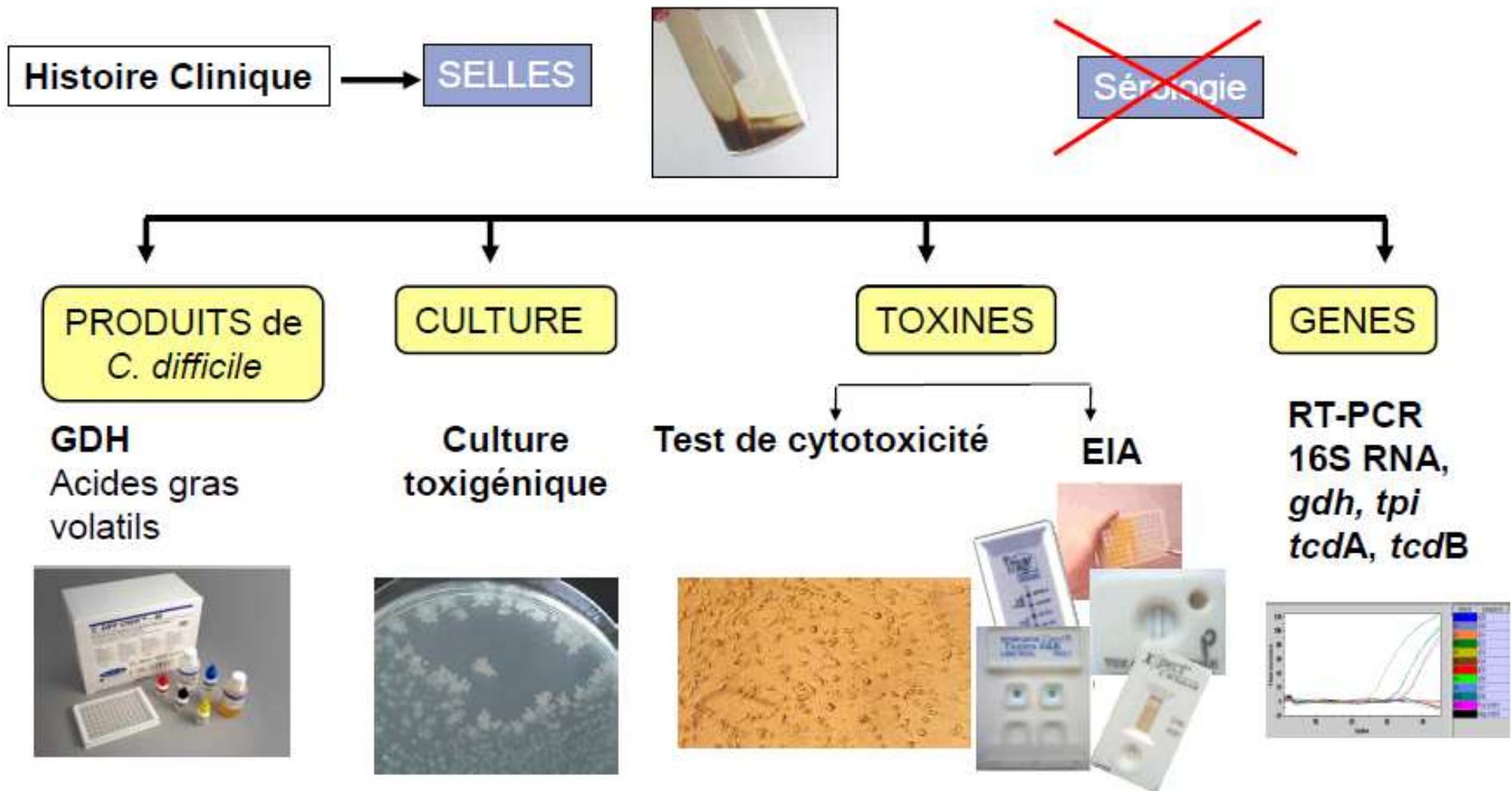


# PCR pour le diagnostic d'infection à *C. difficile* : “contre”

*Jean-Christophe LUCET, UHLIN  
GH Bichat – Claude Bernard, APHP  
Université Denis Diderot, Paris VII*

*Journée Claude Bernard, 16 novembre 2017*

# Outils microbiologiques pour le diagnostic d'ICD



Remerciements : C Eckert, F Barbut

# Diagnostic de *Cl. difficile* avant 2010

Culture toxigenique	Toxine (A ou A+B)	Autres tests	Interprétation
+	+		Infection C diff.
-	-		Pas d'infection

Type	Test	Compared to CCNA			Compared to TC		
		No. of studies	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	No. of studies	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
EIA toxins A/B	Total	27	0.83 (0.76–0.88)	0.99 (0.98–0.99)	29	0.57 (0.51–0.63)	0.99 (0.98–0.99)
	Well type	18	0.85 (0.77–0.91)	0.98 (0.96–0.99)	16	0.60 (0.52–0.68)	0.98 (0.97–0.99)
	Membrane type	9	0.79 (0.66–0.88)	0.99 (0.98–0.99)	13	0.53 (0.45–0.61)	0.99 (0.97–1.00)

(Crobach MJT et al, CMI 2016)

