Infections à *Clostridioides difficile*, quoi de neuf en prévention ?

Dr Clément Legeay

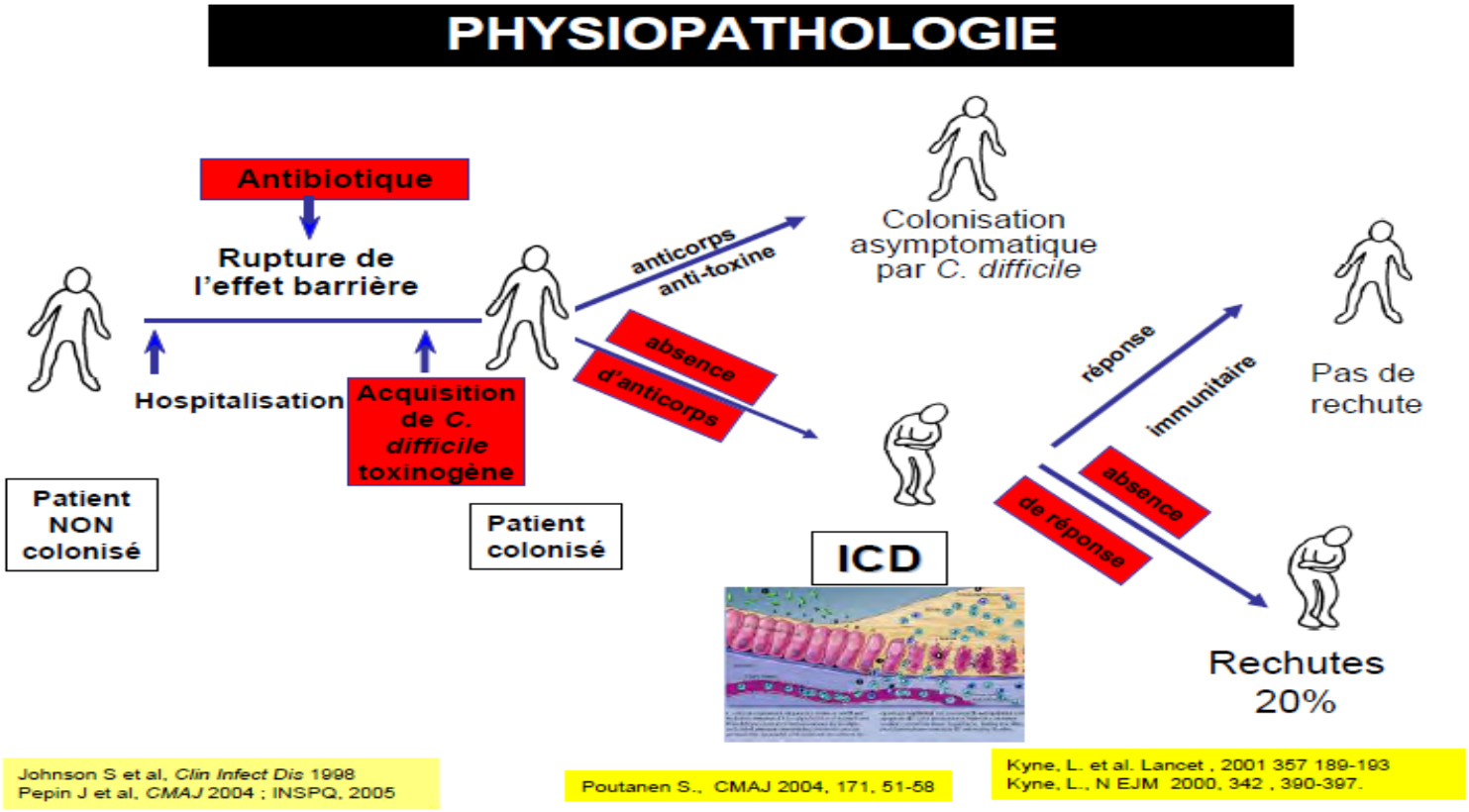
Unité de prévention et de lutte contre les infections nosocomiales

Journée des hygiénistes des Pays de la Loire - Mardi 28 juin 2022

CHU ANGERS
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

- Prévention primaire : vaccination
- Prévention de la transmission croisée : recommandations récentes
- Réservoirs de C diff en milieu hospitalier

Infection à *Clostridioides difficile* (ICD)



10% des diarrhées nosocomiales
Fréquente IAS
3% de mortalité
Incidence en augmentation, sous diagnostiqué

D'après Barbut et Eckert 2009

- Prévention primaire : vaccination
- Prévention de la transmission croisée : recommandations récentes
- Réservoirs de C diff en milieu hospitalier

Vaccination : quoi de neuf ?

