

# Actualités sur le diagnostic des infections à *Clostridium difficile*

Dr Catherine Eckert  
Laboratoire associé *C. difficile*, Paris  
GRC n°2 EPIDIFF, UPMC

**5ème journée régionale  
de formation et d'information  
Prévention du risque infectieux en EHPAD**

**Jeudi 23 mai 2013**



## Conflits d'intérêts

- bioMérieux
- DiaSorin
- Biosynex
- BD
- Cepheid
- R-Biopharm
- Eurobio
- Theradiag
- Quidel molecular
- Astellas

# *Clostridium difficile*

- Souches **toxigènes (pathogènes)**
  - Toxine A = « entérotoxine » = TcdA
  - Toxine B = « cytotoxine » = TcdB
- Souches non toxigènes (non pathogènes)

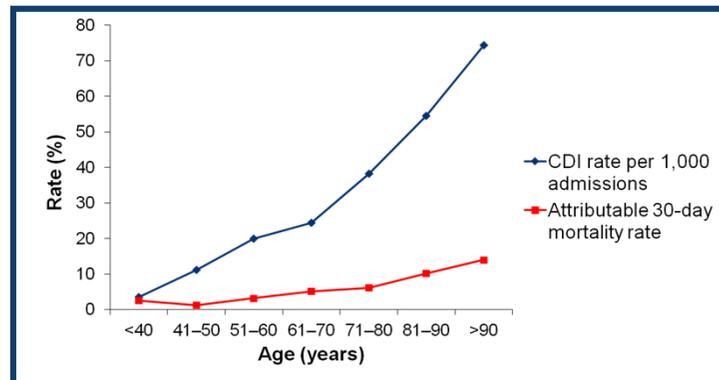


- 10-25% des diarrhées simples post-antibiotiques
- > 95% des CPM
- 10% des diarrhées nosocomiales



# Facteurs de risque d'infections à *Clostridium difficile*

- Antibiotiques
- Comorbidités (cancer...)
- Durée d'hospitalisation
- IPP
- Age > 65 ans...

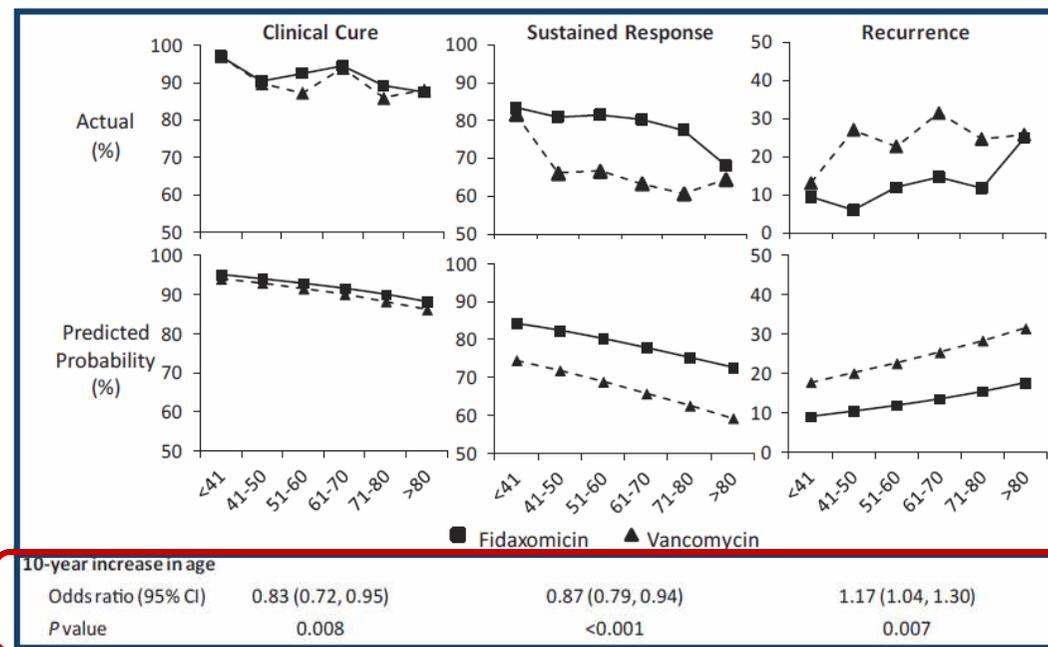


Bignardi *et al.*, JHI, 1998  
 Gerding DN, CID 2004  
 Loo V., NEJM 2011  
 Loo *et al.* NEJM 2005

