

Où en sommes-nous de l'épidémiologie des infections à *Clostridium difficile* en 2014 ? résultats de l'étude EUCLID

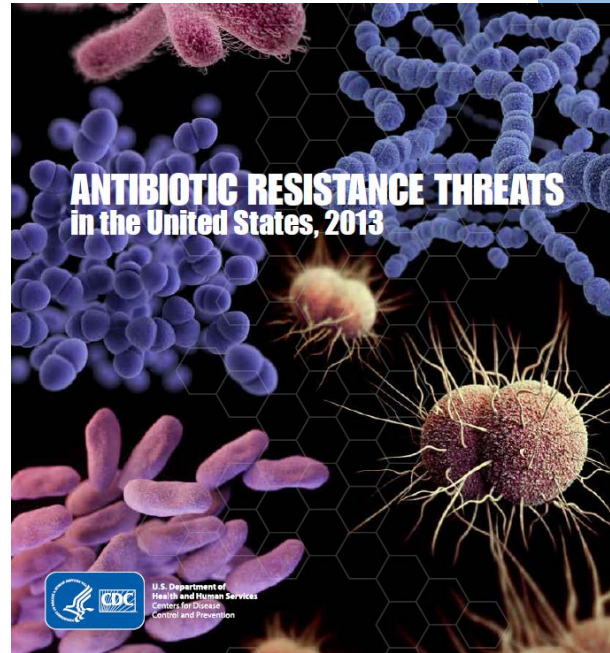
Frédéric BARBUT

Laboratoire *C. difficile* associé au CNR des bactéries anaérobies, Paris
Groupe de recherche clinique n°2 EPIDIFF, UPMC

JNI, Bordeaux, Juin 2014

Déclaration d'intérêts de 2012 à 2014

- **Intérêts financiers : non**
- **Liens durables ou permanents : non**
- **Interventions ponctuelles : Astellas, Sanofi Pasteur, bioMérieux, Cepheid**
- **Intérêts indirects : invitation à des congrès scientifiques (Astellas)**



Urgent Threats

- *Clostridium difficile*
- Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)
- Drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*


Serious Threats

- Multidrug-resistant *Acinetobacter*
- Drug-resistant *Campylobacter*
- Fluconazole-resistant *Candida* (a fungus)
- Extended spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae (ESBLs)
- Vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE)
- Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*
- Drug-resistant Non-typhoidal *Salmonella*
- Drug-resistant *Salmonella* Typhi
- Drug-resistant *Shigella*
- Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*
- Drug-resistant tuberculosis


Concerning Threats

- Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA)
- Erythromycin-resistant Group A *Streptococcus*
- Clindamycin-resistant Group B *Streptococcus*


CLOSTRIDIUM DIFFICILE




250,000
INFECTIONS PER YEAR



14,000
DEATHS




\$1,000,000,000
IN EXCESS MEDICAL COSTS PER YEAR



THREAT LEVEL

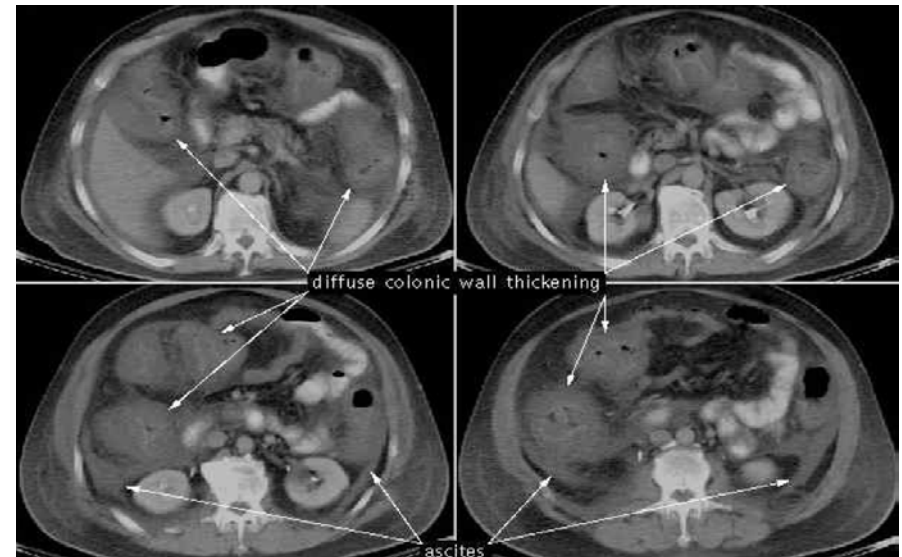
URGENT

This bacteria is an immediate public health threat that requires urgent and aggressive action.



Clostridium difficile

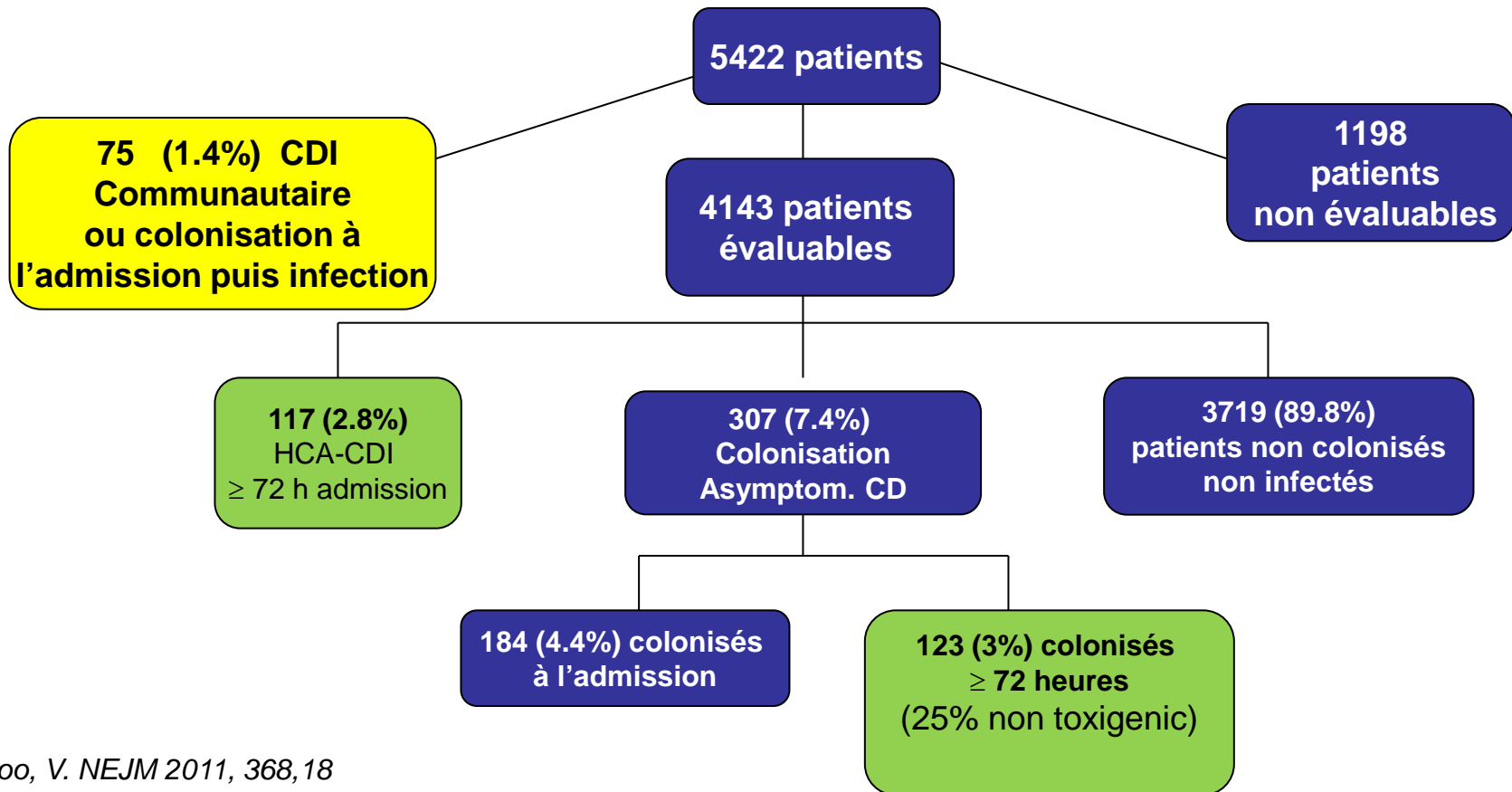
- Seules les souches toxigènes sont pathogènes
- Formes cliniques
 - > 95% CPM
 - 10-25% des diarrhées post ATB
 - 10 % diarrhées nosocomiales
- Complications
 - Mégacôlon toxique, perforation, choc septique (<10%)
 - Colectomies ~ 1%
 - Récidives (2 mois) : ~ 20-25%