- Un échec (Sanofi Pasteur) :
  - → 6173 groupe vaccin vs 3085 groupe placebo
  - → 27 pays, adultes > 50 ans « à risque »
  - → Arrêt pour futilité en analyse intermédiaire
    - 0,29 infections pour 100 patients/année vs 0,28

	C difficile toxoid vaccine candidate group				Placebo group				Vaccine efficacy (95% CI)
	Number of participants	Number of protocol-defined *C difficile* infections	Total person-years	*C difficile* infection rate per 100 person-years (95% CI)	Number of participants	Number of protocol-defined *C difficile* infections	Total person-years	*C difficile* infection rate per 100 person-years (95% CI)	
Modified intention-to-treat population	6173	34	11697·2	0·29 (0·20–0·41)	3085	16	5789·4	0·28 (0·16–0·45)	−5·2% (−104·1 to 43·5)
Per-protocol population	4786	23	9847·7	0·23 (0·15–0·35)	2378	13	4888·9	0·27 (0·14–0·45)	12·2% (−88·8 to 57·3)

Data show the results of the first analysis for vaccine efficacy done at 50 clinical endpoints. *Clostridioides difficile* infections were confirmed by PCR.

Table 2: Efficacy of the *C difficile* toxoid vaccine candidate in the modified intent-to-treat and per-protocol analysis populations

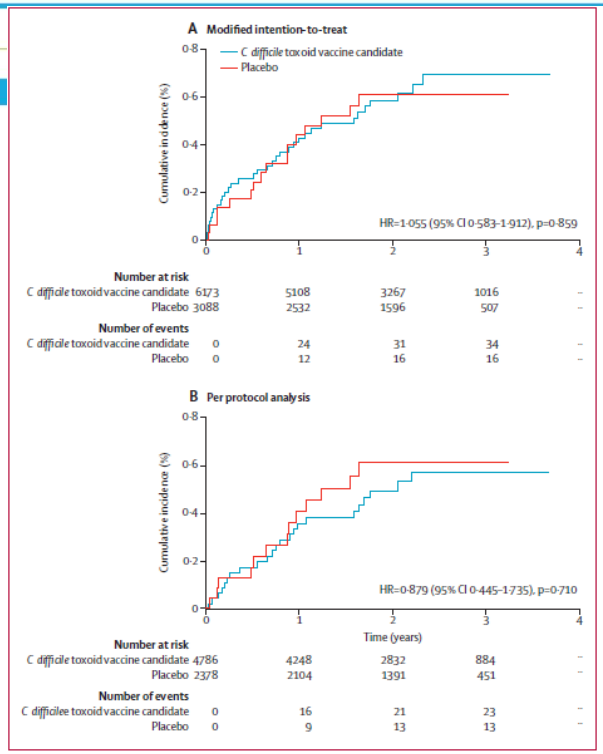


Figure 2: **Kaplan-Meier estimates of time to first protocol-defined case of *Clostridioides difficile* infection in the modified intention-to-treat population (A) and per-protocol analysis population (B)**
HR=hazard ratio.

- En attente publication
  - → Pfizer : essai CLOVER, 17 500 adultes > 50 ans à risque
  - → Communiqué début 2022 : « échec partiel sur l'objectif primaire (réduction des cas d'ICD), mais réduction importante de la gravité et durée des symptômes »

- Autres candidats vaccins à un stade moins avancé
  - → Autres pistes que vaccins « toxiniques »

de Bruyn – Lancet Infect Dis 2021

CHU ANGERS CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

- Prévention primaire : vaccination
- Prévention de la transmission croisée : recommandations récentes
- Réservoirs de C diff en milieu hospitalier

Recommandations Européennes - 2018

Guidelines

Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings

S. Tschudin-Sutter [1,*], E.J. Kuijper [2], A. Durovic [1], M.J.G.T. Vehreschild [3], F. Barbut [4], C. Eckert [4], F. Fitzpatrick [5], M. Hell [6], T. Norèn [7], J. O'Driscoll [8], J. Coia [9], P. Gastmeier [10], L. von Müller [11], M.H. Wilcox [12], A.F. Widmer [1] on behalf of the Committee†

- 11 chapitres, 26 recos

- Hygiène des mains (chap IV)
  - → Pas de recommandation en matière de technique/produit pour HDM