➤ L'incidence et la mortalité attribuable liées aux ICD augmentent avec l'âge

## Age élevé = facteur de risque de:

- Forme plus sévère
- Récidives
- Mortalité (attribuable ou contributive)
- Taux de guérison plus faible



Louie *et al.* JAGS 2013  
 Morrison *et al.* CID 2011  
 Simor JAGS 2010

# Infection ou colonisation?

- **La colonisation est plus fréquente que l'infection** (Loo *et al.* NEJM 2011)

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

- **2.8% ICD nosocomiale**
- **3% colonisation après l'admission**
- **Portage fréquent** de *C. difficile* à l'hôpital, notamment en SSR/SLD
  - Allemagne **4,2%** (0-10%) pts **colonisés par 1 souche tox** en maison de retraite (Arvand *et al.* PLOS one 2012)
  - Irlande **7%** pts **porteurs asymptomatiques de souches tox** (Ryan *et al.* Ir J Med Sci 2010)
- La **diarrhée peut être fréquente** (laxatifs, norovirus, ATB...)

# Diagnostic des ICD

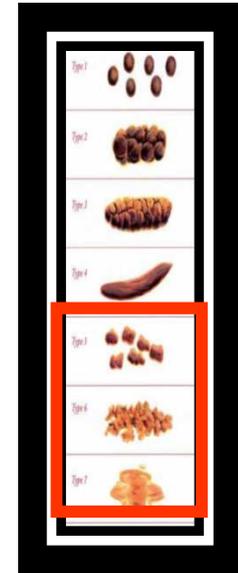
- **Définition** : tableau clinique compatible avec une ICD et la preuve microbiologique de la présence d'une souche de *C. difficile* productrice de toxines dans les selles sans autre cause évidente de diarrhée ou présence d'une CPM (Bauer, CMI 2009)
- **Le diagnostic doit être rapide et fiable**
  - Prise en charge du patient
  - Prévention de la transmission nosocomiale
  - Précision des données épidémiologiques
- **Critères de choix pour une méthode diagnostique:**
  - Spécificité
  - Sensibilité
  - Rapide
  - Peu coûteux
  - Simple



