

Electronic screening of patients for
predisposition to *Clostridium difficile*
infection in a community hospital

Penny B. Cooper *et al.*

American Journal of Infection Control

March 2013 (Vol. 41 ; No. 3)

Quelques rappels

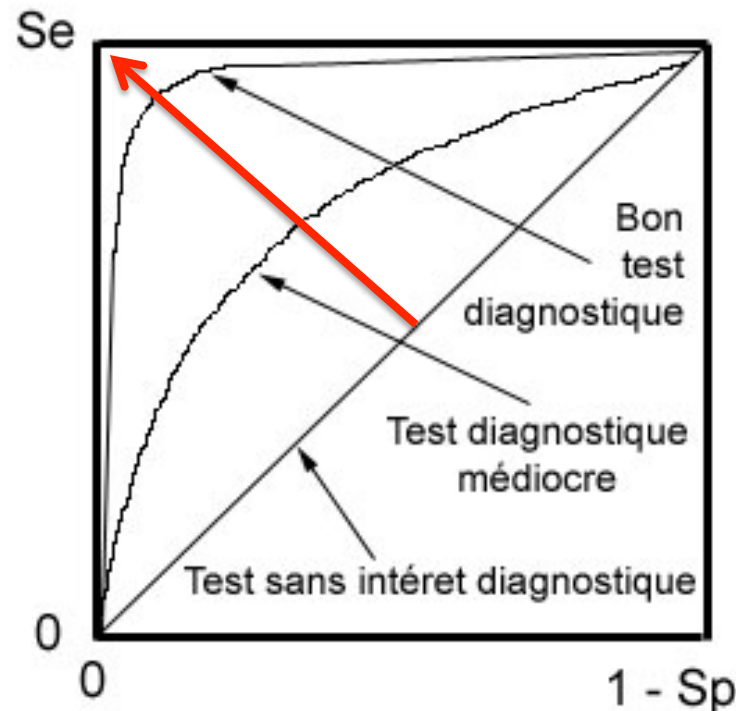
- objectif : étude de la **validité d'un test « diagnostique »**, des performances « diagnostiques » du test
- tests qualitatifs :
 - Sensibilité : probabilité que le test soit **positif** lorsque le patient est **malade**
 - Spécificité : probabilité que le test soit **négatif** lorsque le patient est **sain**

$$Se = \frac{VP}{VP + FN}$$

$$Sp = \frac{VN}{VN + FP}$$

- choix des valeurs discriminantes :
 - test **diagnostique** : meilleure **Sp** (peu de FP)
 - test de **dépistage** : meilleure **Se** (peu de FN)

- tests quantitatifs : **courbe ROC** (*Receiver Operating Curve*)
 - définit le **meilleur seuil « diagnostique »** (Se et Sp optimales) du test : point d'inflexion de la courbe
 - capacité discriminante du test : **aire sous la courbe** (AUC), meilleure discrimination si proche de 1



Introduction

- *Clostridium difficile* : bacille anaérobie producteur de toxine responsable d'infections intestinales
- **diagnostic biologique** sur prélèvement de selles
 - détection de la toxine
 - ou isolement du *C. difficile* producteur de toxine

- **morbi-mortalité** : infections pouvant être graves (perforations intestinales, mégacolon, choc septique) voire mortelles, notamment chez les patients les plus vulnérables
- augmentation de la **durée d'hospitalisation**
- augmentation des **coûts**^{1, 2} (durée d'hospitalisation, analyses biologiques, traitements médicamenteux) :
\$897 millions à \$3.4 billions supplémentaires /an aux USA

1. Dubberke ER, Wertheimer AI. Review of current literature on the economic burden of Clostridium difficile infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:57-66.

2. Ghantaji SS, Sail K, Lairson DR, DuPont HL, Garey KW. Economic healthcare costs of Clostridium difficile infection: a systematic review. *J Hosp Infect* 2010; 74:309-18. Epub February 12, 2010.