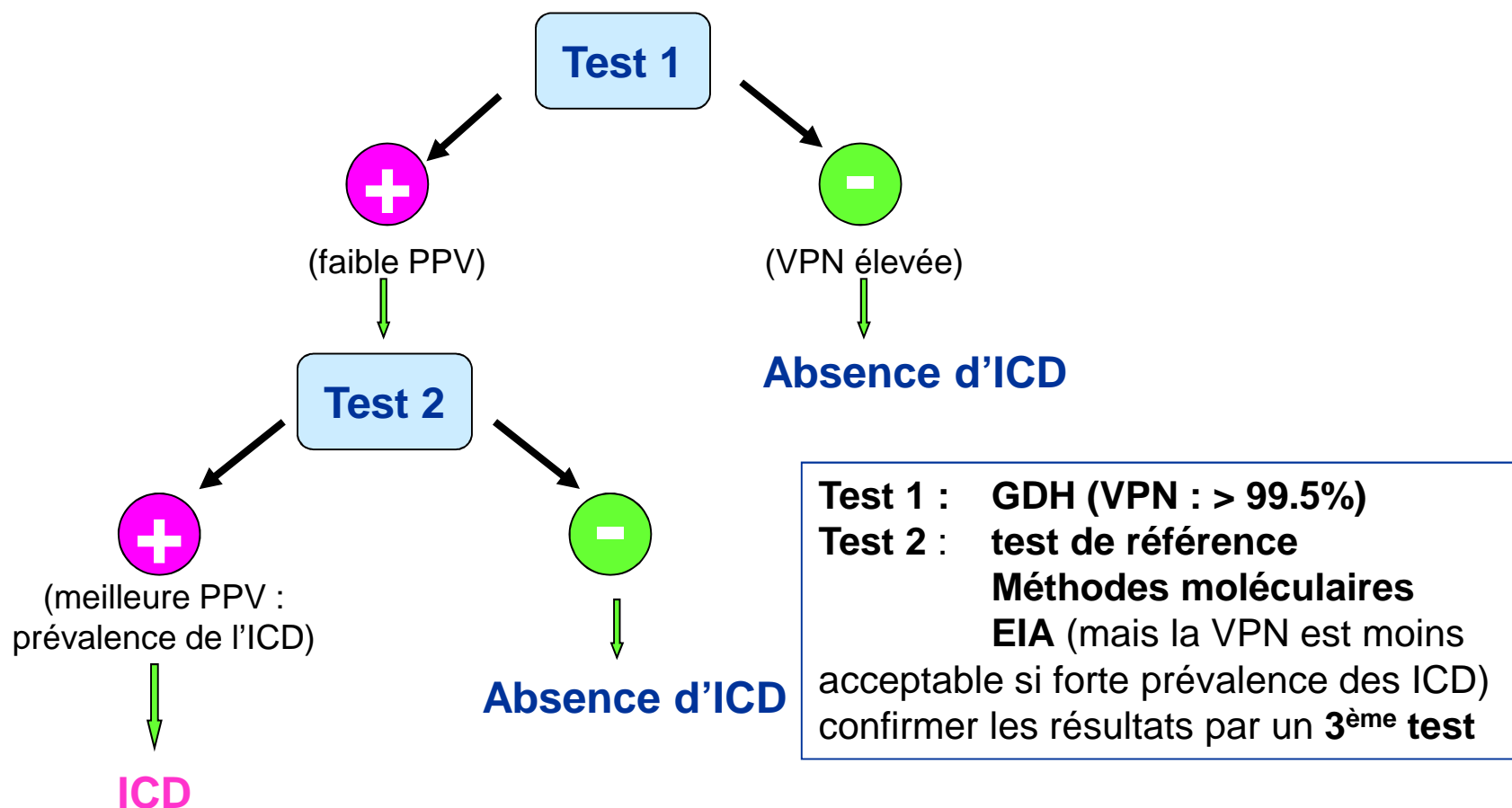
--	--	--	--	--	--	--	--

# Recommandations ESCMID 2009

- Références : culture toxigénique et test de cytotoxicité
- Uniquement selles non moulées (échelle de Bristol)
- Toute diarrhée nosocomiale doit être testée pour *C. difficile*
- Diagnostic : signes cliniques et laboratoire
- Ne pas répéter le test, qu'il soit positif ou négatif
- Sensibilité des tests faibles/CT, sauf méthodes moléculaires
- Algorithme en deux étapes :
  - GDH ou toxine libre ou PCR
  - Second test de confirmation
  - Sensible puis spécifique (GDH puis toxine libre ou PCR)
  - Ou spécifique puis sensible