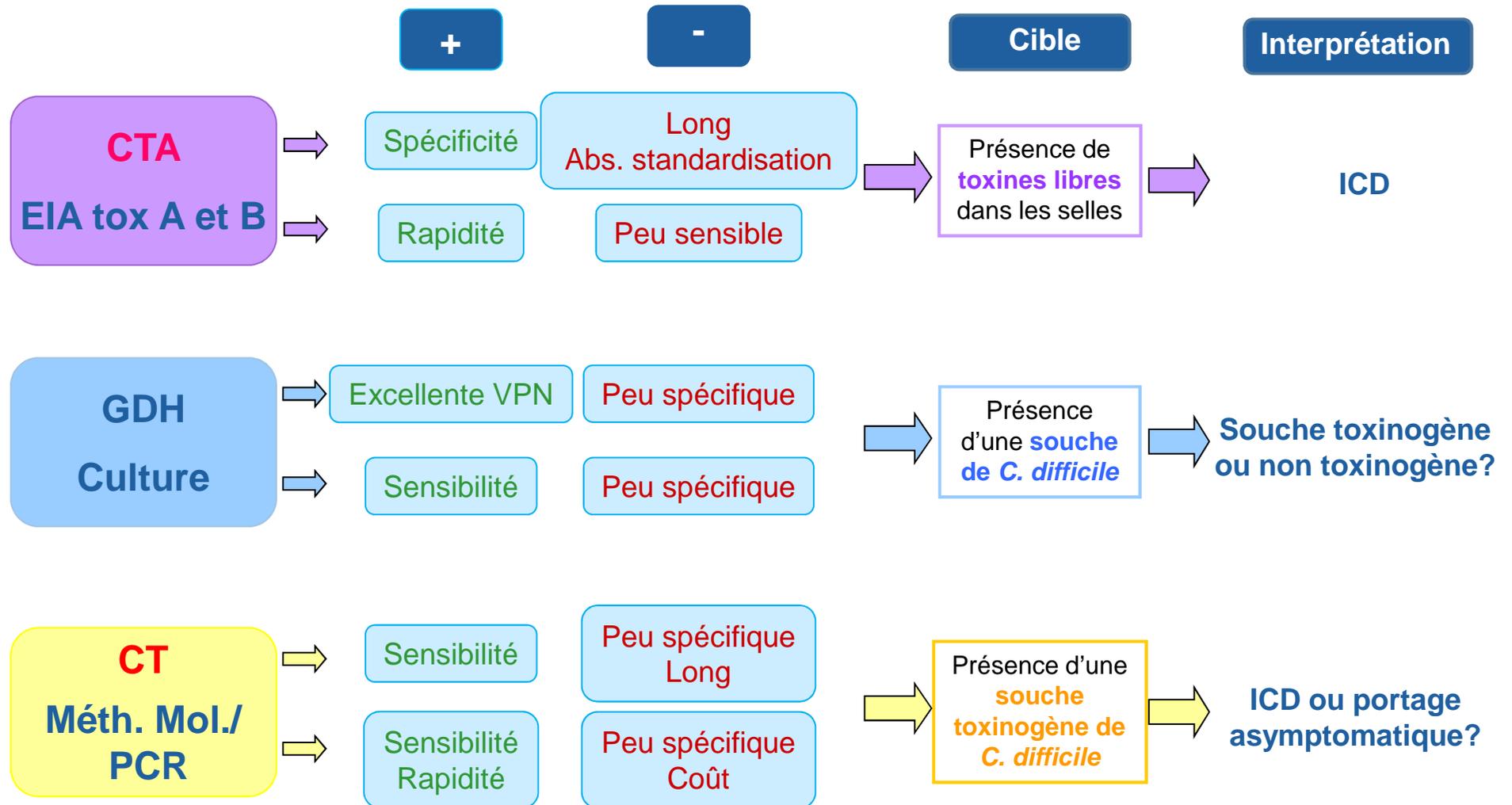
**Aucune des méthodes actuelles  
ne satisfait tous ces critères**

# Diagnostic des ICD: ce qu'il faut savoir

- Selles **diarrhéiques** (échelle de Bristol, aspect 5, 6 ou 7)
- **Eviter la répétition des tests** dans les 7 jours :
  - La répétition des tests est une **pratique courante- Cher**
  - **Gain faible** quelle que soit la méthode utilisée (<2% en général) (Aichinger, JCM 2008)
  - Augmentation du nombre de **faux positifs (diminution de la VPP)** (Litvin ICHE 2009)
- **Pas de contrôle après traitement**
  - Spores détectables chez **7%** (2/28) des pts à la **fin du tt** (Sethi *et al.* ICHE 2010)
  - Cultures positives chez **56%** (15/27) après **1 à 4 sem après l'arrêt du tt**
- « **Règle des 3 jours** » : toutes les diarrhées nosocomiales devraient faire l'objet d'une recherche de *C. difficile*, quelle que soit la demande du clinicien
- **Tests EIA : sensibilité insuffisante**, ne devraient pas être utilisés comme seule méthode diagnostique
- **Interaction avec le clinicien**



# Différentes méthodes diagnostiques



➔ **Cibles différentes**

# Les méthodes moléculaires

**Illumigene® C. difficile\***  
Meridian Bioscience



Amplification isotherme en boucle LAMP

**tcdA**

**AmpliVue\***  
Quidel® Molecular



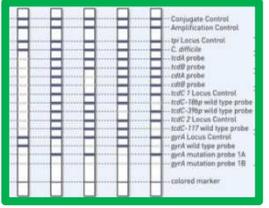
Amplification isotherme hélicase-dépendante (Biohelix®)



