

Facteurs d'acquisition du SARM à l'hôpital: rôle des fluoroquinolones

**P. Charbonneau,
JJ.Parienti, P.Thibon, R.Leclercq
Chu Côte de Nacre 14033 Caen**

NICE: JUIN 2005

Mécanismes d'émergence et d'acquisition du SARM chez les patients hospitalisés (1)

Pression de sélection antibiotique : émergence de la résistance sous traitement

Démontrée pour Penicilline M et staphylococcus !

monothérapie par penicilline M dans le traitement d'infections par SAMS responsable d'émergence de SARM

Histoire des années 1960... avant l'ère des quinolones

**Emergence de la résistance à l'échelon individuel
rarement visible à l'échelon collectif.**

Mécanismes d'émergence et d'acquisition du SARM chez les patients hospitalisés (2)

Transmission manuportée ou transmission croisée

Hygiène des mains

Pression de colonisation

Emergence de la résistance à l'échelon collectif, jamais individuel :

SASM ———> SARM

→ Une réalité inquiétante dans les Hôpitaux et au sein de la population

SARM : transmission croisée

- **Facteurs de risque de colonisation/infection à SARM**
Etude cas-témoins (192 cas, appariement 1/1)

	OR	IC95%	P
– Age (par 10 ans)	1.3	1.1 - 1.5	0.0004
– Médecine (vs chirurgie)	3.1	1.6 - 6.0	0.0013
– Réanimation	60	19 - 190	< 0.0001
– Hospitalisation antérieure	6.9	3.6 - 13.4	< 0.0001
– Coma	25.3	1.3 - 2.2	0.0001
– Procédure invasive (chacune)	1.7	1.3 - 2.2	0.0001
– > 3 sem. d'hospitalisation	3.8	1.9 - 7.3	0.0001

Asensio A, Infect Control Hosp Epidemiol, 1996

SARM : transmission croisée

- **Réanimation (12 lits) :**
 - 27 mois, 1016 patients
 - Dépistage à l'admission puis hebdomadaire
- **Facteurs de risque d'acquisition de SARM**
 - Analyse univariée : nombre de cas importés/sem., IGS2, Omega, pression de colonisation
 - Analyse multivariée : **pression de colonisation**
- **Pression de colonisation :**

– < 10%	1.0	--
– 11-20% :	1.9	0.3-12.1
– 21-30% :	2.0	0.3-12.5
– 31-40% :	4.9	1.2-19.9
– > 40%	5.8	1.7-21.1

Merrer J et al, Infect Control Hosp Epidemiol, 20000

SARM : transmission croisée

- **3 réanimations (45 lits), 1995 – 2001 :**
 - **Dépistage à l'admission puis hebdomadaire**
 - **8548 admissions : 554 SARM importés (6.3%), 456 acquis (6.1%)**
- **Facteurs de risque d'acquisition :**

	ORa	P
– Age (par an) :	1.015	< 0.0001
– Durée de séjour (par jour) :	1.015	< 0.0001
– IGS2 (par 15 points) :	1.83	< 0.0001
– Pression de colonisation (par 10%) :	1.20	< 0.0001
– Omega (de l'unité, par 10 points) :	1.51	0.08
– Période 1 (avant juin 1996, vs P2) :	1.68	< 0.0001
– Période 3 (après juillet 2000, vs P2) :	0.55	0.0004
– Antibiothérapies non relevées ...		

Lucet JC et al., SRLF 2004

Les fluoroquinolones par elles-même,
prédisposent-elles les patients à être colonisés
ou infectés par SARM ?

Crowcroft NS. *Infect Contol. Hosp Epidemiol*
1999;20 : 31-6

- **Corrélation très significative entre les données microbiologiques des Hôpitaux belges et la prescription de Ciprofloxacine.**

Les fluoroquinolones par elles-même,
prédisposent-elles les patients à être colonisés
ou infectés par SARM ?