Bartlett JG et al., Ann Int Med. 2006
Gerding D., ICHE 2010

RELATIONS INFECTION/COLONISATION

- Etude prospective, 6 hôpitaux (Québec, Ontario), 2006-2007
- Prélèvements de selles à l'admission et toutes les semaines



Evolution de l'épidémiologie des infections à *Clostridium difficile*



1995-2006 : L'ÈRE DES GRANDES ÉPIDÉMIES

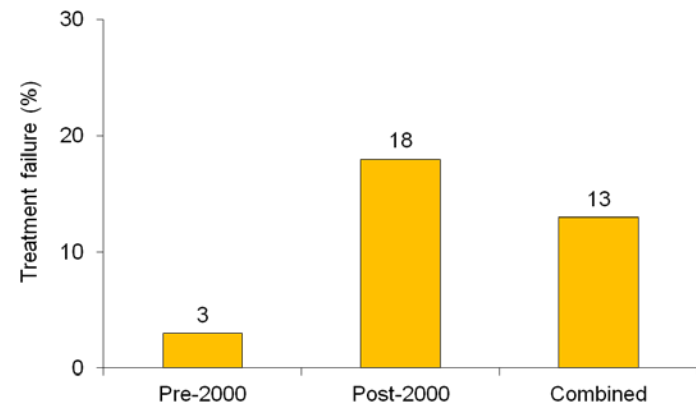
- Les ICD sont plus **fréquentes**
 - x 3-8 en Amérique du Nord en 10 ans

McDonald et al, EID 2006

- Les ICD sont plus **sévères**
 - Mortalité (5% en 1990 vs 13.8% in 2003)
 - Complications (6% vs 18.2%)

Pépin et al., CMAJ, 2004

- Les ICD sont plus souvent **réfractaires aux traitements standards**
 - Echec du MTZ X2.5 (9.6% vs 25.7%)
 - Récidives x2 chez les patients >65 y (28.9% vs 58.4%).



Musher DM et al., CID, 2005; Aslam Lancet Inf Dis, 2005

EMERGENCE D'UN CLONE EPIDEMIQUE

- Une souche épidémique (NAP1/027/BI) a émergé et diffusé

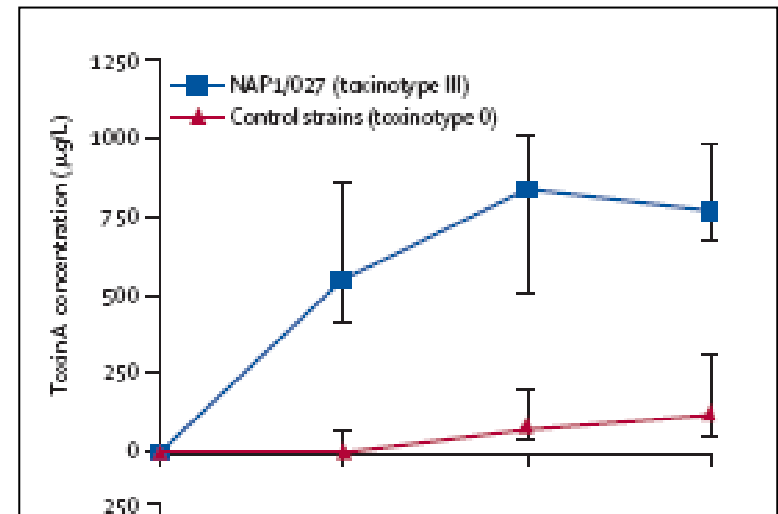
- USA et Canada (2003)
- Europe : 2004-2005
- Asie, Australie
- Endémique aux US (50%), au Québec (80%) et UK (20%) mais rare avant 1990 (<0,3%)

- Caractéristiques

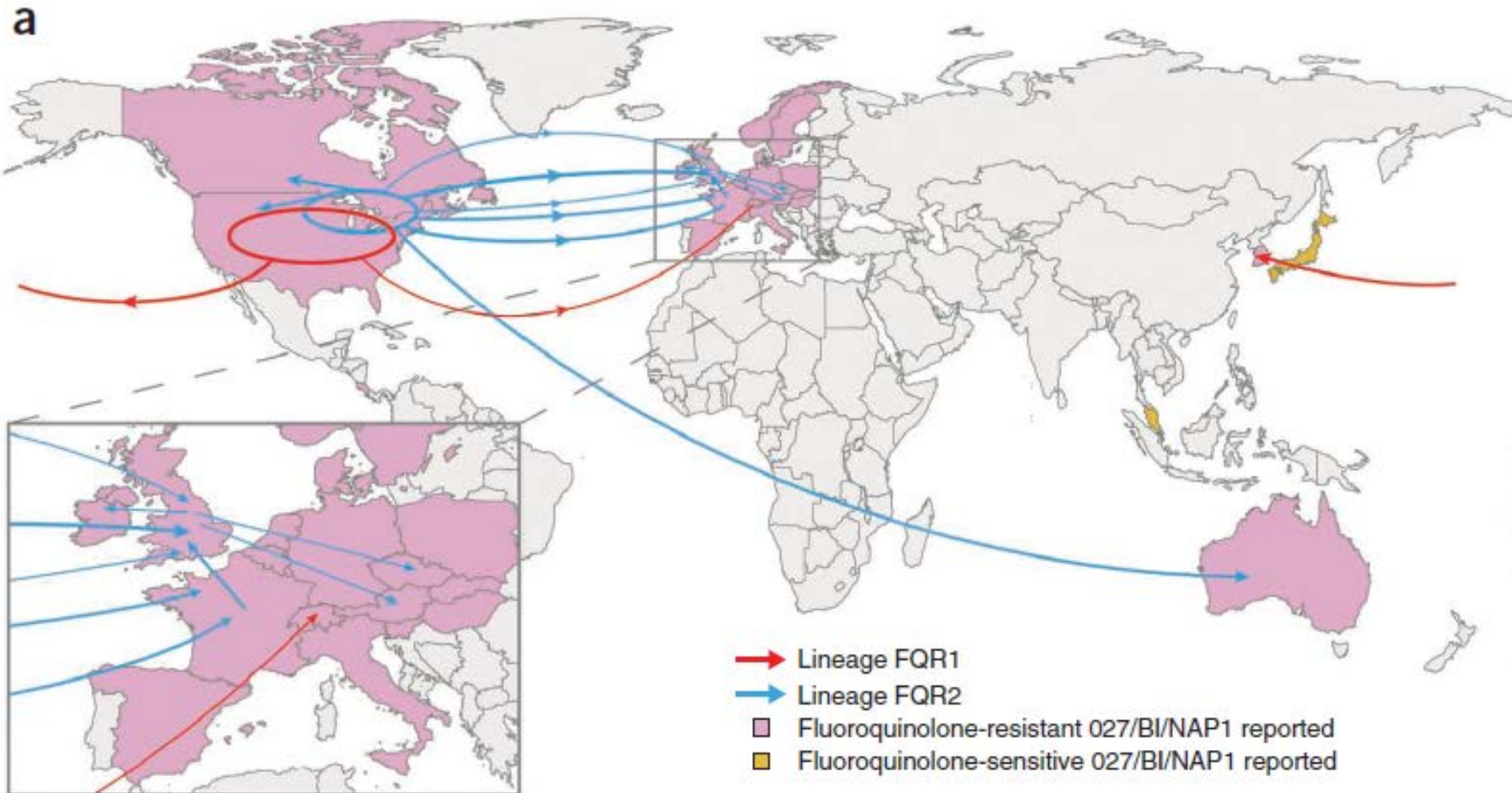
- Sensible au MTZ et à la VA/ Résistant aux FQ
- Production accrue *in vitro* de toxines A et B

(Warny M, Lancet 2005)