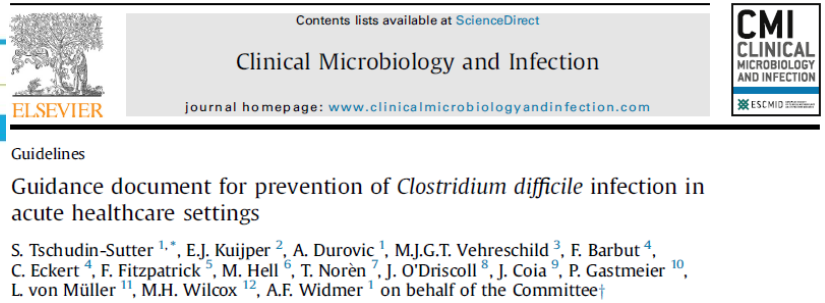
  - → PHA sont-ils associés à une augmentation incidence des ICD par rapport à eau+savon ?
    - En cas d'épidémie, il est recommandé de passer à l'eau et savon (reco conditionnelle, très faible niveau de preuve)
    - En cas d'endémie, il n'est pas recommandé de passer des PHA pour l'eau + savon (reco conditionnelle, très faible niveau de preuve)

  - → HDM est-elle associée à l'incidence des ICD ?
    - Mener des interventions pour augmenter l'HDM (reco conditionnelle, très faible niveau de preuve)

Tschudin-Sutter et al. Clin Microbiol Infect 2018

CHU ANGERS CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

Port des EPI / PCC



- Situation épidémique
  - → Port des EPI (gants, surblouse, tablier) recommandé (reco forte, très faible niveau de preuve)
  - → Appliquer les précautions complémentaires contact* (reco forte, très faible niveau de preuve)
- Situation endémique
  - → Port des EPI (gants, surblouse, tablier) recommandé (reco conditionnelle, très faible niveau de preuve)
  - → Appliquer les précautions complémentaires contact (reco conditionnelle, très faible niveau de preuve)

* Chambre individuelle, toilettes dédiées, matériel dédié, EPI, bionettoyage spécifique

HDM / EPI : toujours débattu

- Epidémie ribotype 027 sur 4 structures d'un même groupe hospitalier en Suisse
  - → 6 c
  - → Aut
    pro
    -
  - → Ges
    -
    -
    -

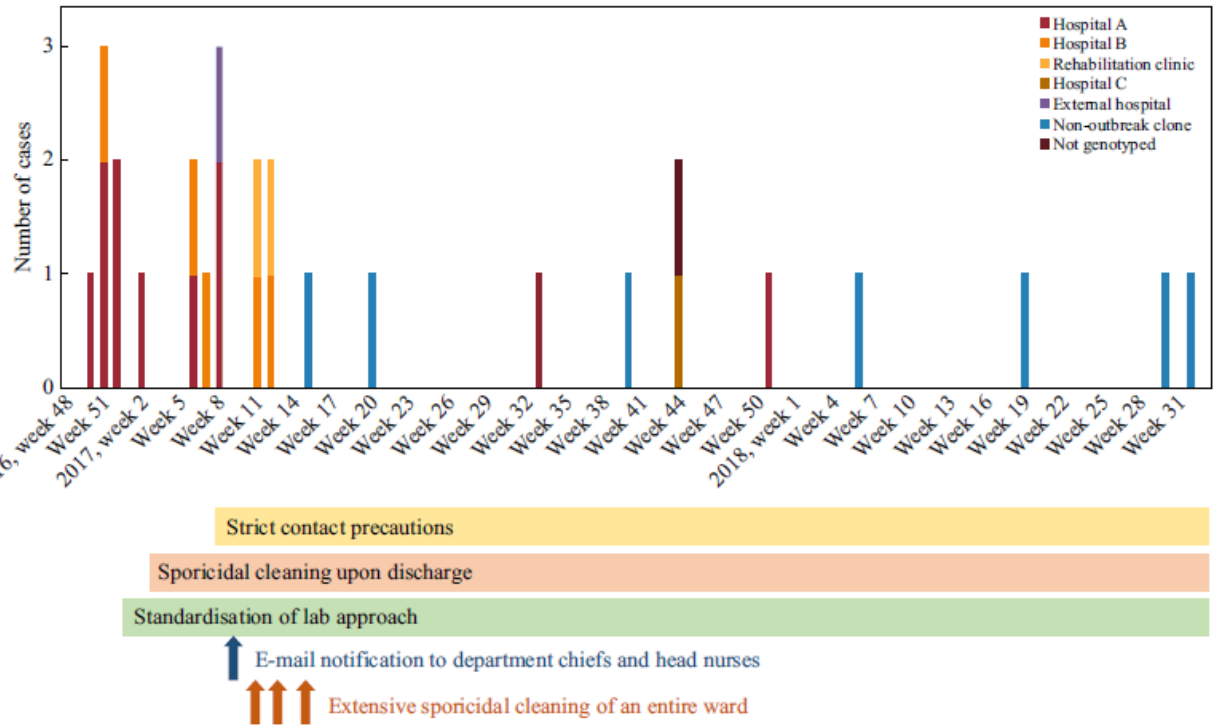
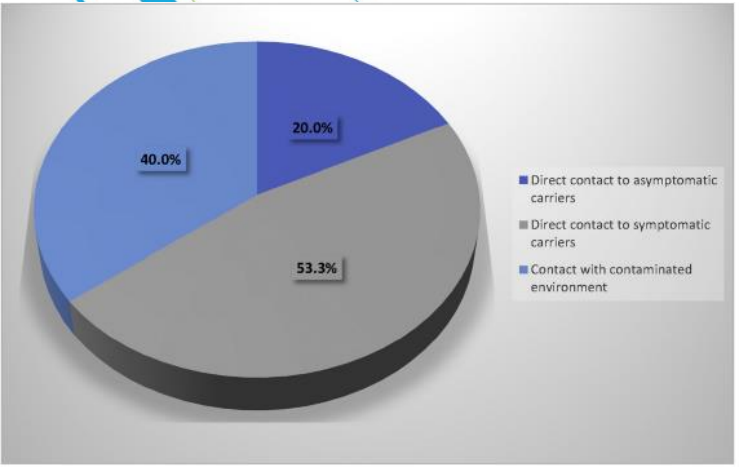