Dziedan G. *J Hosp Infect* 2000 ; 46 : 263-70

**Graffunder EM. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002
; 49 : 999-1005**

**2 études cas-contrôles démontrant une
association significative entre l'exposition aux
quinolones et la colonisation ou l'infection par
SARM**

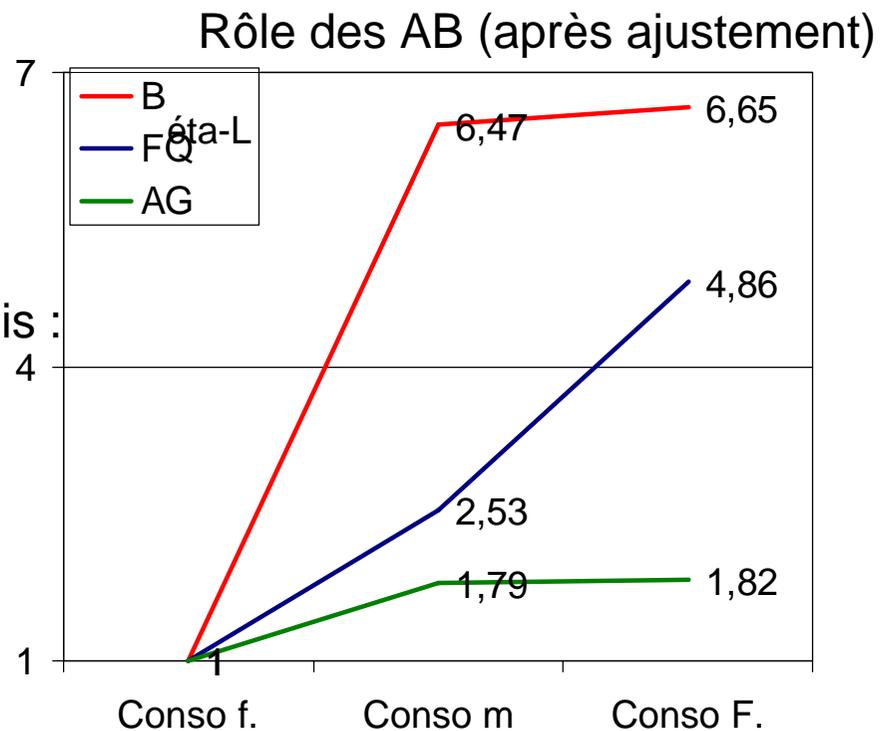
SARM : rôle des antibiotiques ?

SARM et antibiotiques : comparaisons de services

- 1 an, 59 unités, 1228 lits
- 124 cas acquis de SARM

- Facteurs de risque de SARM acquis :

	ORa	P
- P colonisation	1.02	< 0.001
- Médecine	1.18	
- Réanimation	3.58	< 0.001



Muller AA et al, Clin Infect Dis

SARM : rôle des antibiotiques ?

- Deux études cas-témoins (*Weber G et al., Emerg infect Dis, 2003*) :
 - 222 IN à SARM : délai moyen : 12.4 j., 68% sous FQ
 - 163 IN à SASM : délai moyen : 7.7 j., 23% sous FQ
 - 343 témoins sans Sa : même période et service, ajustement sur la période d'exposition DMS : 6.7 j., 21% sous FQ

Facteurs de risque de SARM :

	ORa	P
- Lévo flox acine :	3.38	< 0.001
- Cipro flox acine :	2.48	0.005
- Path. Pulm :	3.94	< 0.001
- Métr onidazole :	1.92	0.02
- Réanimation :	5.33	< 0.001
- Adm. Urgence :	1.74	0.02

Facteurs de risque de SASM :

	ORa	P
- Lévo flox acine :	0.69	0.30
- Cipro flox acine :	0.47	0.06
- Path. Pulm :	2.33	< 0.001
- Mal. rénale :	1.98	0.04
- Métr onidazole :	1.29	0.46
- Réanimation :	4.60	< 0.001
- Adm. Urgence :	1.90	0.01

Impact of a 12-Month Fluoroquinolone (FQ) Restriction on MRSA Incidence in a French University Hospital