- Toxine binaire +
- Meilleure capacité à sporuler ?
(Merrigan M., J. Bact 2010)
- Meilleure translocation de la toxine B ?
(Lanios JM, Plos Path 2010)

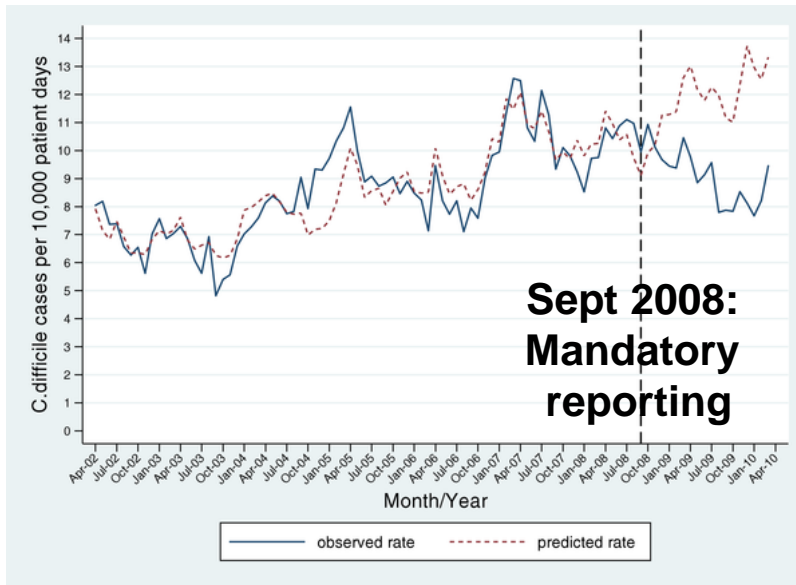


The worldwide spread of *C. difficile* 027/BI/NAP1



2007- 2014 : NOUVELLES TENDANCES ÉVOLUTIVES

- Maitrise des épidémies (l'expérience canadienne (Ontario) et québécoise)



Evolution de l'incidence des ICD,
Ontario 2003-2010
(en rouge: taux prédit selon un modèle de
Poisson)

Daneman N., Plos Medicine, 2012

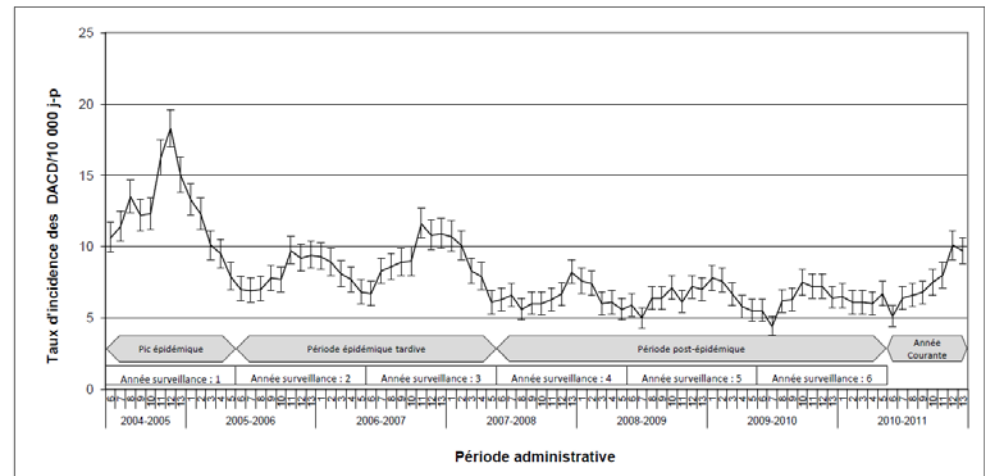


Figure 1 Évolution par période des taux d'incidence des DACD d'origine nosocomiale [IC 95 %], dans les 87 installations ayant participé à toutes les années de surveillance

Evolution de l'incidence des ICD,
Québec 2004-2011

http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1389_SurvCDifficile_5dec2010Au31mars2011.pdf

EVOLUTION DU CLONE 027: l'expérience UK

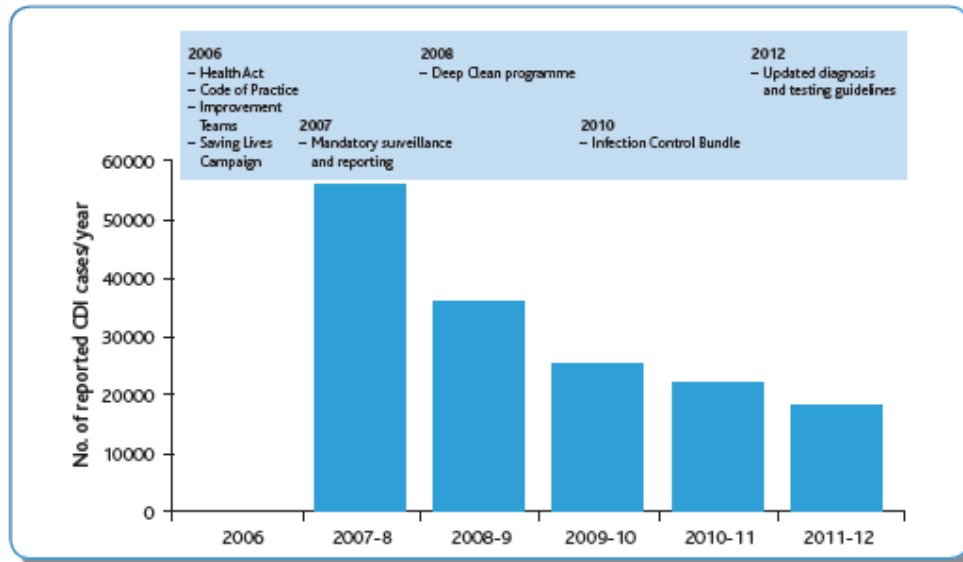


Table 1. Changing Prevalence of the 10 Most Common *Clostridium difficile* Ribotypes in England, 2007–2010

Ribotype	2007–2008	2008–2009	2009–2010	Total
027*	1044 (55)	1504 (36)	1102 (21)	3650 (32)
106*	253 (13)	518 (12)	364 (7)	1135 (10)
001	162 (9)	299 (7)	371 (7)	832 (7)
014/020 ^a	54 (3)	220 (5)	433 (8)	707 (6)
015*	46 (2)	224 (5)	330 (6)	600 (5)
002*	57 (3)	238 (6)	302 (6)	597 (5)
078*	35 (2)	149 (4)	285 (5)	469 (4)
005*	27 (2)	118 (3)	213 (4)	358 (3)
023*	21 (1)	112 (3)	149 (3)	282 (3)
016*	0	79 (2)	139 (3)	218 (2)
Others*	201 (11)	731 (17)	1514 (29)	2446 (22)
Total	1900 (100)	4192 (100)	5202 (100)	11294 (100)

All data are No. (%).

* Significant ($P < .05$) change from 2007–2008 to 2009–2010.

Table 3. Reported Complications Associated With *Clostridium difficile* Infection

Ribotyping Network (CDRN)

Complications	No./Total Responses (%)			P Value ^a
	2007–08 (n = 2109)	2008–09 (n = 4774)	2009–10 (n = 5720)	
Admission to ICU	76/1266 (6)	98/2485 (4)	122/3301 (4)	.02
All-cause mortality within 30 d of CDI diagnosis	295/1031 (29)	423/2091 (20)	324/2298 (14)	<.01
Associated with pseudomembranous colitis	35/956 (4)	45/1751 (3)	98/2201 (5)	NS
Associated with toxic megacolon	79/781 (10)	99/1691 (6)	47/2458 (2)	<.001
Surgical procedure as a result of CDI	70/169 (41)	134/1102 (12)	47/2553 (2)	<.001

Abbreviations: CDI, *Clostridium difficile* infection; ICU, intensive care unit; NS, not significant.

^a P value of trend between 2007–2008 and 2009–2010.