Figure 1. Epidemiological curve of *C. difficile* 027 isolates and timeline of interventions.

Kuenzli et al. J Hosp Infect 2020



Maitrise de l'environnement

- Environnement hospitalier contaminé par C diff
  - → Chambre occupée précédemment par un ICD augmente le risque d'ICD
  - → Matériel positif (toilettes, matériel de soin, matériel de bionettoyage…), air
  - → Mains, EPI, tenue, chaussures des professionnels
  - → Survie prolongée (plusieurs mois)
  - → Dépendant de l'excrétion ? Rôle dans la transmission ?
    - « Dose infectante » probablement faible si facteurs de risque

- Qualité du bionettoyage
  - → Facteurs matériels (qualité, disponibilité, efficacité)
  - → Facteurs humains (disponibilité, formation, compétence…)

Shaughnessy et al Infect Control Hosp Epidemiol 2011
Sood G et al. Am J Infect Control 2022
Durovic et al. Clin Microbiol Infect 2018
Landelle et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2014
Janezic et al. Clin Microbiol Infect 2021
Peters A et al. Antimicrob Resist Infect Control 2022

Maitrise de l'environnement

- Les bons produits
  - → Sporicidie (NF EN 14347, NF T 72-230 / 72-231, NF EN 17126 depuis 2018)
    - Produit chloré : eau de Javel – Efficacité mais plusieurs défauts
    - Autres produits sporicide notamment détergent/désinfectant

- Les méthodes « no touch » (complémentaires !)
  - → UV-C
  - → H2O2
  - → Avantages et défauts...

- Recos européennes 2018
  - → Désinfection quotidienne chez les ICD et lors de leur sortie (sporicide)
  - → « No touch » aussi efficaces que l'eau de Javel
  - → « No touch » efficaces en cas d'épidémie ou d'endémie

Barbut J Hosp Infect 2015
Tschudin-Sutter et al. Clin Microbiol Infect 2018

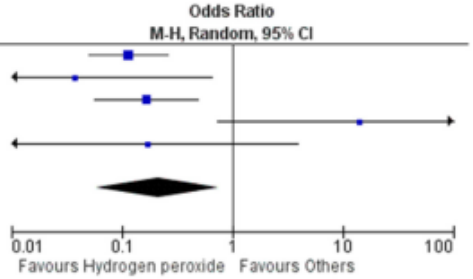
CHU ANGERS CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

UV / H2O2

(B) Hydrogen peroxide vs. Others

Study or Subgroup	Hydrogen peroxide Events	Total	Others Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Shapey S	7	203	48	203	32.9%	0.12 [0.05, 0.26]	2008
Boyce JM	0	37	11	43	13.1%	0.04 [0.00, 0.66]	2008
Barbut F	4	180	23	194	29.9%	0.17 [0.06, 0.50]	2009
Wong T	5	22	0	22	12.5%	14.14 [0.73, 273.39]	2016
Mosci D	0	14	2	14	11.6%	0.17 [0.01, 3.94]	2017
Total (95% CI)		**456**		**476**	**100.0%**	**0.21 [0.06, 0.77]**	
Total events	16		84				