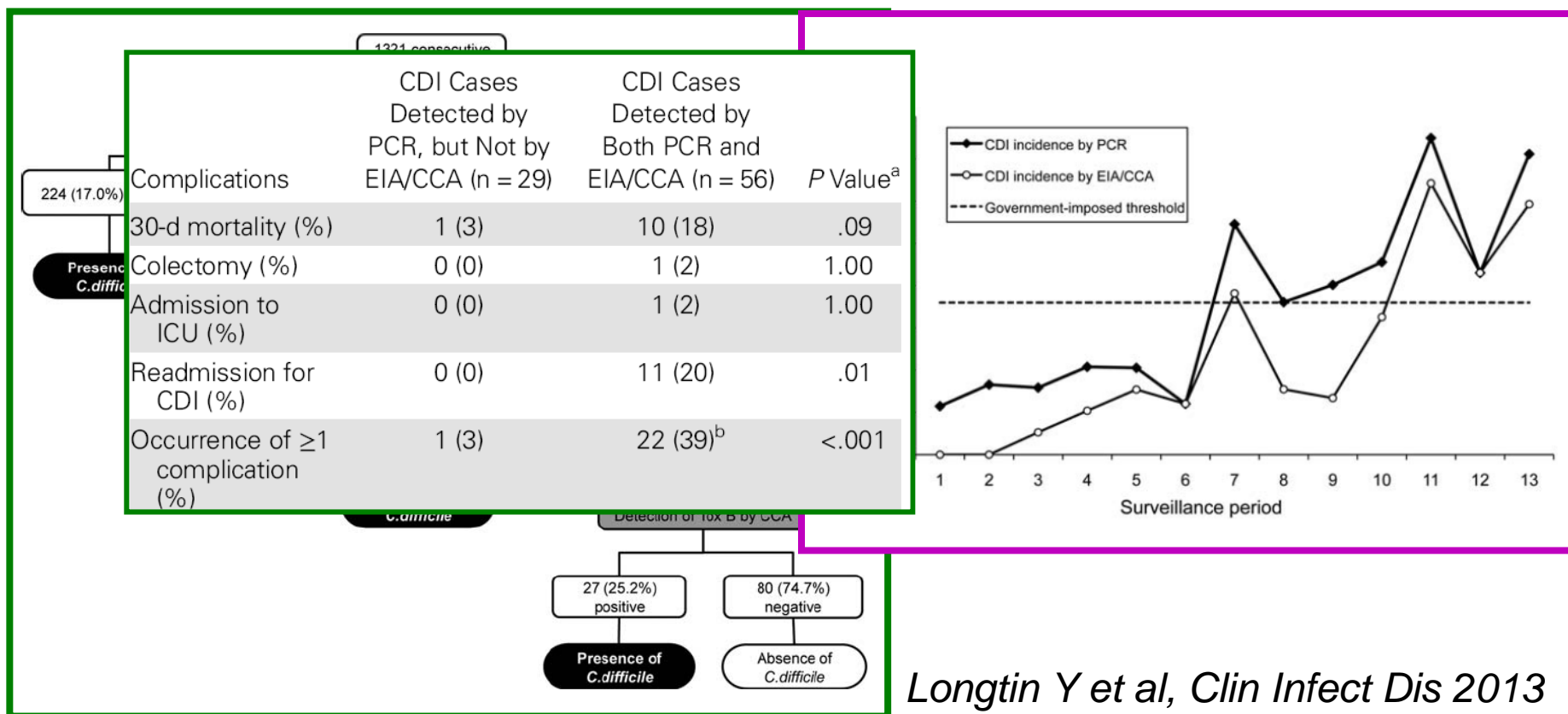
# Quelle stratégie utiliser ?

- Objectif : combiner sensibilité, rapidité et faible coût
- Un algorithme en 2 ou 3 étapes est probablement le meilleur choix



# PCR directe ou méthode en trois temps ?

- Comparaison :
  - PCR (BD)
  - GDH, puis Tox A/B par EIA
  - Seule PCR rendue aux cliniciens



## Impact du diagnostic par PCR

- Etude prospective, 4 hôpitaux, 6 mois 2010-2011
- Diarrhée → diagnostic :
  - Référence : CTA et CT
  - GDH + toxine + gène de la toxine (GenXpert®)
- 10186 patients → 6522 épisodes

	CTA pos. (n= 435)	PCR+/CTA neg (n= 311)	PCR et CTA neg (n= 3943)
GB (x10 <sup>9</sup> /L)	12,4	9,9	10,0
Albumine (g/L)	31	33	33
Décès	16,6%	9,7%	8,9%

- FdR décès : âge > 65 ans, hôpital, GB > 15,0 G/L, créatinine x1,5, albumine < 20 g/L, **CTA positif**

## Impact du diagnostic par PCR

- Monocentrique, 22 mois, 1416 patients
- Diarrhée > 3 j.
- Tox +/-PCR + ; Tox -/PCR + (+ cytotoxicité); Tox -/PCR –
- Suivi prolongé J30
- PCR non rendue au clinicien

	Tox+ PCR+ (n= 131)	Tox- PCR+ (n= 162)	Tox- PCR- (n= 1123)
Complication	7.6%	0	0.3%
Décès	8.4%	0.6%	0
Traitement	100% (med 14 j.)	40.7% (med 6 j.)	32.1% (med 5 j.)