2007- 2014 : NOUVELLES TENDANCES ÉVOLUTIVES

- **Emergence de nouveaux clones**

Gorhuis *et al.*, CID 2008

- **078/126** (formes sévères, communautaires, adultes jeunes)

- **Le nombre de cas communautaires est en progression**

- ✓ **ECDIS 2008** (Europe) (509 ICD)
 - 20% communautaires

Bauer *et al.*, Lancet 2011

- ✓ **ICD-RAISIN 2009** (France) (1316 cas)
 - 28% communautaires

Eckert *et al.*, MMI 2013

- **Profils de patients atypiques**

CDC, MMWR 2005

- Patients jeunes sains (femmes en peripartum, enfants)
- 24-54 % sans ATCD ATB (formes communautaires)

- **Les ICD concernent le milieu vétérinaire**

Songer G. *et al.*, EID 2009

- Epidémies dans des élevages de porcelets, volailles, veaux ...
 - Déséquilibre de flore (ATB, jeunes animaux)
- Isolement de CD dans les viandes, légumes, coquillages...
 - Plus fréquent aux US qu'en France
 - Recouvrement des génotypes humains/animaux/aliments

Gould *et al.*, CID 2010

Situation actuelle

A decorative graphic consisting of several horizontal lines in shades of blue and white, extending across the width of the slide below the title.

ENQUÊTES DE PRÉVALENCE des IAS

	Etats-Unis (2010)	Europe (2012)	France (2012)
Nb ES	183	1149	1938
Prévalence IAS	4.0%	6.0%	5.1%
Infections gastro-intestinales (%)	17.1% (3 ^{ème} rang)	7.7% (5 ^{ème} rang)	4.3% (7 ^{ème} rang)
dont <i>C. difficile</i>	70,9%	48%	43.5 %
Fréquence de <i>C. difficile</i> parmi les germe responsables d'IN	12.1% (1 ^{er} rang)	5.4% (8 ^{ème} rang)	2.7% (9 ^{ème} rang)

Magill SS, NEJM 2014; 370, 1198-208

<http://www.invs.sante.fr/content>

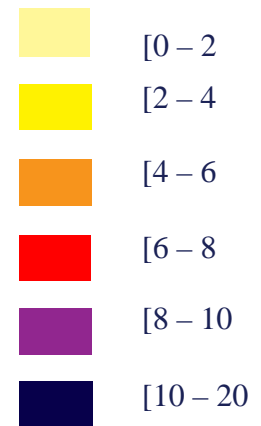
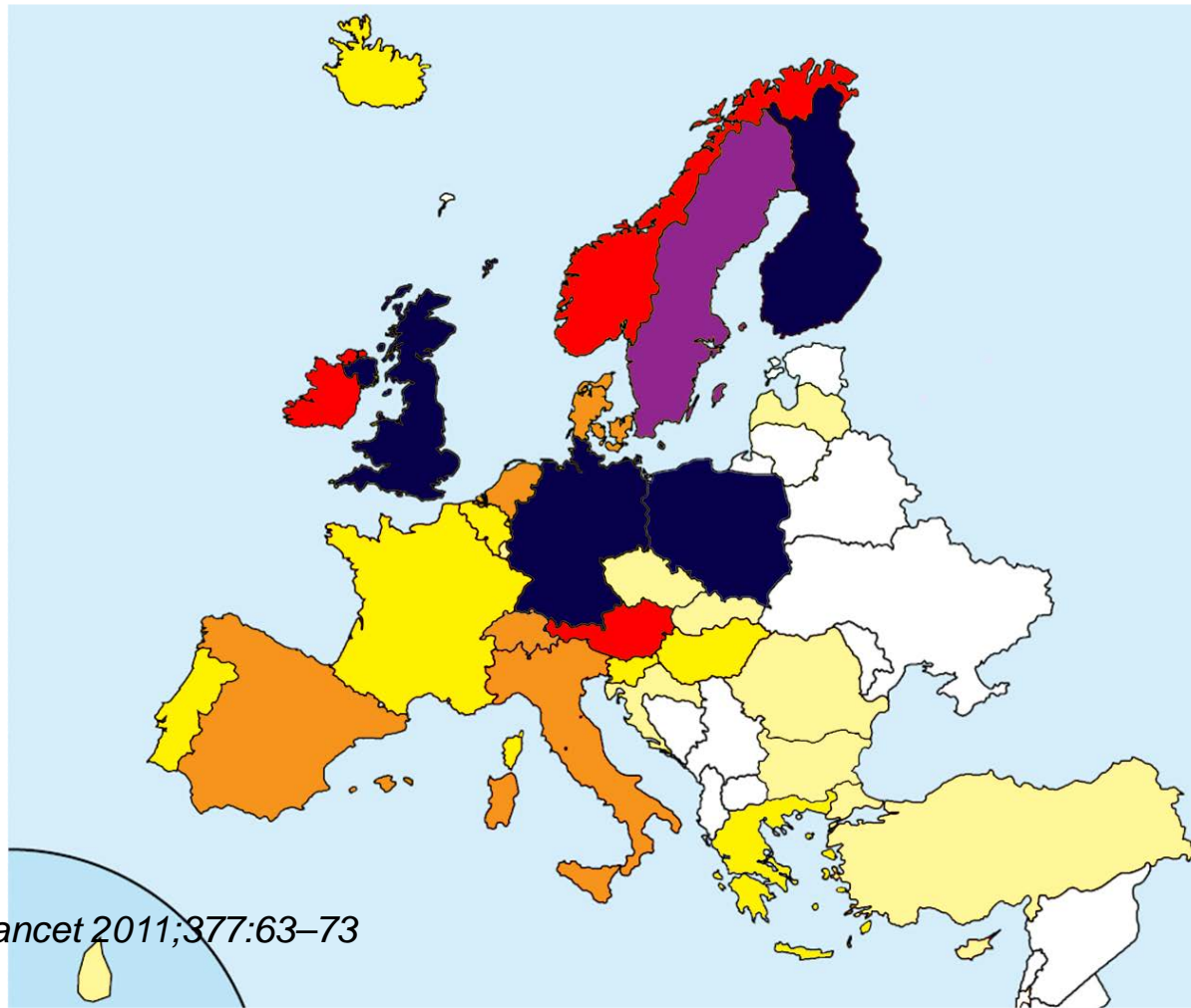
<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-pps.pdf>

SITUATION EUROPEENNE : ECDIS-net, 2008

ICD = 4,1/ 10,000 patient-days
1 infection toutes les 436 admissions



97 ES, 34 pays

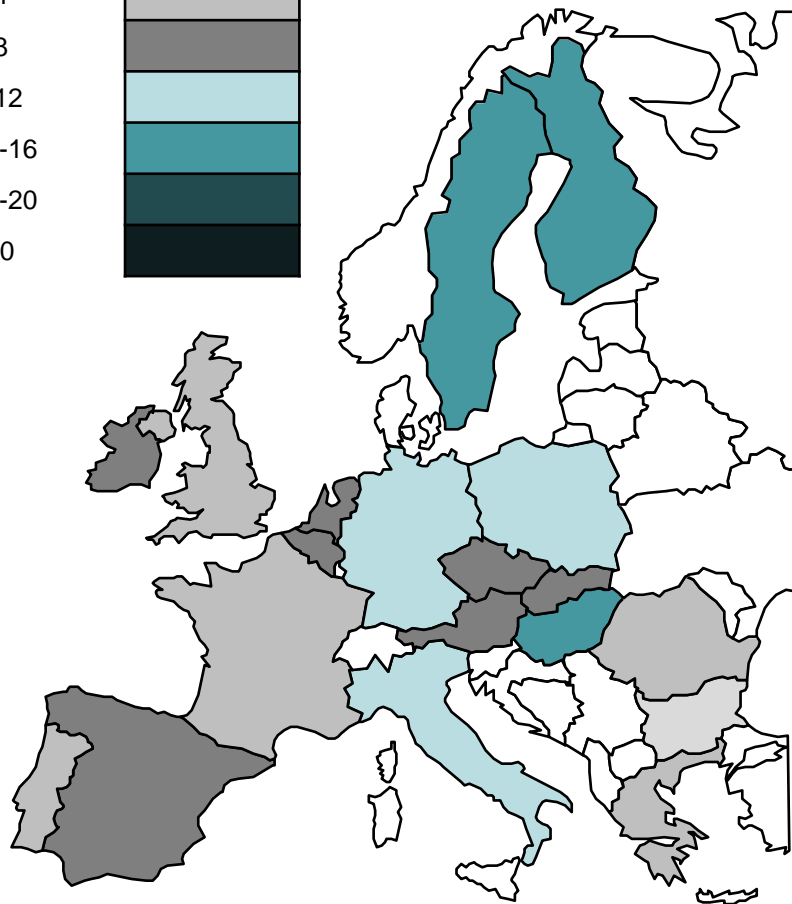
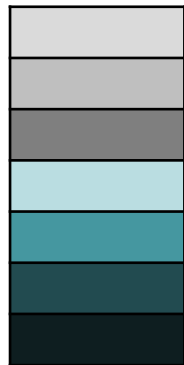