PaLoc

Plusieurs cibles

GenoType Cdif  
Hain lifescience



Xpert® C. difficile\*  
Cepheid



RIDA®GENE  
Clostridium difficile  
& Toxin A/B  
R-Biopharm



**Simplexa™ C. difficile  
Universal Direct\***  
FOCUS Diagnostics



**BD GeneOhm™ Cdiff Assay\***  
BD



**tcdB**

**Seeplex® Diarrhea ACE Detection**  
Seegene



**BD MAX™ Cdiff**  
BD



**Prodesse ProGastro Cd assay\***  
Gen-Probe



**Portrait Toxigenic C. difficile Assay\***  
Portrait, Great Basin



Amplification isotherme hélicase-dépendante

# Les méthodes moléculaires : recommandations

- Comparée à la culture toxigénique, tous les tests ont une sensibilité trop basse à l'exception des méthodes moléculaires (ESCMID)

REVIEW 10.1111/j.1469-0691.2009.03098.x

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): Data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI)

M. J. T. Crobach<sup>1</sup>, O. M. Dekkers<sup>2</sup>, M. H. Wilcox<sup>3</sup> and E. J. Kuijper<sup>1</sup>



- A évaluer (SHEA/IDSA)



INFECTION CONTROL AND HOSPITAL EPIDEMIOLOGY MAY 2010, VOL. 31, NO. 5

SHEA-IDSA GUIDELINE

Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Stuart H. Cohen, MD; Dale N. Gerding, MD; Stuart Johnson, MD; Claran P. Kelly, MD; Vivian G. Loo, MD; L. Clifford McDonald, MD; Jacques Pepin, MD; Mark H. Wilcox, MD

- Possible comme seule méthode diagnostique (ASM)



A Practical Guidance Document for the Laboratory Detection of Toxigenic *Clostridium difficile* September 21, 2010\*

- Sensibles et spécifiques mais chères (ASID)



CLINICAL GUIDELINES

Australasian Society for Infectious Diseases guidelines for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection

Allen C Cheng, John K Ferguson, Michael J Richards, Jennifer M Robson, Gwendolyn L Gilbert, Alistair McGregor, Sally Roberts, Tony M Korman and Thomas V Riley

# Les méthodes moléculaires: méthodes sensibles

Auteurs (année)	Test	Nb éch.	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Gold standard	Préal. (%)
Barbut <i>et al</i> (2009)	BD GeneOhm™ Cdiff Assay	300	93,9	97,7	CT	11
Stamper <i>et al</i> (2009)		401	83,6	98,2	CT	15,2
Knetsch <i>et al</i> (2010)		526	88,3	96,9	CT	19,2
Le Guern <i>et al</i> (2012)	BD MAX Cdiff	360	97,7	99,7	CT	12,2
Novak Weekley <i>et al</i> (2010)	Xpert® C. difficile	432	94,4	96,3	CT	16,7
Shin <i>et al</i> (2012)		253	100	94,6	CT	19,4
Stamper <i>et al</i> (2009)	Prodesse ProGastro Cd assay*	285	77,3	99,2	CT	15,7
Lalande <i>et al</i> (2012)	Simplexa™ C. difficile	301	85	99	CT	14,9
Lalande <i>et al</i> (2011)	Illumigene® C. difficile	472	91,8	99,1	CT	10,4
Noren <i>et al</i> (2011)		272	98	98	CTA (CT disc.)	18,4
Shin <i>et al</i> (2012)	Seeplex® Diarrhea ACE Detection	243	90	97,1	CT	28,8
Buchan <i>et al</i> (2012)	Portrait Toxigenic C. difficile Assay	540	98,2	92,8	CT	20,6
Eckert <i>et al</i> (2011)	RIDA®GENE Toxin A/B	462	81,4	97,6	CT	9,3