# Impact du diagnostic par PCR

## *Dans le top 10 du « medical overuse » de 2015*

- Surutilisation diagnostique :
  - Imagerie inutile pour des maux de tête à faible risque
  - Hospitalisation inutile pour syncope à faible risque
  - Coloscopie trop rapprochée
- Surtraitement :
  - Anticoagulation inutile pour FA sans facteur de risque
  - Substitutions par testostérone
  - Poursuite des opioïdes après overdose
  - Contrôle glycémique trop strict chez le diabétique
- Pratiques médicales :
  - Traitement des lombosciatiques
  - **Surdiagnostic des infections à *C. difficile* par PCR**
  - Suivi inutile des nodules thyroïdiens sbenins

# Impact (positif) de la méthode diagnostique

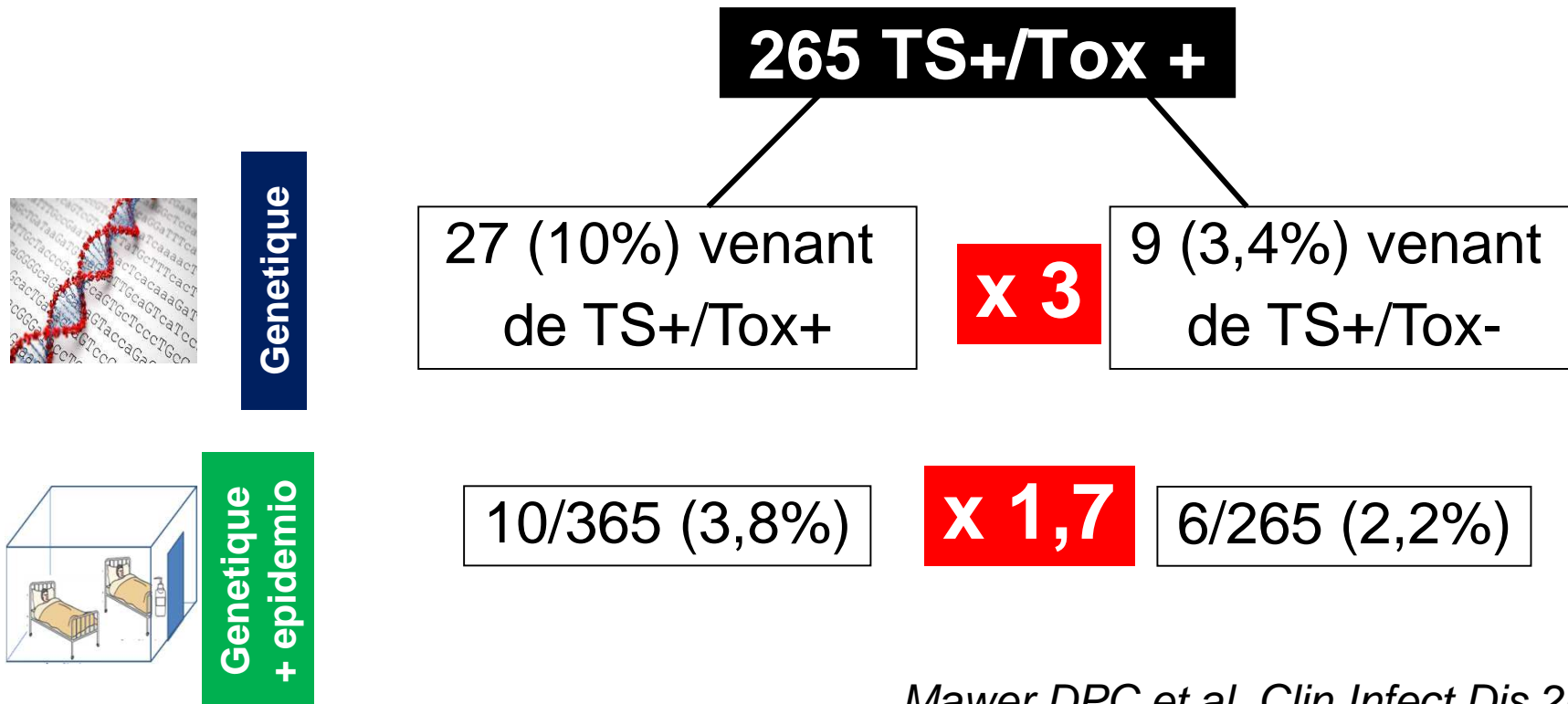
- Trois périodes (3 mois):
  - P1 : test de cytotoxicité
  - P2 : PCR (genXpert)
  - P3 : GDH, puis PCR(contrôle par culture toxigénique durant P1, P2 et P3)

	P1	P2	P3
N	359	374	389
Test +	36 (10%)	49 (12.3%)	48 (12.3%)
Sensibilité	75%	96%	94%
Traitement empirique	13.6%	6.4%	5.6%
Délai de traitement (h., médiane)	51	5	27
Redondance (7 j.)	21.1%	12.3%	15.3%
Durée de séjour (j., médiane)	10.5	8.0	9.0