SITUATION EUROPÉENNE : EUCLID, 2011-2013

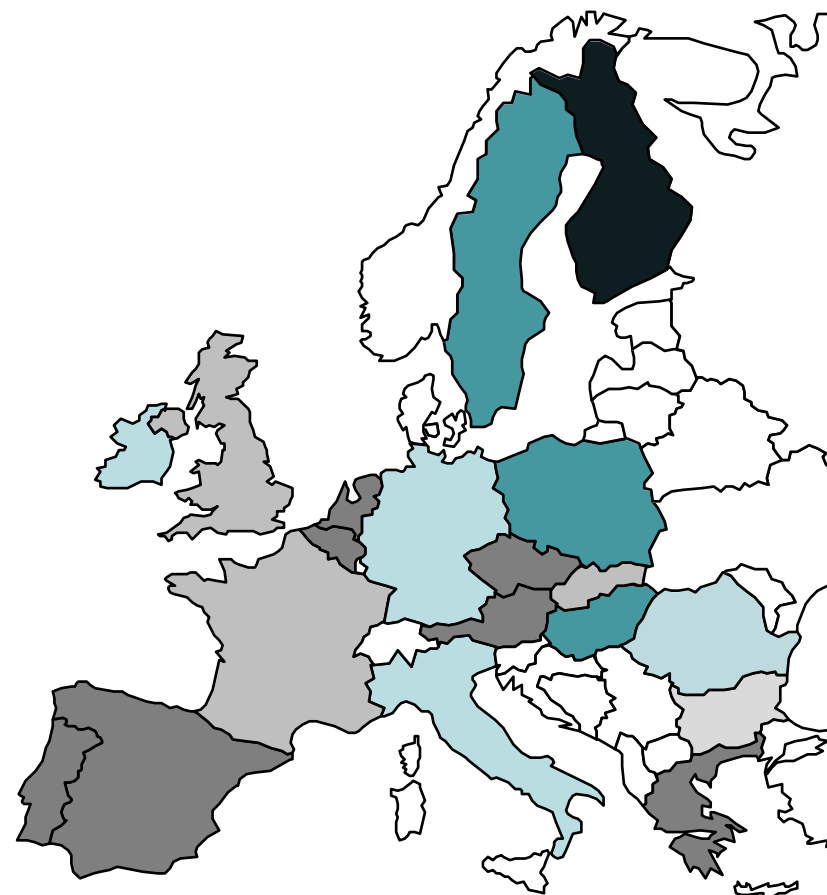
6.6 / 10,000 pt-j (Sept 2011-Aug 2012)

7.9 / 10,000 pt-j (Sept 2012-Aug 2013)