# Les méthodes moléculaires : méthodes sensibles

- **Augmentation de l'incidence...?**

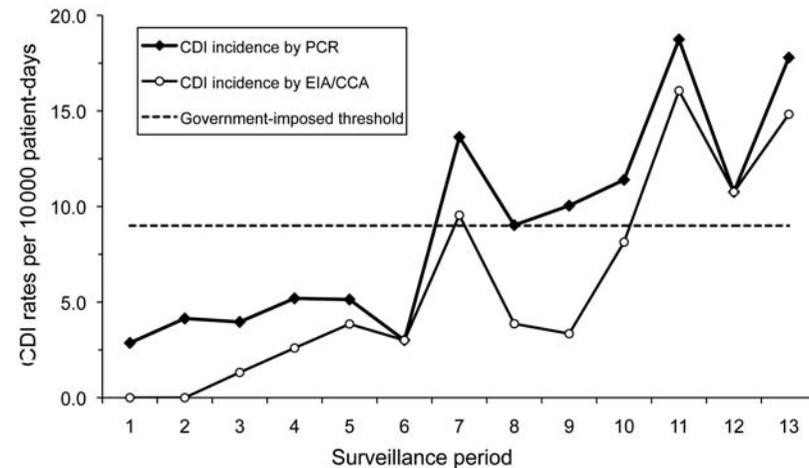
- 10,3 cas pour 10 000 pts-j (PCR) versus 4,9 (EIA) (Fong et al ICHE 2011)
- **Augmentation de 50% : 8,9/10 000 pts-j (PCR) versus 5,8 (GDH-toxine + CTA) (Longtin et al CID 2012)**

TABLE 1. Results of Testing of Consecutive Stool Samples for *Clostridium difficile* Using Enzyme Immunoassay (EIA) Toxin and Polymerase Chain Reaction (PCR) during a 3-Month Period

	EIA	PCR	P
No. of lab specimens	2,579	2,534	
Mean no. (%) positive	167 (6.5)	382 (15.1)	<.001
CDI rates <sup>a</sup>	4.9	10.3	<.001

NOTE. EIA toxin used before October 19, 2010, and PCR used after. CDI, *Clostridium difficile* infection.

<sup>a</sup> Cases per 10,000 patient-days.



- **Qu'en est-il en SSR/SLD?**

- Allemagne **4,2%** (0-10%) pts colonisés par **1 souche tox** en maison de retraite (Arvand et al. PLOS one 2012)
- Irlande **7%** pts porteurs asymptomatiques de souches tox (Ryan et al. Ir J Med Sci 2010)

- **Diagnostic des récurrences?**

- Récurrences 20% or cultures positives chez **56%** (15/27) après **1 à 4 sem** après l'arrêt du tt (Sethi et al. ICHE 2010)

# Les méthodes moléculaires : méthodes rapides

- Impact sur la prise en charge du patient? Changement des pratiques Atb?

- Etude prospective, Hôpital Saint Antoine, 750 lits, 3 périodes de 3 mois, (Barbut *et al.* CMI 2013)

Patients sans ICD



	P1 (CTA+TC) (N=329)	P2 (Xpert) (N=336)	P3 (GDH + III) (N=340)	p
<b>Tps restitution résultats : heures, moy ± ET</b>	<b>84.9 ± 22.9</b>	<b>15.6 ± 16.8 (4)</b>	<b>17.3±22.9 (6)</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
<b>Ttnt empirique VA ou MTZ, n (%)</b>	<b>44 (13.6%)</b>	<b>21 (6.4%)</b>	<b>19 (5.6%)</b>	<b>0.0002</b>
Tps (j) pour arrêt ttnt injustifié mean ± SD	5.5 ± 3.3	3.6 ± 4.2 (2)	3.8 ± 4.6 (2)	0.09
<b>Nb j ttnt injustifié</b>	<b>243</b>	<b>75</b>	<b>73</b>	
Précautions contact n (%)	18 (5.6%)	10 (3.1%)	15 (4.4%)	0.28
Durée précautions contact (j) moy ± ET	4.5 ± 1.8	4.7 ± 6.8 (1.5)	3.7 + 3.6 (2)	0.08
<b>Nb j précautions contact injustifiées</b>	<b>82</b>	<b>47</b>	<b>55</b>	