# Impact (positif) de la méthode diagnostique

## Capacité de transmission

- Deux hôpitaux, 9 mois
- Souche toxigénique vs toxine libre (EIA), WGS



# Impact (négalif) de la méthode diagnostique

## 3 états US, 2009-2011

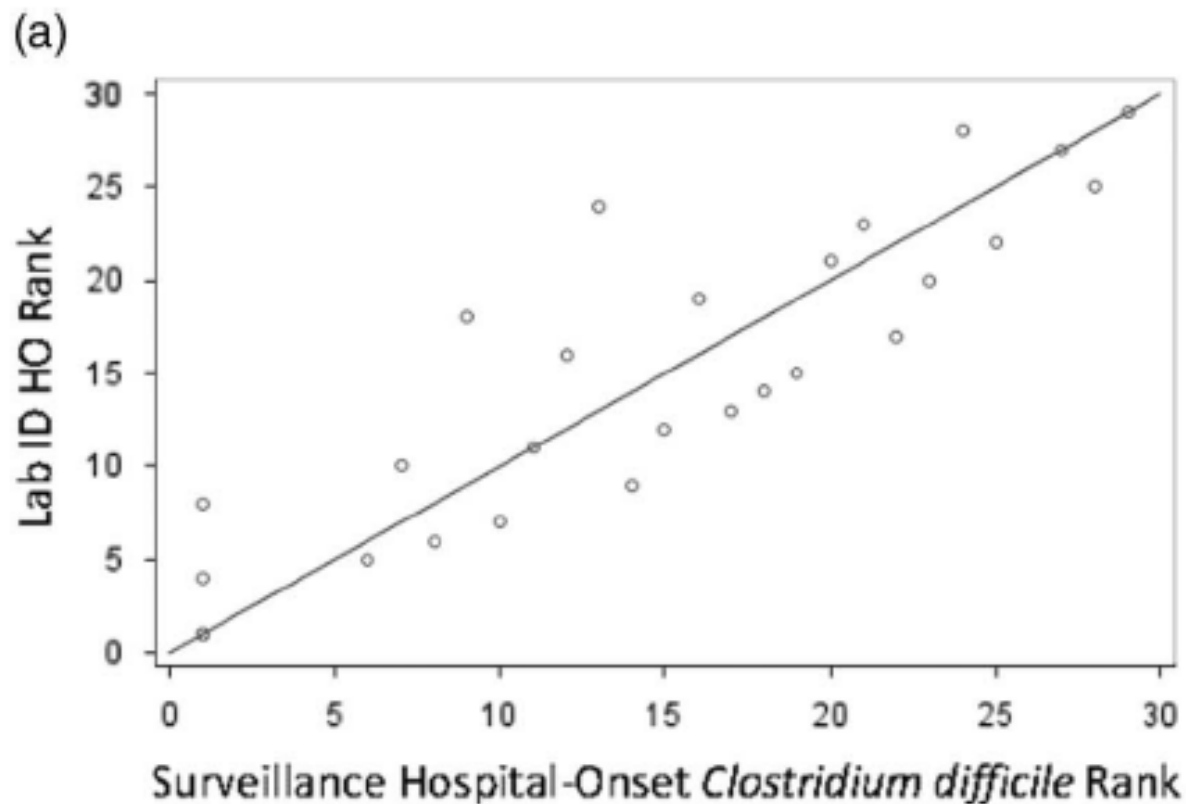
- Définition : toxine + ou PCR+
- Switch pour PCR (10 labos) vs non switch (25 labos)

State	Switch Laboratories		Nonswitch Laboratories		Attributable % Increase due to NAAT
	No. of Month-Pairs	Median Ratio (95% CI)	No. of Month-Pairs	Median Ratio (95% CI)	
California	14	1.52 (.69–2.50)	56	1.0 (1.00–1.50)	52 %
Colorado	24	1.43 (1.21–2.33)	161	1.0 (.85–1.06)	43 %
Georgia	50	1.67 (1.50–2.06)	149	1.0 (.89–1.04)	67 %

- 2015 : 65% des laboratoires aux USA utilisaient la PCR seule

# Surveillance à partir du laboratoire ?

*Surveillance NHSN vs clinique, 30 hôpitaux, 2013*



6.0 (Lab) vs 4.4 (clinique)  
/10 000 pts.j

Causes des discordances :