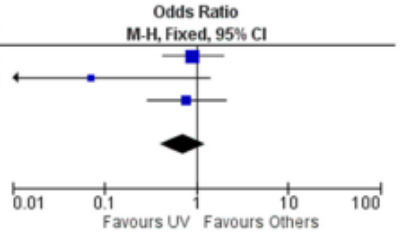
Heterogeneity: Tau² = 1.12; Chi² = 10.76, df = 4 (P = 0.03); I² = 63%
Test for overall effect: Z = 2.36 (P = 0.02)



(C) UV vs. Others

Study or Subgroup	UV Events	Total	Others Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
Ghantoji SS	16	70	18	74	48.8%	0.92 [0.43, 1.99]	2015
Wong T	0	22	5	22	19.4%	0.07 [0.00, 1.37]	2016
Kitagawa H	8	71	10	72	31.8%	0.79 [0.29, 2.13]	2021
Total (95% CI)		**163**		**168**	**100.0%**	**0.71 [0.40, 1.27]**	
Total events	24		33				

Heterogeneity: Chi² = 2.80, df = 2 (P = 0.25); I² = 29%
Test for overall effect: Z = 1.15 (P = 0.25)



(D) Hydrogen peroxide vs. Hypochlorite

Study or Subgroup	Hydrogen peroxide Events	Total	Hypochlorite Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
Boyce JM	0	37	11	43	13.0%	0.04 [0.00, 0.66]	2008
Shapey S	7	203	48	203	57.3%	0.12 [0.05, 0.26]	2008
Barbut F	4	180	23	194	26.7%	0.17 [0.06, 0.50]	2009
Mosci D	0	14	2	14	3.0%	0.17 [0.01, 3.94]	2017
Total (95% CI)		**434**		**454**	**100.0%**	**0.12 [0.07, 0.23]**	
Total events	11		84				

Heterogeneity: Chi² = 1.06, df = 3 (P = 0.79); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 6.66 (P < 0.00001)

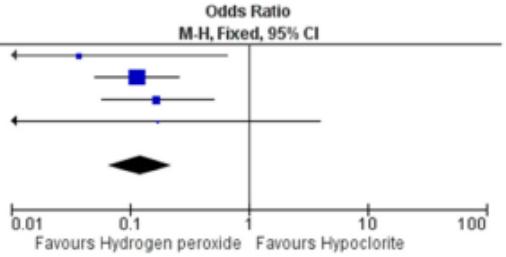


Fig. 2. Forest plot presenting odds ratios for environmental *C. difficile* contamination in hospital rooms: (A) Hypochlorite vs. Others; (B) Hydrogen peroxide vs. Others; (C) UV vs. Others; (D) Hydrogen peroxide vs. Hypochlorite CI, confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel; UV, ultraviolet.

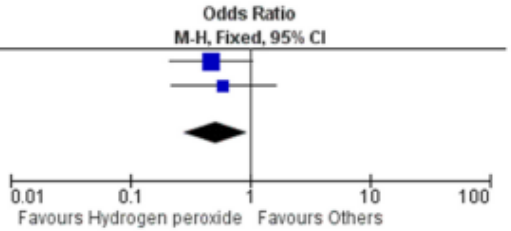
Kato et al. Anaerobe 2022

UV / H2O2

(B) Hydrogen peroxide vs. Others

Study or Subgroup	Hydrogen peroxide Events	Total	Others Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
Boyce JM	9	10000	19	10000	65.5%	0.47 [0.21, 1.05]	2008
Boyce J	6	10000	10	10000	34.5%	0.60 [0.22, 1.65]	2017
Total (95% CI)		**20000**		**20000**	**100.0%**	**0.52 [0.28, 0.96]**	
Total events	15		29				

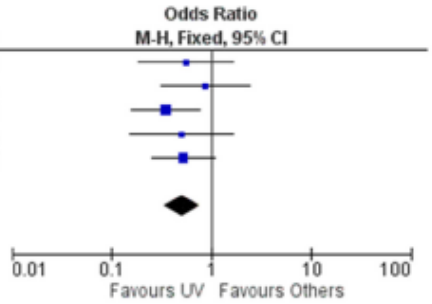
Heterogeneity: Chi² = 0.13, df = 1 (P = 0.72); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.07 (P = 0.04)