Patients avec ICD

	P1 (CTA+TC) (n=36)	P2 (Xpert) (n=45)	P3 (GDH + III) (n=45)	p
<b>Tps restitution résultatsHeures, moy ± ET</b>	<b>75.7 + 61.9</b>	<b>15.4 + 15.4</b>	<b>31.4 + 38.7</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Ttnt spécifique VA ou MTZ, n (%)	29 (80.6%)	42 (93.3%)	38 (84.4%)	0.21
<b>Tps (j) entre Dg et ttnt spécifique moy± ET</b>	<b>2.00 + 1.68</b>	<b>0.49 + 0.56</b>	<b>1.03 + 1.80</b>	<b>0.0003</b>
Précautions contact, n (%)	29 (80.6%)	42 (93.3%)	34 (77.3%)	0.09
Durée d'hospi (j) Moy ± ET	30.3 + 36.3	23.2 ± 25.4	26.9 ± 28.9	0.56

# Les méthodes moléculaires : coût

- Utilisation d'algorithmes pour diminuer les coûts?
- Algorithmes
  - Plusieurs stratégies possibles
  - GDH en test de screening (bonne corrélation avec la culture)

Type (no. studies)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Well-type EIA GDH (4)	0.89 (0.86, 0.91)	0.91 (0.90, 0.92)
Membrane-type EIA GDH (5)	0.88 (0.84, 0.91)	0.97 (0.96, 0.98)

Crobach *et al.*, CMI 2009

Glutamate dehydrogenase (GDH) test characteristics from publications included in the meta-analysis

Study	'Gold standard' test	Prevalence	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Eastwood <sup>5</sup>	CTA	15.2 (12.4, 18.3)	90.1 (82.1, 95.4)	92.9 (90.2, 95.1)	71.3 (62.1, 79.4)	98.0 (96.2, 99.1)
	TC	17.5 (14.5, 20.8)	87.6 (79.8, 93.2)	94.3 (91.8, 96.3)	78.0 (69.4, 85.1)	97.1 (98.0, 99.9)
Wren <i>et al.</i> <sup>8</sup>	TC	8.6 (7, 10.5)	95.4 (88.6, 98.7)	95.7 (94.1, 96.9)	67.5 (58.4, 75.6)	99.5 (98.8, 99.9)
	C	12.0 (10.1, 14.2)	95.0 (89.5, 98.2)	99.1 (98.2, 99.6)	93.5 (87.6, 97.2)	99.3 (98.5, 99.8)
Vanpoucke <i>et al.</i> <sup>13</sup>	CTA	15.3 (11.8, 19.4)	92.9 (82.7, 98.0)	91.9 (88.3, 94.7)	67.5 (55.9, 77.8)	98.6 (96.5, 99.6)
Reyes <i>et al.</i> <sup>14</sup>	TC	21.9 (18, 26.3)	79.5 (69.6, 87.4)	100 (98.8, 100)	100 (94.9, 100)	94.6 (91.5, 96.7)
Ticehurst <i>et al.</i> <sup>15</sup>	CTA	9.0 (5.9, 13.1)	95.8 (78.9, 99.9)	90.1 (85.6, 93.5)	48.9 (34.1, 63.9)	99.5 (97.5, 100)
Zheng <i>et al.</i> <sup>12</sup>	CTA	13.8 (11.7, 16.1)	92.7 (87.0, 96.4)	89.1 (86.8, 91.1)	57.7 (50.9, 64.3)	98.7 (97.6, 99.4)
Fenner <i>et al.</i> <sup>11</sup>	C	10.4 (8.8, 12.0)	93.4 (88.2, 96.8)	96.6 (95.5, 97.5)	75.9 (69.2, 81.9)	99.2 (98.6, 99.6)
Snell <i>et al.</i> <sup>16</sup>	C	19.1 (15.5, 22.7)	93.5 (86.5, 97.6)	98.0 (96.1, 99.1)	91.6 (84.1, 96.3)	98.5 (96.8, 99.5)
Barbut <i>et al.</i> <sup>17</sup>	CTA	33.3 (27.2, 39.9)	90.8 (81.9, 96.2)	98.7 (96.2, 99.7)	95.8 (88.3, 99.1)	97.0 (93.9, 98.8)
Massey <i>et al.</i> <sup>18</sup>	CTA	25.7 (22.1, 29.5)	97.2 (93.0, 99.2)	87.0 (83.3, 90.0)	72.0 (65.1, 78.2)	98.9 (97.2, 99.7)
Landry <i>et al.</i> <sup>19</sup>	CTA	15.0 (8.6, 23.5)	100 (78.2, 100)	82.7 (72.2, 90.4)	53.6 (33.9, 72.5)	100 (94.2, 100)
Turgeon <i>et al.</i> <sup>20</sup>	CTA	10.1 (8.3, 12.1)	89.1 (81.1, 94.4)	89.7 (87.5, 91.6)	49.2 (41.7, 56.7)	98.7 (97.6, 99.3)
Alfa <i>et al.</i> <sup>21</sup>	CTA	14.5 (11.2, 18.3)	91.4 (83.3, 98.1)	88.9 (85.1, 92.0)	58.2 (47.4, 68.5)	98.4 (96.3, 99.5)