<1
1-4
4-8
8-12
12-16
16-20
>20



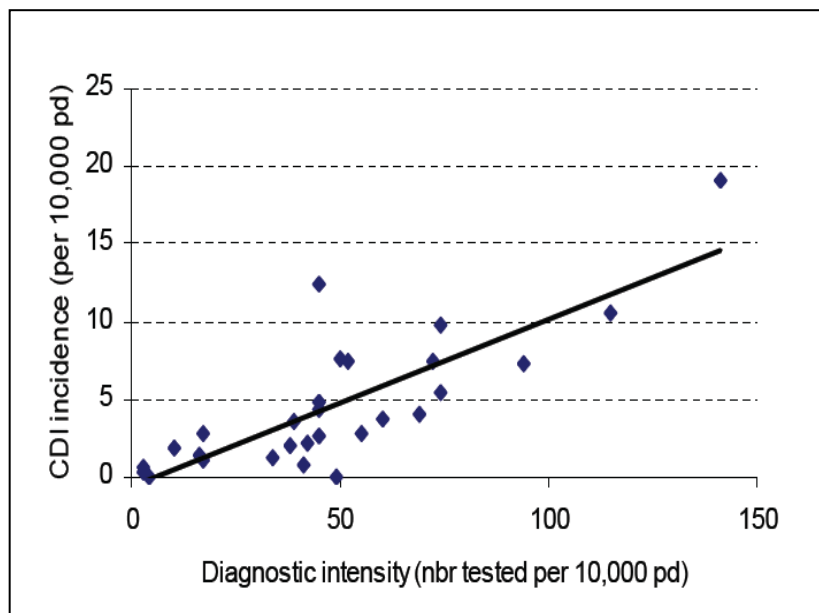
2011-2012



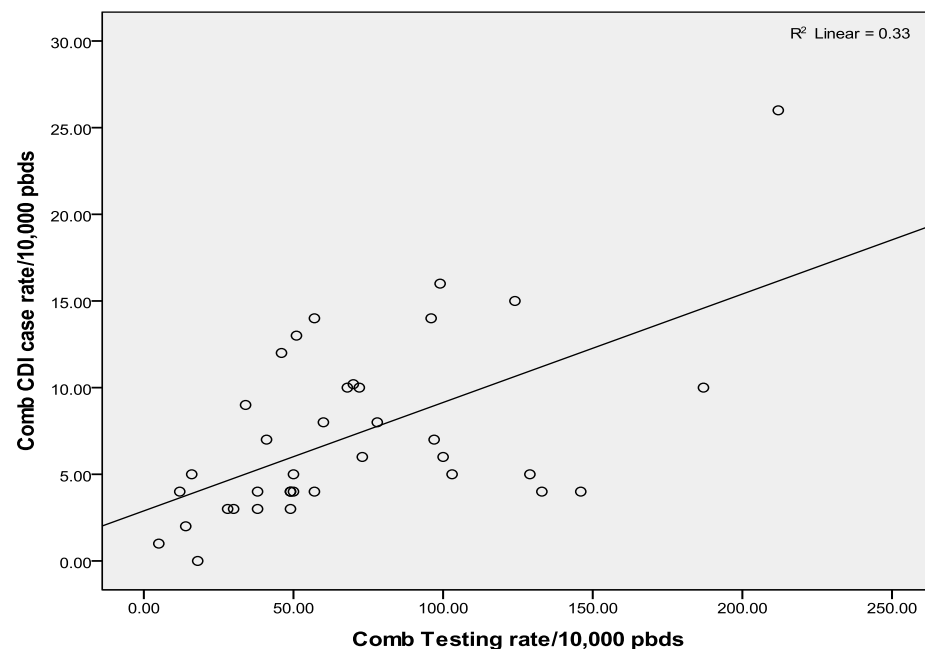
2012-2013

L'incidence dépend de la densité de prescription

Au niveau des pays



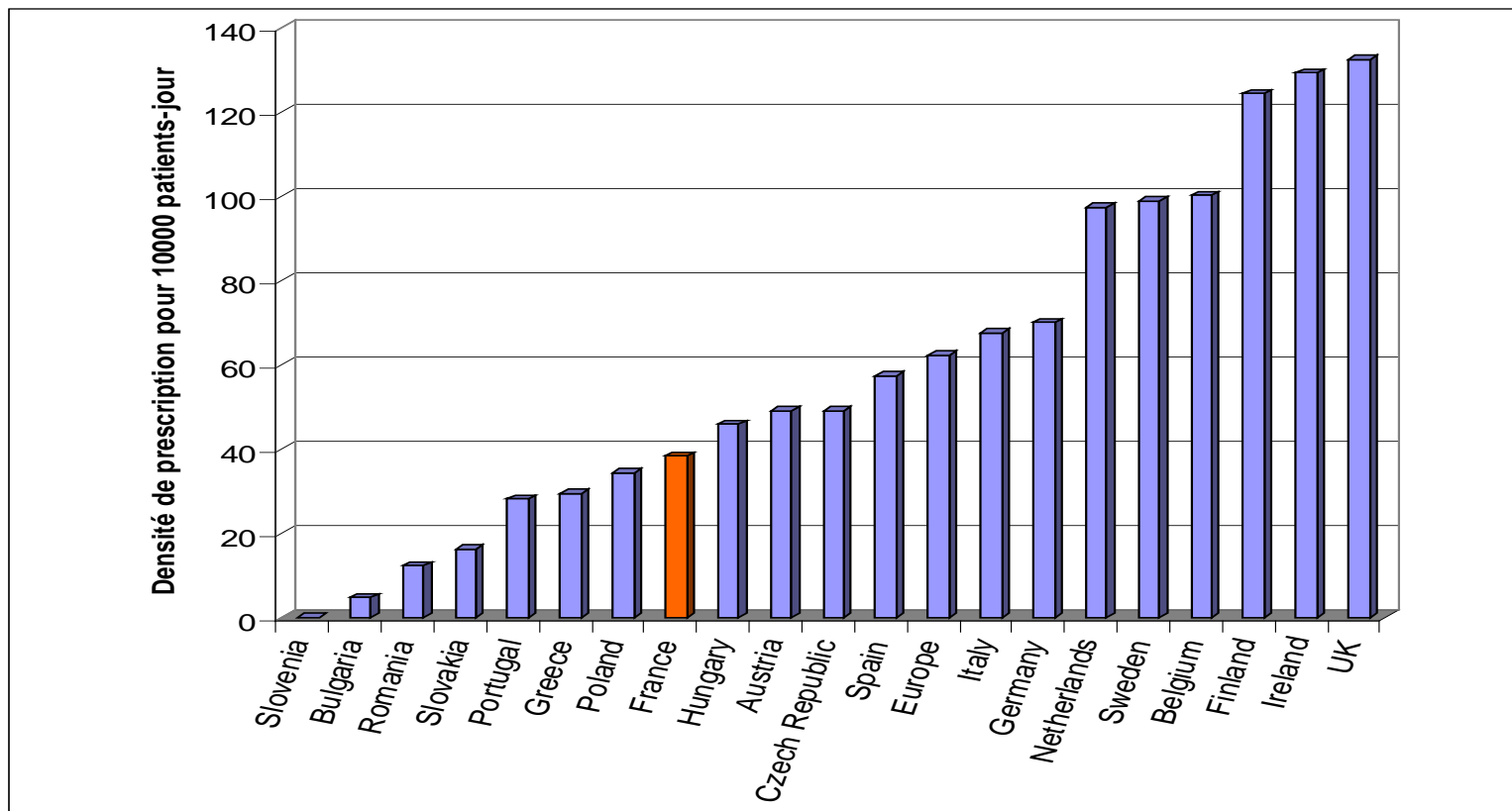
ECDIS net, 2008



EUCLID, 2011

DENSITE DE PRESCRIPTION

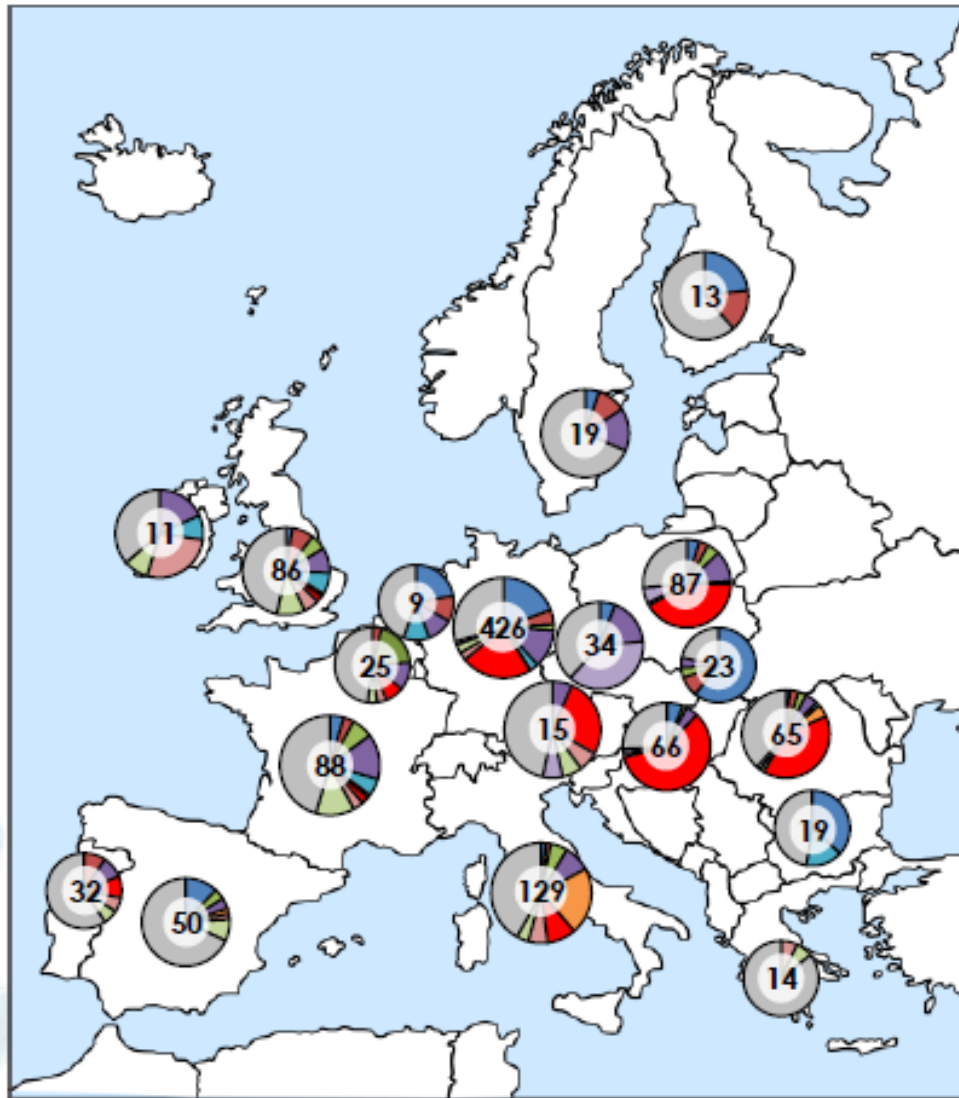
- La densité de prescription est de $36,3 \pm 25,2$ pour 10 000 patients-jours
→ moyenne basse de l'Europe



PCR-RIBOTYPES EN EUROPE (EUCLID 2011)

- **1211 souches** de *C. difficile*
- **Très grande diversité de PCR-Ribotypes en Europe**
 - 138 PCR-ribotypes différents (20 pays)
 - Seulement 65 PCR-ribotypes différents en 2008 (26 pays) (Bauer 2008).
- **PCR-ribotype 027 = le plus fréquent (18%)** mais avec une grande disparité de répartition; 89% sont isolés dans 4 pays
 - Allemagne (44% du total),
 - Hongrie (18%),
 - Pologne (16%)
 - Roumanie (12%).
- **La majorité des pays (14/16) a une grande variété de PCR ribotype sans clone dominant.**
 - 35% des souches de République Tchèque appartiennent au PCR-ribotype 176
 - 39% de souches italiennes appartiennent à 2 PCR-ribotypes :018 (22%) and 356 (17%).

PCR-RIBOTYPES EN EUROPE



Ribotype (proportion, %)

- 001/072 (11.1%)
- 002 (4.0%)
- 010 (3.4%)
- 014/020 (10.2%)
- 015 (2.5%)
- 018 (3.0%)
- 027 (18.4%)
- 078 (3.1%)
- 140 (4.0%)
- 176 (2.1%)
- Other (n=109)