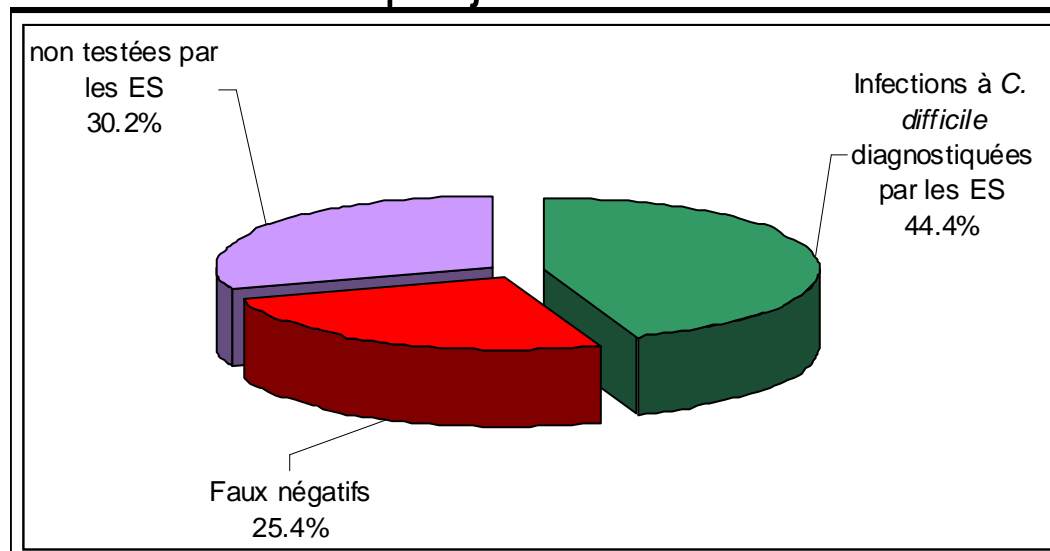
- Com vs Nosoc
- Rechutes

*Durkin MJ et al, ICHE 2015*

# Prévalence des infections en France

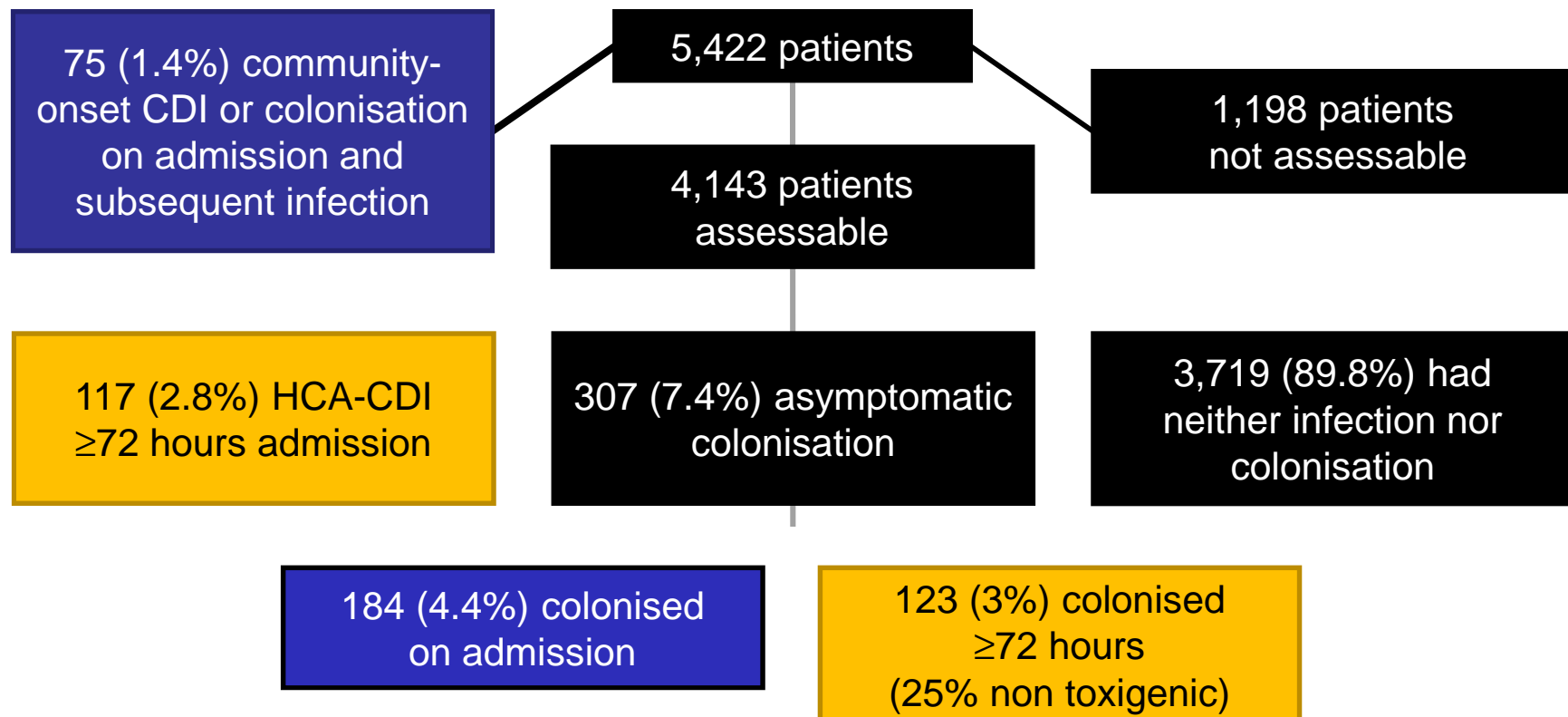
## 70 hôpitaux, 2012-2013

- Selles diarrhéiques adressées au CNR durant deux jours
- Technique CNR :
  - GDH et/ou toxine libre positive
  - Puis culture toxigénique + PCR si culture positive
- Technique locale :
  - Toxine libre seule (29% des hôpitaux) : 1.7 vs 3.3 infections/ 10 000 pts.j