(C) UV vs. Others

Study or Subgroup	UV Events	Total	Others Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
Levin J	5	10000	9	10000	13.0%	0.56 [0.19, 1.66]	2013
Haas JP	7	10000	8	10000	11.6%	0.87 [0.32, 2.41]	2014
Miller R	8	10000	23	10000	33.3%	0.35 [0.16, 0.78]	2015
Vianna PG	4	10000	8	10000	11.6%	0.50 [0.15, 1.66]	2016
Sampathkumar P	11	10000	21	10000	30.4%	0.52 [0.25, 1.09]	2019
Total (95% CI)		**50000**		**50000**	**100.0%**	**0.51 [0.34, 0.76]**	
Total events	35		69				

Heterogeneity: Chi² = 1.99, df = 4 (P = 0.74); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 3.27 (P = 0.001)



(D) UV vs. Hypochlorite

Study or Subgroup	UV Events	Total	Hypochlorite Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
Miller R	8	10000	23	10000	52.3%	0.35 [0.16, 0.78]	2015
Sampathkumar P	11	10000	21	10000	47.7%	0.52 [0.25, 1.09]	2019
Total (95% CI)		**20000**		**20000**	**100.0%**	**0.43 [0.25, 0.74]**	
Total events	19		44				

Heterogeneity: Chi² = 0.55, df = 1 (P = 0.46); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 3.06 (P = 0.002)

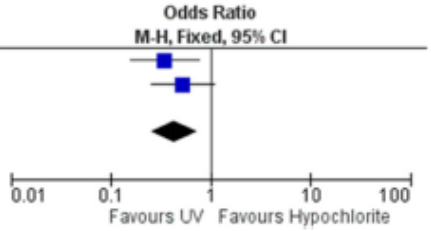


Fig. 3. Forest plot presenting odds ratios for incidence of hospital-acquired CDI: (A) Hypochlorite vs. Others; (B) Hydrogen peroxide vs. Others; (C) UV vs. Others; (D) UV vs. Hypochlorite CI, confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel; UV, ultraviolet.

Kato et al. Anaerobe 2022

Maitrise de l'environnement

- Amélioration du bionettoyage
  - → Matériel de qualité
  - → Formation des professionnels
  - → Sensibilisation au risque C diff
  - → Benchmark (marquage fluorescent, ATPmétrie...)
  - → Communication
  - → Présence de l'EOH

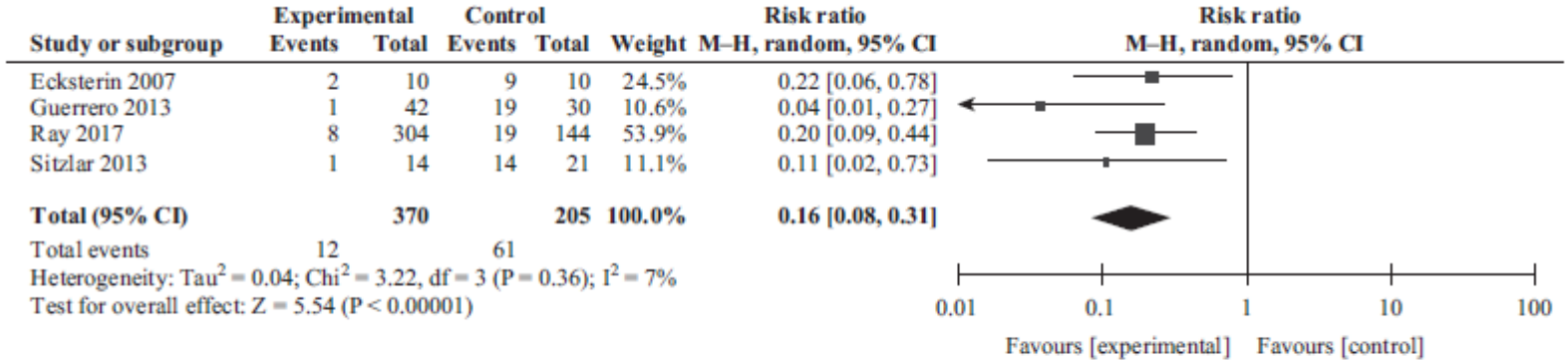


Figure 4. Forest plot of the effect of environmental cleaning bundles on the reduction of *Clostridioides difficile* infection rooms with positive cultures for *C. difficile*. CI, confidence interval.