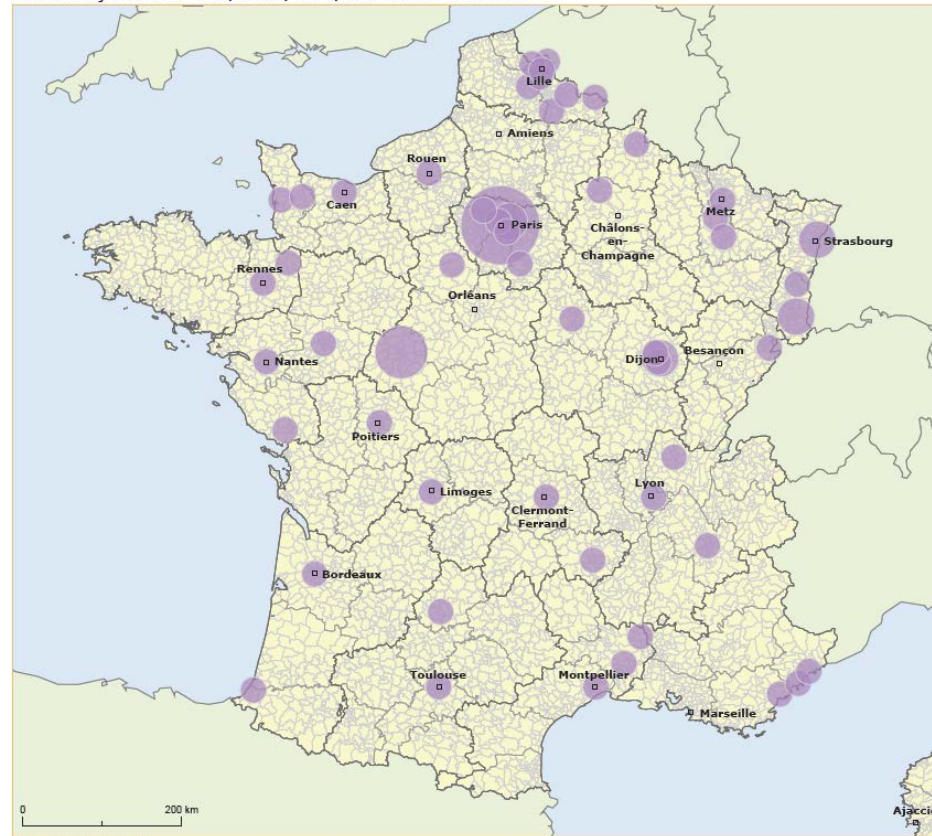
SOUS-DIAGNOSTIC DES ICD :

Données Françaises de l'étude EUCLID

- Enquête de prévalence, multicentrique prospective
- Recherche **un jour donné** (décembre 2012 et juillet 2013) de *C. difficile* sur toutes les selles diarrhéiques reçues par chaque laboratoire des établissements participants.
 - indépendamment de la demande du clinicien d'une recherche de CD
 - Exclusions :
 - Doublons d'échantillons de selles
 - Les patients de consultation, d'hôpital de jour
 - Les échantillons de selles moulées
 - Écouvillons envoyés pour recherche de BMR
 - Méthode :
 - screening (GDH+toxine)
 - confirmation : culture toxigénique

Description des ES participants

Carte française des 70 hôpitaux participants à l'étude EUCLID

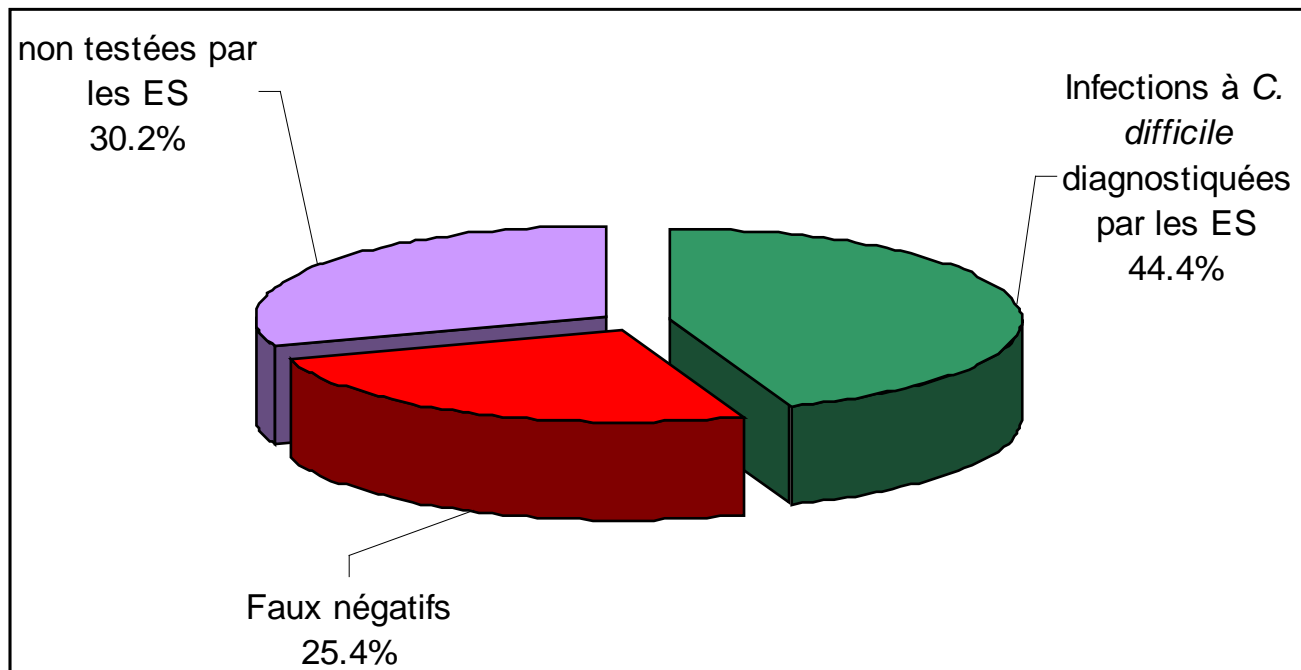


© Emc3 - IGN Paris - Geofla

	CHU N (%)	CH>300 lits N (%)	CH<300 lits N (%)	Clinique N (%)	Total N (%)
Nombre d'ES participants	30 (42.9%)	29 (41.4%)	3 (4.3%)	8 (11.4%)	70

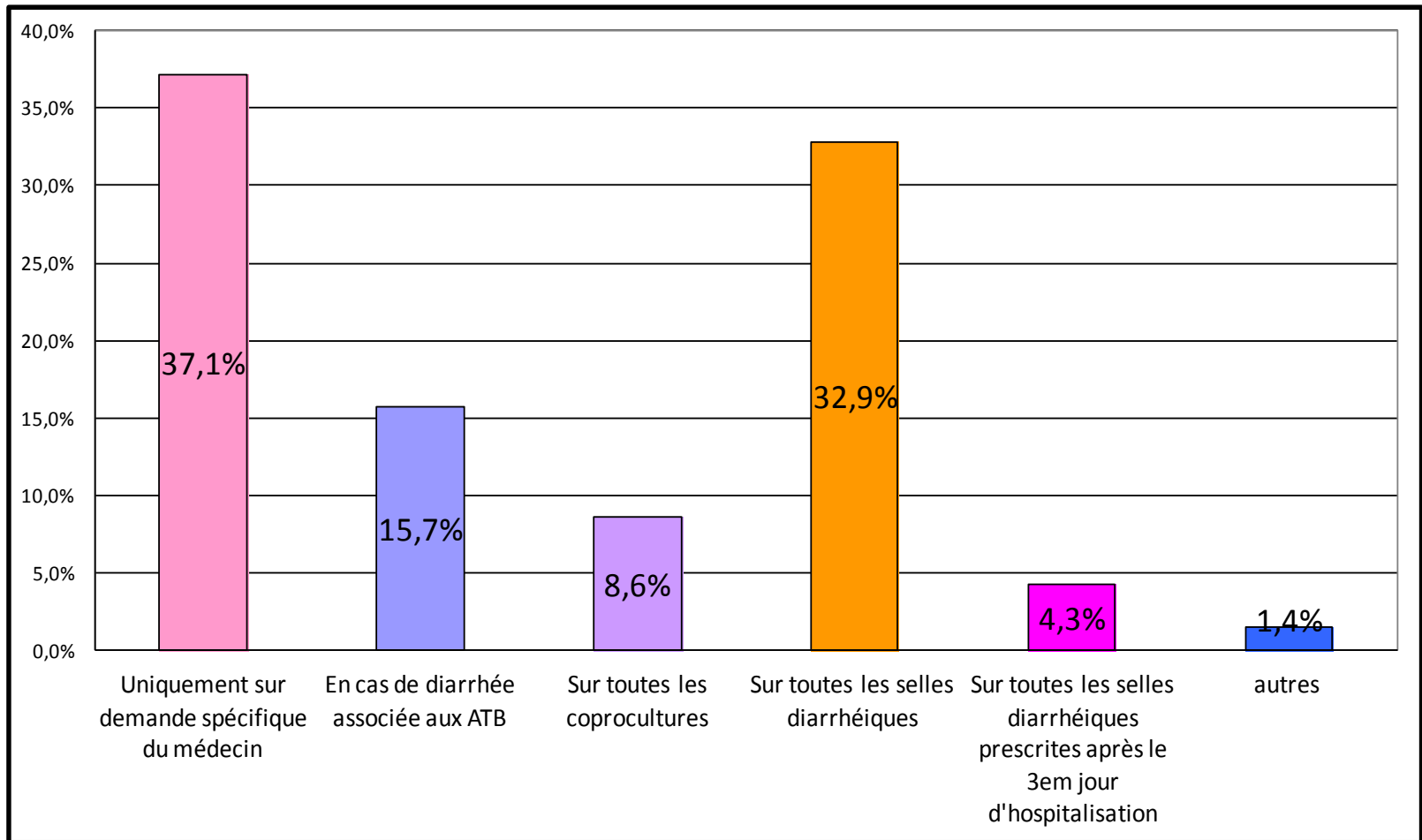
LES ICD SONT SOUS-DIAGNOSTIQUÉES

- Analyse de 651 selles (70 ES) par le CNR
- 9.7% des échantillons positifs à *C. difficile* toxinogène
- 55.6% des ICD NON diagnostiquées par l'ES