- augmentation du taux de mortalité imputable aux infections par *C. difficile* de 35% chaque année entre 1999 et 2004³

	taux de mortalité (infection à <i>C. difficile</i>)
1999	5.7 décès /1 million d'habitants USA
2004	23.7 décès /1 million d'habitants USA

3. Redelings MD, Sorvillo F, Mascola F. Increase in *Clostridium difficile*-related mortality rates, United States, 1999-2004. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1417-9

- « suspicion diagnostique » **précoce**
- **échelle individuelle** : traitement précoce (diminution de la morbi-mortalité)
- **échelle collective** : prévention précoce des transmissions

Enjeux : identifier le plus tôt possible les patients à haut risque d'infection à *C. difficile* lors de leur entrée à l'hôpital

1. arrivée du patient à l'hôpital
2. recueil habituel des données médicales du patient, saisie dans le système informatique de l'hôpital (*EMR : Electronic Medical Record*)
3. analyse informatique des données de chaque patient (des anciennes hospitalisations et de l'hospitalisation actuelle)
4. calcul du score prédictif de risque d'infection à *C. difficile* pour chaque patient
5. émission d'une alerte pour les patients à risque

- développer un outil de *screening* informatisé des patients à haut risque de *C. difficile*,
- grâce à un score prédictif basé sur les facteurs de risque d'acquisition de la bactérie

Matériel et Méthode

- étude unicentrique : hôpital local *Augusta Health* de *Virginia's Shenandoah Valley* (255 lits)
- sur 3 ans (du 1^{er} septembre 2008 au 31 août 2011)
 - 2 ans d'étude rétrospective
 - 1 an d'étude prospective
- étude en 3 phases
- tests statistiques : logiciel SPSS version 18

- **1^{ère} phase** : détermination des facteurs de risques d'infection à *C. difficile* significatifs dans l'échantillon
 - étude descriptive analytique de cohorte rétrospective
 - 2 ans (du 1^{er} septembre 2008 au 31 août 2010)
- **2^{ème} phase** : développement du score de risque d'infection à *C. difficile* avec pondération des facteurs de risque et détermination du « seuil diagnostique » discriminant du score
 - étude d'évaluation d'un test « diagnostique » (courbe ROC)
- **3^{ème} phase** : amélioration du score (pondérations et « seuil diagnostique »)
 - reprise quotidienne des phases 1 et 2 en incluant prospectivement de nouveaux patients

- 1^{ère} phase
- détermination des facteurs de risques significatifs dans la population (afin de les inclure dans le score de risque d'infection)
 - étude descriptive analytique de cohorte rétrospective
- 2 ans (du 1^{er} septembre 2008 au 31 août 2010)

- facteurs de risque testés : ceux retrouvés dans la littérature et étant exploitables en pratique quotidienne (recueillis dans l'*EMR* de l'hôpital)
 - âge
 - provenance d'un service hospitalier
 - délai depuis la dernière hospitalisation
 - antibiothérapie(s) dans les 90 jours précédents, y compris en ambulatoire
 - présence d'une diarrhée
 - antécédents d'infection à *C. difficile*

- recueil des données dans l'*EMR*

âge	dossier administratif
provenance d'un service hospitalier	interrogatoire du patient
délai depuis la dernière hospitalisation	interrogatoire du patient
antibiothérapie(s) dans les 90 jours précédents, y compris en ambulatoire, et nombre d'antibiotiques si plusieurs	bases des pharmacies et « medication reconciliation module »
présence d'une diarrhée	examen clinique
antécédents d'infection à <i>C. difficile</i>	bases des laboratoires

- revue rétrospective de tous les patients adultes hospitalisés entre le 1^{er} septembre 2008 et le 31 aout 2010 (2 ans)
 - facteurs de risque connus
 - infection à *C. difficile* avérée (diagnostic biologique et clinique)
- extraction de ces données à partir de l'*EMR*
- compilation des données dans Microsoft Access[®]
- analyse (par régression logistique) du degré d'association de chaque facteur de risque pour l'infection à *C. difficile*

- 2^{ème} phase
- développement du score de risque d'infection à *C. difficile* avec pondération des facteurs de risque et détermination du « seuil diagnostique » discriminant du score
 - étude d'évaluation d'un test « diagnostique »