# Colonisation : plus fréquente que l'infection

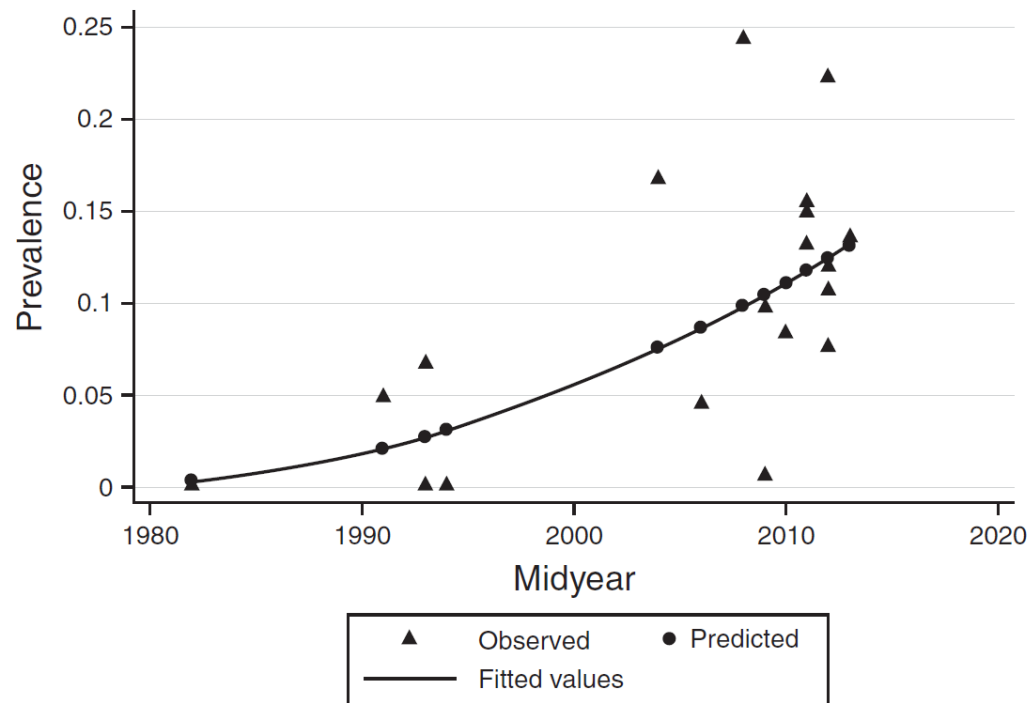
- Etude prospective, 6 hôpitaux, Canada, 2006–2007
- Culture (test de cytotoxicité ou culture toxigénique) à l'admission puis une fois par semaine



# Portage asymptomatique de *C. difficile*

## *Prévalence des souches toxigènes*

- A l'admission : 4 à 15%
- En cours de séjour : environ 15%





# Diarrhée hospitalière

## *En réanimation*

- Service de réanimation, 5 ans
- 9496 admissions : 1207 avec diarrhée (12.9%) (envoi d'une selle liquide au laboratoire)
- 1207 admissions avec diarrhée :
  - *C. difficile* : 97/1048 (9.3%)
  - 9/172 virus
  - Autres : 5 cas
- 244/1207 (20.2%) : laxatifs < 24 h.

## Fréquence de la diarrhée

- Monocentrique, 22 mois, 1416 patients
- Diarrhée > 3 j.
- Tox +/PCR + ; Tox -/PCR + (+ cytotoxicité); Tox -/PCR –
- Suivi prolongé J30
- PCR non rendue au clinicien

	Tox+ PCR+ (n= 131)	Tox- PCR+ (n= 162)	Tox- PCR- (n= 1123)
Diarrhée initiale	88%	75%	69%
Complication	7.6%	0	0.3%
Décès	8.4%	0.6%	0
Traitement	100% (med 14 j.)	40.7% (med 6 j.)	32.1% (med 5 j.)

## Fréquence de la diarrhée

- Hôpital Bichat, 10 mois, > 72 h. après admission
- Diagnostic :
  - Selles diarrhéiques ( $\geq 3$  selles liquides par jour)
  - GDH, puis PCR
- 52 cas, 46 témoins (délai depuis admission, type de service)

	Cas (n= 52)	Témoins (n= 46)	p
Age médian, ans	77	65	0,01
Exposition aux ATB, %	85	65	0,025
Exposition aux IPP, %	60	54	0,81
<b>Prescription médicale, %</b>	<b>38</b>	<b>26</b>	<b>0,19</b>
<b><math>\geq 3</math> selles par 24h, %</b>	<b>53</b>	<b>42</b>	<b>0,29</b>
Traitement, %	88	2	NA

## Fréquence de la diarrhée

- Monocentrique, 2 mois avant et 2 mois après formation :
  - Indication au diagnostic (> 3 selles liquides /j., PCR)
  - Indication au traitement

	Avant (n= 120)	Après (n= 221)
Diarrhée	50% (45% des PCR+)	45% (70% des PCR +)
Laxatifs < 48 h.	47%	27%