- Estimation : **Entre 4 160 et 6 935 ICD non diagnostiquées en 1 an!**

Stratégies diagnostiques de *C. difficile*



Description des tests diagnostics utilisés par les hôpitaux participants

	Diagnostic basé uniquement sur la recherche de toxines libres	Diagnostic reposant uniquement sur la présence de souches toxigènes	Diagnostic reposant sur la présence de souches toxigènes et de toxines libres	TOTAL
Méthodes multiples	0.0%	0.0%	40.7% (11/27)	15.7 % (11/70)
Une seule méthode	70.0% (14/20)	26.1% (6/23)	0.0%	28.6% (20/70)
Algorithme	25.0% (5/20)	69.6% (16/23)	59.3% (16/27)	52.8 % (37/70)
Autre	5.0% (1/20)	4.3% (1/23)	0.0%	2.9% (2/70)
TOTAL	28.6% (20/70)	32.9% (23/70)	38.6% (27/70)	

CONCLUSIONS

- **Augmentation de l'incidence des ICD en Europe et en France**
 - Réelle augmentation ?
 - Meilleure sensibilisation des cliniciens ?
 - Méthodes plus sensibles ?
- **Le diagnostic d'ICD reste largement sous-estimé en France**
- **Il y a une grande variété de génotypes circulants. Le clone 027 est prédominant en Europe de l'Est.**
- **L'incidence dépend :**
 - De la densité de prescription
 - Des méthodes diagnostiques (toxines libres vs souche toxigène)
 - ➡ Besoin de standardiser le diagnostic et de réactualiser les recommandations
 - L'incidence est un reflet de la politique ATB et des PCC
 - ➡ Indicateurs de la qualité et de la sécurité des soins

EUROPEAN *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* INFECTION SURVEILLANCE NETWORK (ECDIS-NET)

The ECDIS-Net is a European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC)-funded project implemented to enhance laboratory capacity for CDI detection and surveillance in Europe (www.ecdisnet.eu). ECDIS-Net is a multidisciplinary group of scientists working in collaboration with national public health institutes. The project aims to assess national laboratory capacity across Europe and then to improve this by:

- Establishing a European nomenclature for *C. difficile* ribotypes
- Compiling a comprehensive reference collection and database of *C. difficile* strains and providing standard strains to laboratories
- Developing a European CDI surveillance protocol and implementing educational workshops and training modules on microbiological methods for testing *C. difficile*.

The ECDC contract for the funding of ECDIS-Net runs until 2014. The maintenance of such a network, and the expansion of CDI testing services in many countries through education and capacity-building, are vital to improving CDI patient care in Europe.

CDI caused or contributed to 40% of deaths that occurred within 3 months of diagnosis.¹⁰

CDI should be included within national HAI surveillance systems.

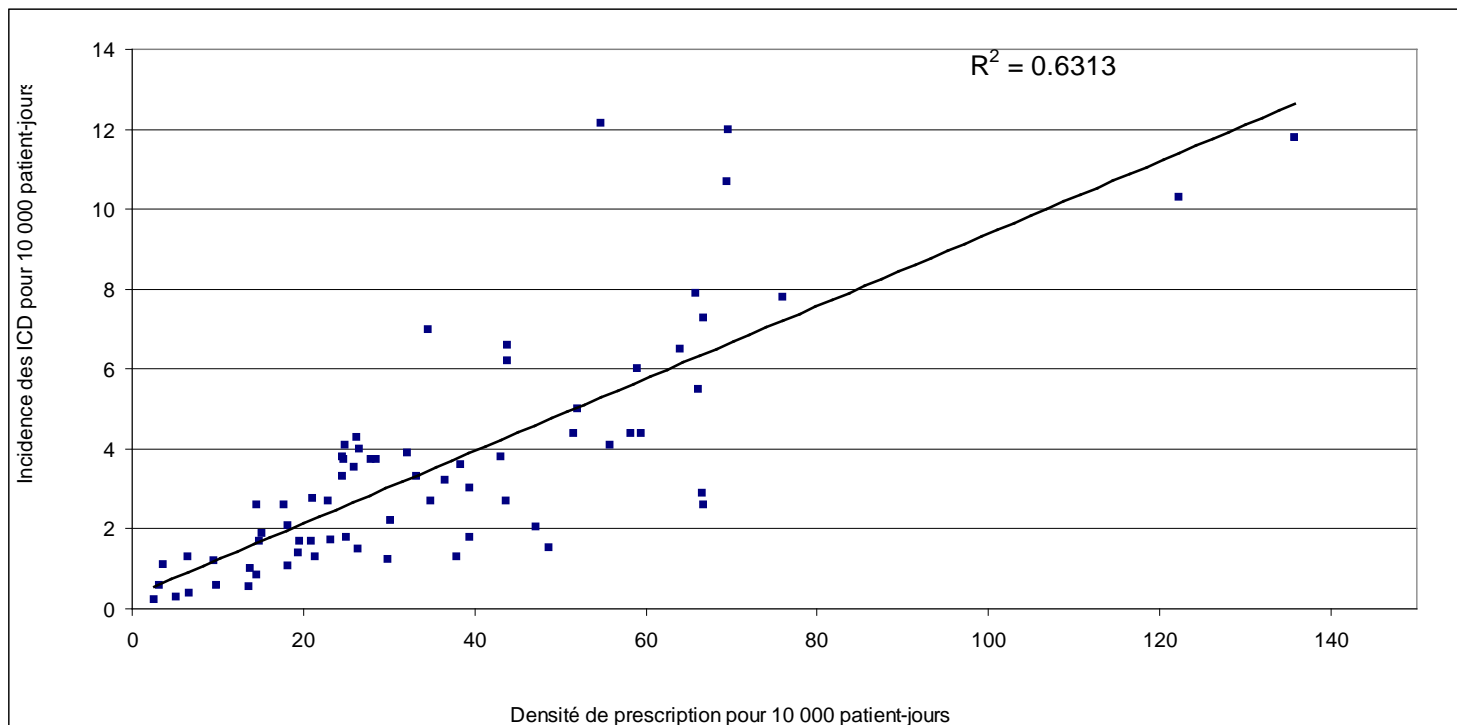
Indicators of HAI burden, including CDI, are a measure of overall patient safety and quality of care.

Clostridium difficile infection in Europe

A CDI Europe Report

Incidence-densité de prescription

Variables	Résultats
Nb de recherches CD pour 10 000 patients-jours Moyenne \pm ET Médiane (IQ25, IQ75)	36.3 \pm 25.2 29 (19 - 50)
Nb d'ICD pour 10 000 patients-jours Moyenne \pm ET Médiane (IQ25, IQ75)	3.6 \pm 2.9 2.8 (1.5 - 4.3)





JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine & Limousin

du mercredi 11 au
vendredi 13 juin 2014
Palais des congrès de Bordeaux



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Barbut Frédéric


Titre : Où en sommes-nous de l'épidémiologie des infections à *Clostridium difficile* en 2014 ? résultats de l'étude EUCLID

 Consultant ou membre d'un conseil scientifique : RFL, Serodiff

OUI NON

 Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents :

OUI NON

 Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations : Astellas, Diasorin,

OUI NON

 Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