- considération des facteurs de risque d'infection retrouvés significatifs dans l'échantillon d'étude
- création d'un score de risque d'infection à *C. difficile* se basant sur ces facteurs de risque
 - avec pondération de chaque facteur de risque en fonction de son degré d'association
- calcul de ce score pour chaque patient de l'étude
- puis étude d'évaluation d'un test « diagnostique » afin de trouver le seuil optimal du score
 - courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) : aire sous la courbe
 - définition du meilleur compromis sensibilité (Se) et spécificité (Sp)

- 3^{ème} phase
- **amélioration du score** (pondérations et « seuil diagnostique »)
 - inclusion prospective quotidienne de nouveaux patients
 - puis réitération quotidienne des calculs des phases 1 et 2 en utilisant les pondérations et « seuil diagnostique » de la veille
- 1 an (de septembre 2010 à aout 2011)
- régression logistique multiple

- obtention d'un score plus précis
 - amélioration des pondérations des facteurs de risque
 - amélioration du seuil du score (courbe ROC)

Résultats

1^{ère} phase

Etude de cohorte rétrospective

- 29 453 entrées lors de la 1^{ère} phase (2 ans)
- 274 sujets avec une infection à *C. difficile*
- Description de la population :

	sains	infectés <i>C. difficile</i>
effectifs	29 179	274
âge moyen (années)	57.5 (+/- 21.6)	71.4 (+/- 14,8)
femmes	63 %	61 %
provenance d'un autre service	22 %	50 %

- facteurs de risque retrouvés significatifs dans cet échantillon (régression logistique) :
 - présence d'une diarrhée ($p < 0.0001$)
 - antécédent d'infection à *C. difficile* ($p < 0.0001$)
 - au moins 2 antibiotiques dans les 90 derniers jours ($p < 0.0001$)
 - provenance d'un autre service hospitalier ($p < 0.0001$)
- ➔ *facteurs intégrés dans le score de risque d'infection*
- facteurs de risque connus non retrouvés : âge, antibiothérapie avec 1 seul antibiotique, durée d'antibiothérapie, délai depuis la dernière hospitalisation

2^{ème} phase

Etude d'évaluation d'un test « diagnostique »

- reprise des facteurs de risque significatifs dans l'échantillon d'étude
- **pondérations** attribuées à chaque facteur de risque dans le calcul du risque global d'infection :

Table 2

Variables identified to be associated with *Clostridium difficile* infection using optimal logistic regression model

Predisposition factor	Final model*
Multiple antibiotics Check	3.0
Stool check	2.7
Facility check	.7
Prior <i>C difficile</i>	3.7
Maximum total Score	10.1

*Each variable carries a corresponding weight. The sum of all weights is the total risk score given to the patient.

- courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic*)
- aire sous la courbe (AUC) = 0.929 (IC_{95%} : 0.926 – 0.932)