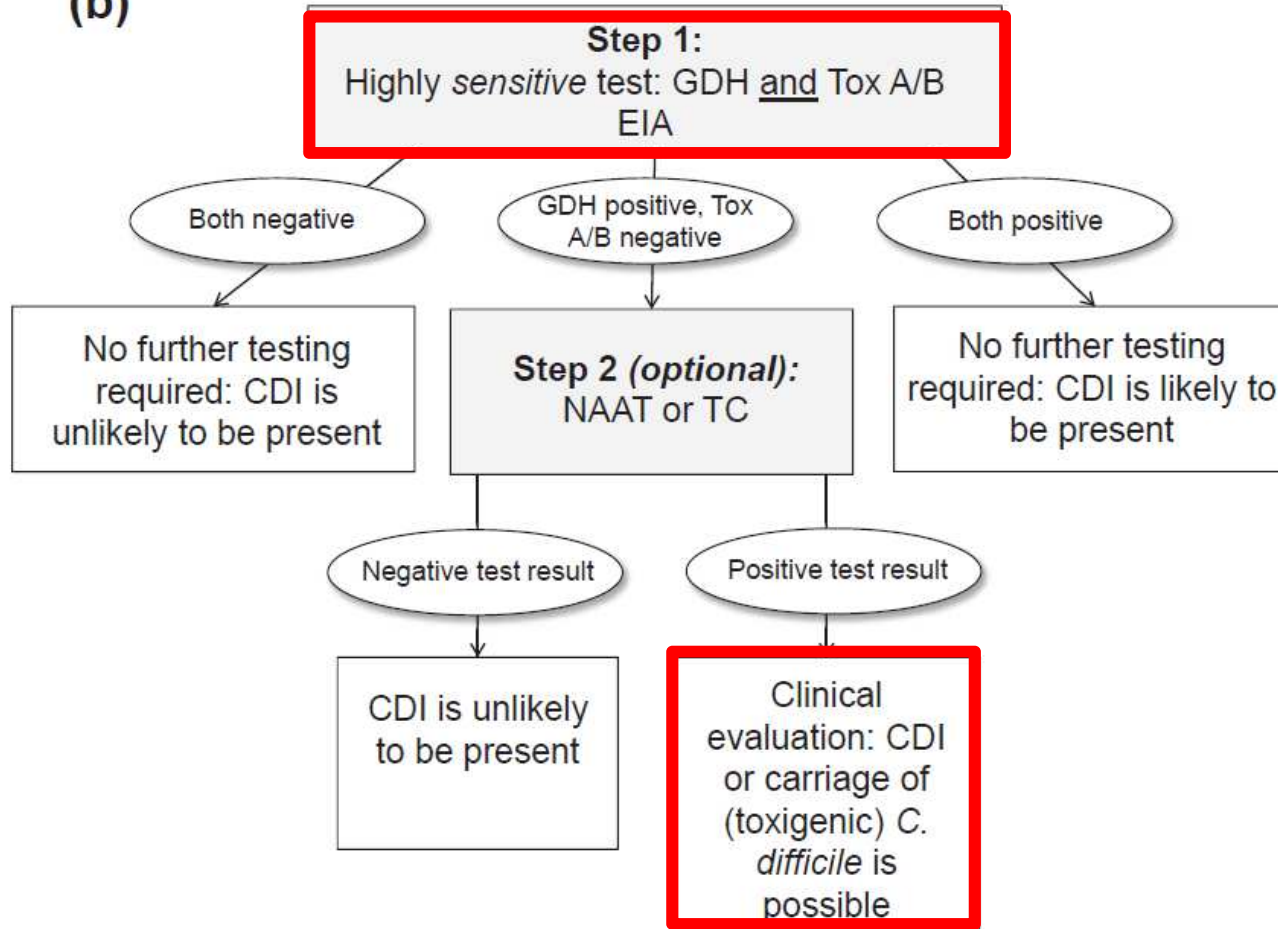
# Fréquence de la diarrhée

- Fréquence :
  - Incidence : 20 à 30%
  - Prévalence : 12% (27% > 3 semaines )

	Antibiotics	Intensive Care	Chemotherapy	SOT	HSCT
Diarrhea (total) <sup>a</sup>	5%–25%	≥15%–40%	20%–80%	7%–27%	43%–79%
Infectious (% of total) <sup>p</sup>	10%–30%	10%–30% <sup>c</sup>	≤20% <sup>d</sup>	17%–20%	6%–19%
<i>C. difficile</i> <sup>b</sup>	10%–25%	10%–25% <sup>c</sup>	10%–14%	5%–10%	1%–20%
Other toxigenic bacteria <sup>b,e</sup>	1%–8%	1%–8% <sup>c</sup>	Unknown	Unknown	Unknown
Norovirus and other viruses <sup>b</sup>	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	8% <sup>f</sup>
Opportunistic infections (cytomegalovirus) <sup>b</sup>	N/S	N/S	N/S	<5%	<5%
Noninfectious (% of total) <sup>g</sup>	70%–90%	70%–90% <sup>c</sup>	≥80% <sup>d</sup>	80%–83%	81%–94%

# Recommendations ESCMID 2016

(b)



# Conclusions

- L'algorithme en deux temps (ESCMID 2009) a amélioré la performance et la rapidité diagnostiques
- Comme pour tout test biologique, la probabilité pré-test est déterminante pour la performance du test

# Conclusions

- La coexistence d'un portage asymptomatique de souches toxigènes (~15%) et d'une diarrhée d'autre origine (~20%) ou même l'absence de diarrhée (10-50%) conduisent à des diagnostics en excès
- Avec :
  - un impact des antibiotiques et des P contact sur le devenir du patient,
  - Un impact sur les taux d'infection,
  - Un impact possible sur la perception du risque *C. difficile*
- Vérifier la pertinence diagnostique :
  - Y a-t-il une diarrhée ?
  - Est-elle expliquée par d'autres facteurs ? (laxatifs +++)
  - Prescription médicale, comme tout examen biologique
- Algorithme ESCMID 2016 plus équilibré