Méta-analyse

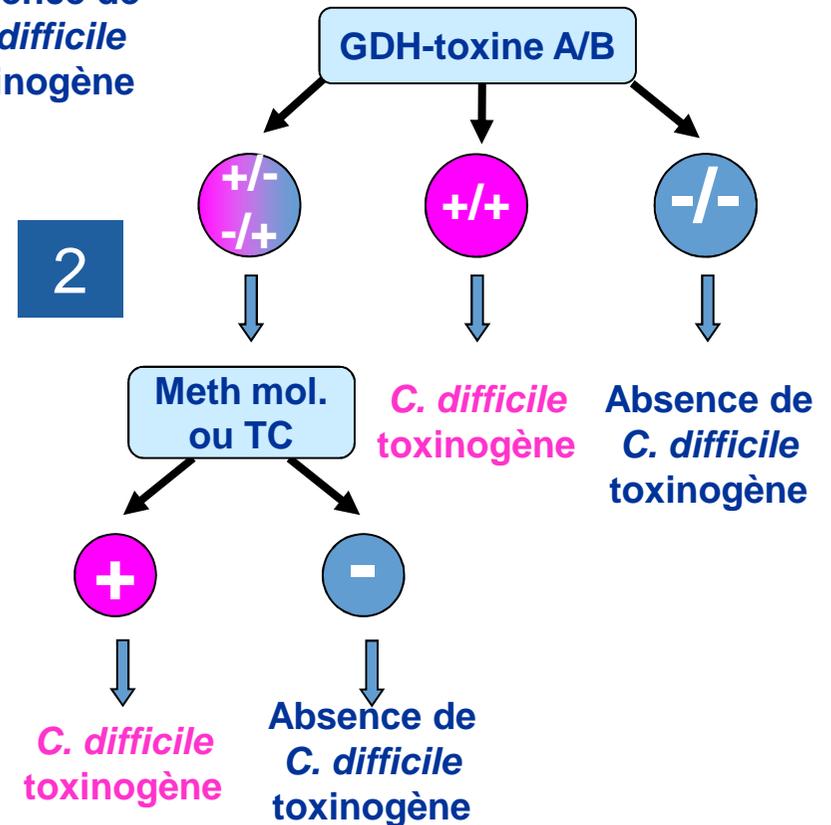
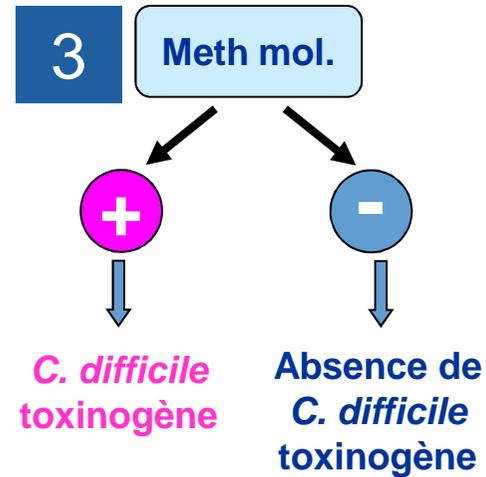
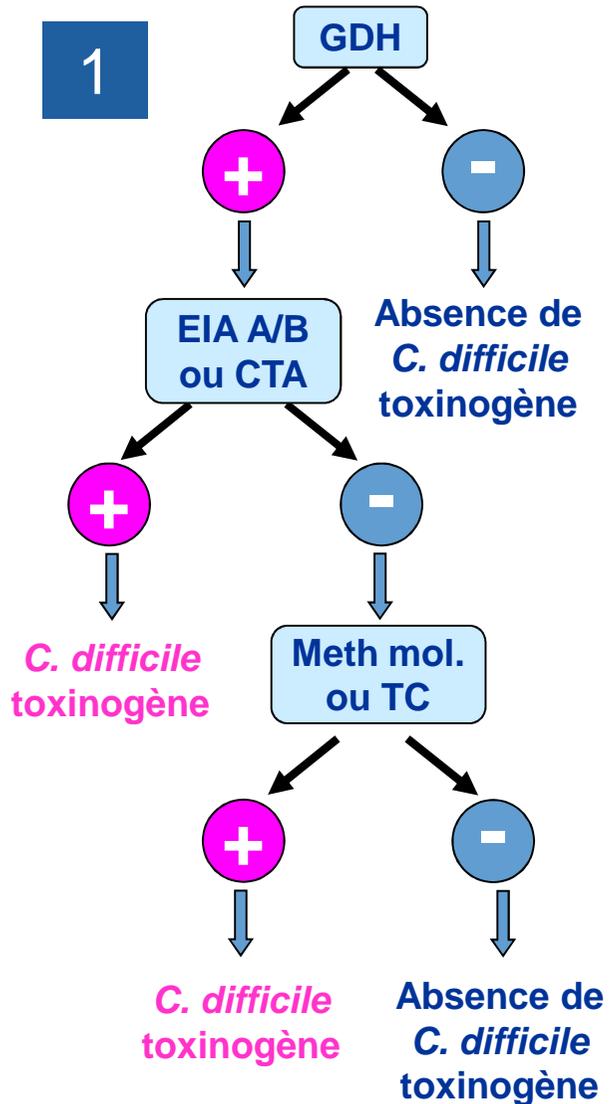
VPN : 94,6 -100%

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; C, culture only; CTA, cell culture cytotoxin assay; TC, toxigenic culture. 95% confidence intervals are shown in parentheses.

# Exemples d'algorithmes



A Practical Guidance Document for the Laboratory Detection of Toxigenic *Clostridium difficile*  
September 21, 2010\*



# Le diagnostic en Europe : un état des lieux

- Enquête européenne de prévalence des infections à *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés avec une diarrhée : étude **EUCLID**
- **482 ES - 20 pays** européens - **3920** selles
- **Incidence 6,6/10 000** pts-jours (France : **3,9**)
- Recherche de *C. difficile* :
  - uniquement **sur demande du clinicien: 51,7%**
  - sur **toutes les selles liquides** des patients hospitalisés: **10,6%**
- Algorithme de diagnostic optimal **27,4%**
- **Sous diagnostic : 24,6%**

# Conclusion

- **Nombreuses méthodes diagnostiques**
- **Nb tests moléculaires**
  - Méthodes sensibles
  - Résultats rapides
  - Mais plus cher
  - Spécificité faible si non utilisés correctement
- **Choix du test fonction:**
  - Coût des tests
  - Temps technique
  - Prévalence de la maladie
  - Organisation du labo (sur demande/série)
  - Algorithmes *versus* méthodes moléculaires (1 seule étape)