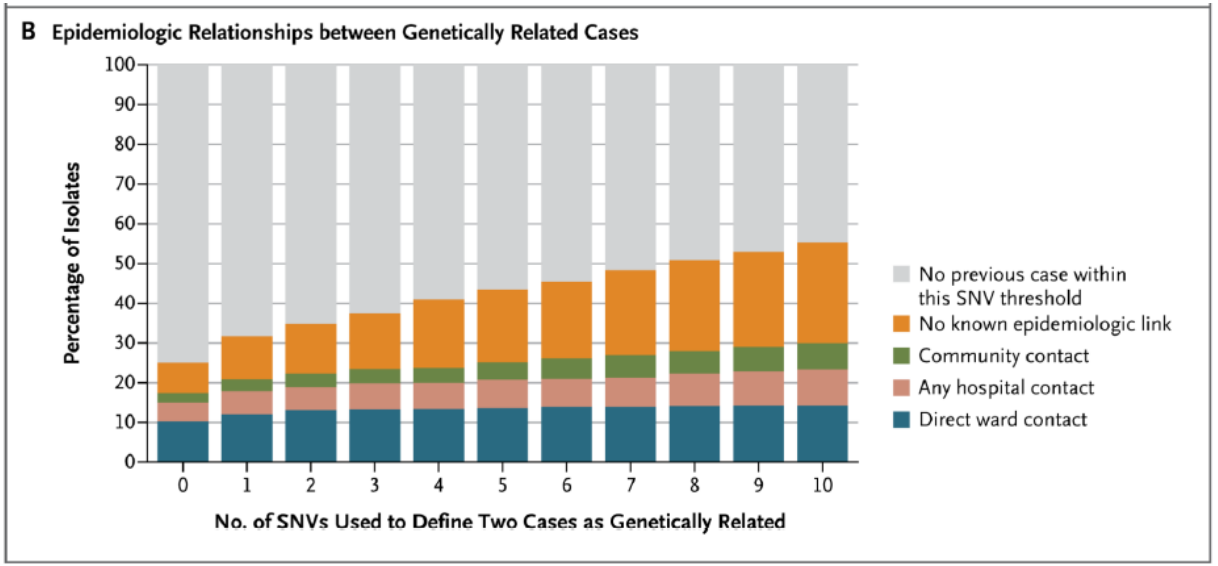
Chau et al. J Hosp Infect 2020
Mitchell et al. Lancet Infect Dis 2019

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

- Prévention primaire : vaccination
- Prévention de la transmission croisée : recommandations récentes
- Réservoirs de C diff en milieu hospitalier

Contrôle C diff – Chaînons manquants ?

- De nombreux cas de C diff acquis à l'hôpital ne s'expliquent pas par la « transmission croisée »
- Porteurs asymptomatiques ?
- Autres réservoirs ?



Eyre et al. N Engl J Med 2014

Portage de C diff

- De 3% à près de 15% (voire plus si contexte épidémique) en milieu hospitalier

- PORTADIFF : 10 hôpitaux français, enquête de prévalence
  - → Représentativité : chir, méd, réa, hémato, gériatrie, SSR/SLD
  - → Exclusion des suspects ICD, selles diarrhéiques
  - → 721 patients inclus : 79 C diff (11%) et dont 53% toxigénique
    - Soit **5,8% de porteurs C diff asymptomatiques** dans les hôpitaux français (de 0% à 19%)
    - Relation entre l'incidence d'ICD et l'incidence du portage ?
  - → Facteurs de risque portage : durée séjour, hospit récente, ATB, IPP, récente ICD

- Proximité génétique entre souches ICD et porteurs. Réservoir primaire ? Secondaire ? Contexte épidémique ?
  - → Passage de porteur à ICD : 7% à 30%

- Inoculum chez les porteurs ? Contamination aussi importante que les ICD ?
- Pas de dépistage à ce stade (ECCMID 2018)

Ziakas et al. PLoS One 2015
Lemmonier et al. J Hosp Infect 2022
Gilboa et al Clin Microbiol Infect 2020
Halstead et al. J Hosp Infect 2019
Mettzer et al. Clin Microbiol Infect 2019

Une maladie communautaire ?