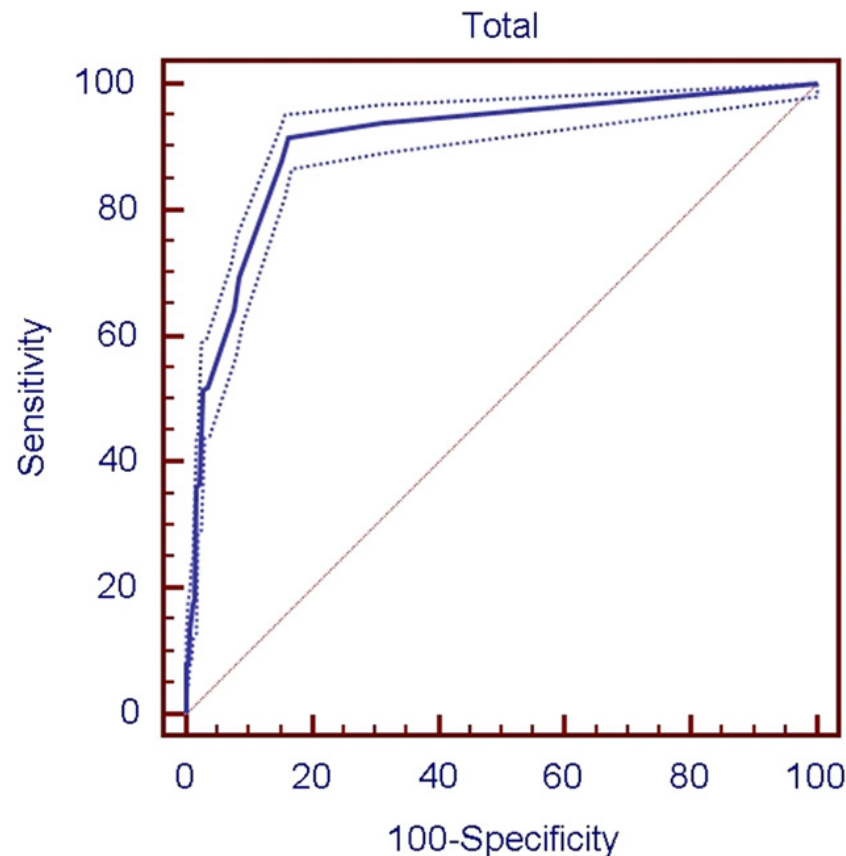


Fig 1. Illustrates the ROC curve of the derivation period model weights applied to each patient.

- meilleur seuil discriminatif du score de risque (?)
 - Se = 91.61
 - Sp = 86.96
- en utilisant ce seuil :
 - sur les 29 453 patients entrés
 - 4 927 patients identifiés comme à risque d'infection à *C. difficile*
 - dont 254 patients avec infection avérée (92.7 % des patients infectés)
- valeurs prédictives :
 - VPP = 4.9 %
 - VPN = 99.9 %

3^{ème} phase

Inclusion prospective des sujets

- 14 783 patients inclus prospectivement de septembre 2010 à aout 2011
- dont 214 infections à *C. difficile* (1,43 %)

	phase 2	phase 3
AUC	0.929 (IC _{95%} : 0.926 – 0.932)	0.905 (IC _{95%} : 0.900 – 0.910)
Sensibilité	91.61	84.58
Spécificité	86.96	90.44

Discussion

- diminution de la Se et augmentation de la Sp à la phase 3
- expliquées par l'augmentation de l'incidence de l'infection à *C. difficile* (0.93 % à la phase 1 contre 1.43 % à la phase 3)
- et la courte durée de la phase 3 (d'un an), qui n'a pas permis d'étudier aussi précisément les caractéristiques des patients par rapport à la phase 1 (de 2 ans)

- le score comprenait la présence de diarrhée
- qui normalement doit alerter sur la possibilité d'infection à *C. difficile*
- intérêt limité du score ?
- possible intérêt de ce score pour identifier les patients à risque de **colonisation à *C. difficile*** (sans diarrhée), et donc à risque de transmission (puisque sans isolement septique)
 - score sans considérer la présence ou non de diarrhée : AUC de 0.847
 - bon score également pour cibler ces patients colonisés

- en cas de diarrhée, ce score pourrait aider le clinicien à prendre une **décision thérapeutique** (traiter ou non le patient)
 - en attendant les résultats biologiques des prélèvements de selles
 - ou si ces prélèvements sont négatifs alors que la suspicion clinique est forte (possibilité de faux négatifs avec la PCR *C. difficile*)

- VPP très basse (4.9 %)
- score identifiant donc beaucoup de patients qui n'auront jamais d'infection à *C. difficile*
- d'où l'importance de la clinique afin de déterminer si un test diagnostique est nécessaire (prélèvement de selles)

- étude unicentrique
- applicable à l'hôpital local d'*Augusta Health*
- mais **non généralisable** aux autres hôpitaux
- environnement de soins différent

- résultats **en accord avec d'autres études** proposant un score prédictif d'infection à *C. difficile*
- mais 1^{ère} étude prenant en compte les antécédents d'infection à *C. difficile* et les antibiothérapies antérieures

Conclusion

- intérêt à **exploiter les données médicales informatisées** afin d'identifier précocement les patients à risque d'infection à *C. difficile*, et ce de manière **simple et automatisée**
- possibilité de génération automatique quotidienne d'une liste de **patient à risque...**
- intérêt de ce score à l'**échelle individuelle** (traitement précoce, prévention des complications) et à l'**échelle collective** (prévention précoce de la transmission par isolement septique)
- le test proposé ne remplace pas l'examen clinique

- intérêt économique d'un tel test ?