- Plus d'un quart des ICD diagnostiquées à l'hôpital ont une origine communautaire
  - → CHU Angers 2016 – 2022 : 27% communautaires, 64% CHU, 9% autres structures de soins

- Etude sur échantillons de selles en communautaires
  - → Patients consultant leur MT pour troubles digestifs ou diarrhées
  - → 2541 patients screenés : 3,27% positifs en essai de cytotoxicité (1,81% en culture)

Table 1
Factors associated with positive cytotoxicity assay or positive toxigenic *Clostridium difficile* (multivariate analysis) in patients ≥3 years old

Variables	Toxigenic culture			CTA		
	OR	(95% CI)	p	OR	(95% CI)	p
Age (years)						
3–16	0.998	0.987–1.022	0.910	1.002	0.974–1.030	0.526
17–45	ref			ref		
46–64	0.992	0.974–1.010	0.401	0.988	0.952–1.025	0.459
≥65	1.00	0.977–1.022	0.993	0.989	0.964–1.015	0.425
Gender (male)	0.988	0.974–1.003	0.132	0.997	0.981–1.014	0.799
Abdominal pain	0.997	0.981–1.013	0.758			
Antimicrobials in the previous month	1.078	1.056–1.101	<0.001	1.058	1.034–1.082	<0.001
Hospitalization in the previous 12 weeks	1.042	1.008–1.078	0.015	1.049	1.014–1.085	0.005
Diarrhoeal stools[a]	1.017	1.002–1.032	0.025	1.004	0.986–1.022	0.635
Stools with blood or mucus	—	—	—	1.979	0.911–1.053	0.582

[a] Defined as taking the shape of the container.

Barbut et al. Clin Microbiol Infect 2019

Prévention C diff en milieu de soins

Environnement contaminé

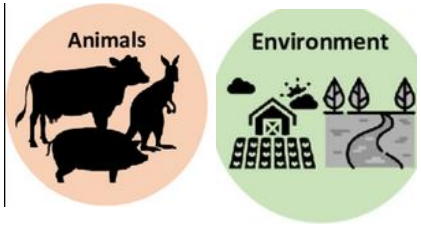
Patient ICD

ATB stewardship
Préservation microbiote ?
Vaccin ?

Hôte susceptible

Hygiène locaux
Entretien matériel soins
HDM

Diagnostic
PCC spécifique
EPI, HDM
Entretien quotidien



Précautions standard

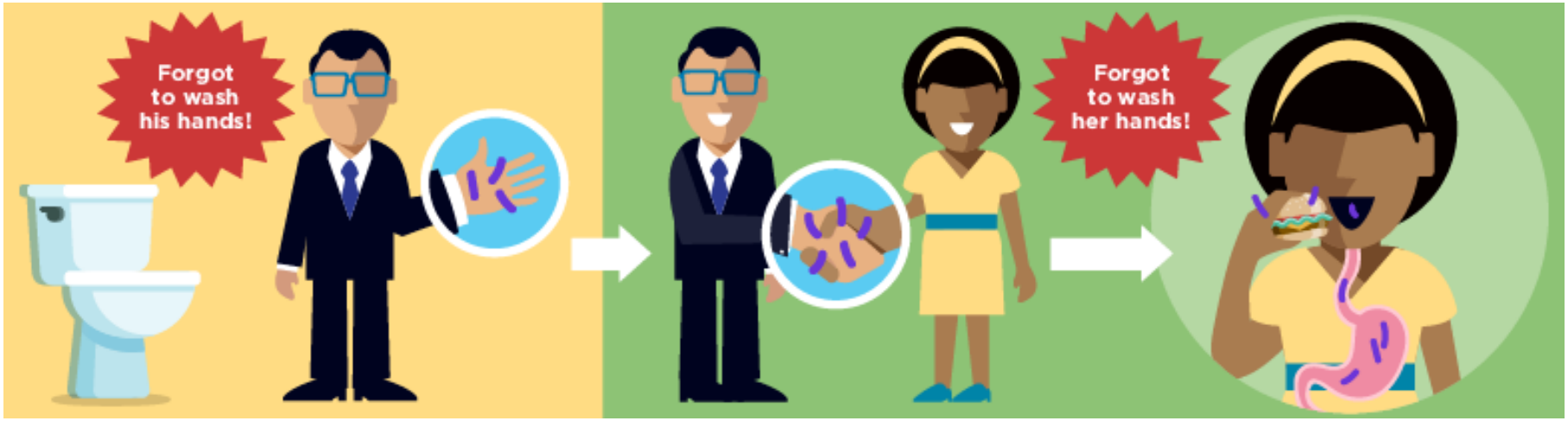
FdR ? ATB, hospit réente ICD récente, IPP ?
Mais aussi animaux, enfants, alimentation ?
Excrétion ?

Porteur asymptomatique

Portage communautaire ou hospitalier

CHU ANGERS
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

Merci de votre attention



US CDC – Prevent the spread of C diff. Information to patients