**P. CHARBONNEAU, P. THIBON, J. J. PARIENTI, M. J. D'ALCHE-
GAUTIER, F. CHAILLOT, L. HENRIET, G. SAINT-LORENT, G.
LEBOUVIER, X. LE COUTOUR, R. LECLERCQ, for the French FQ Free
Hospital Study Group;
Côte de Nacre University Hospital, Caen, France**

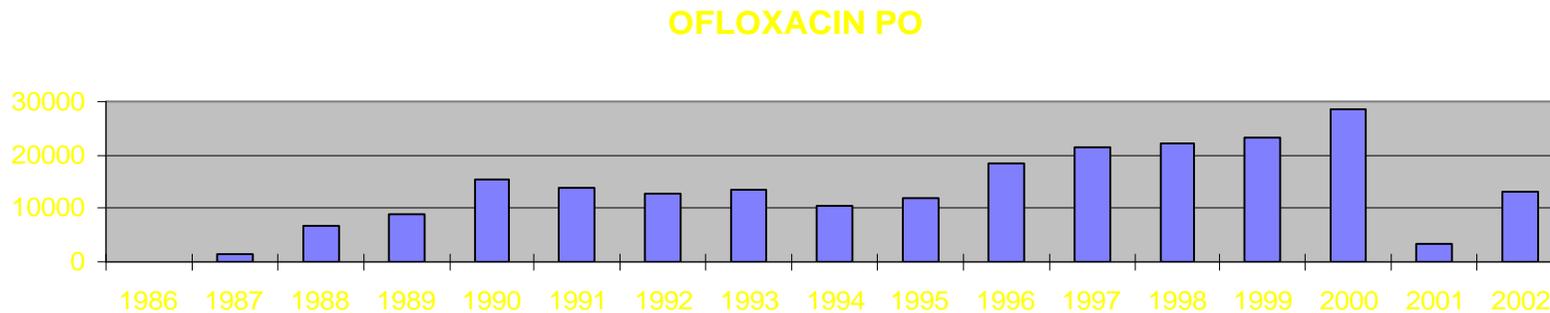
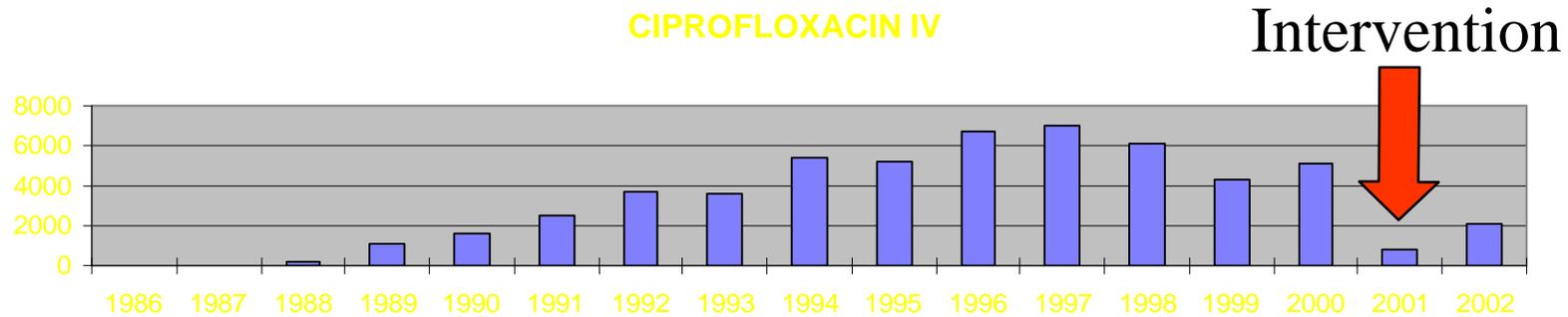
French FQ Free study (1)

- ❑ Between January 2001 and January 2002, FQ use was strongly restricted in our University hospital (intervention period)**
- ❑ FQ was used as a last line therapy if no alternative was available, after the written consent of an infectious consultant**
- ❑ Protocol approved by the ethical committee**

French FQ Free study (2)

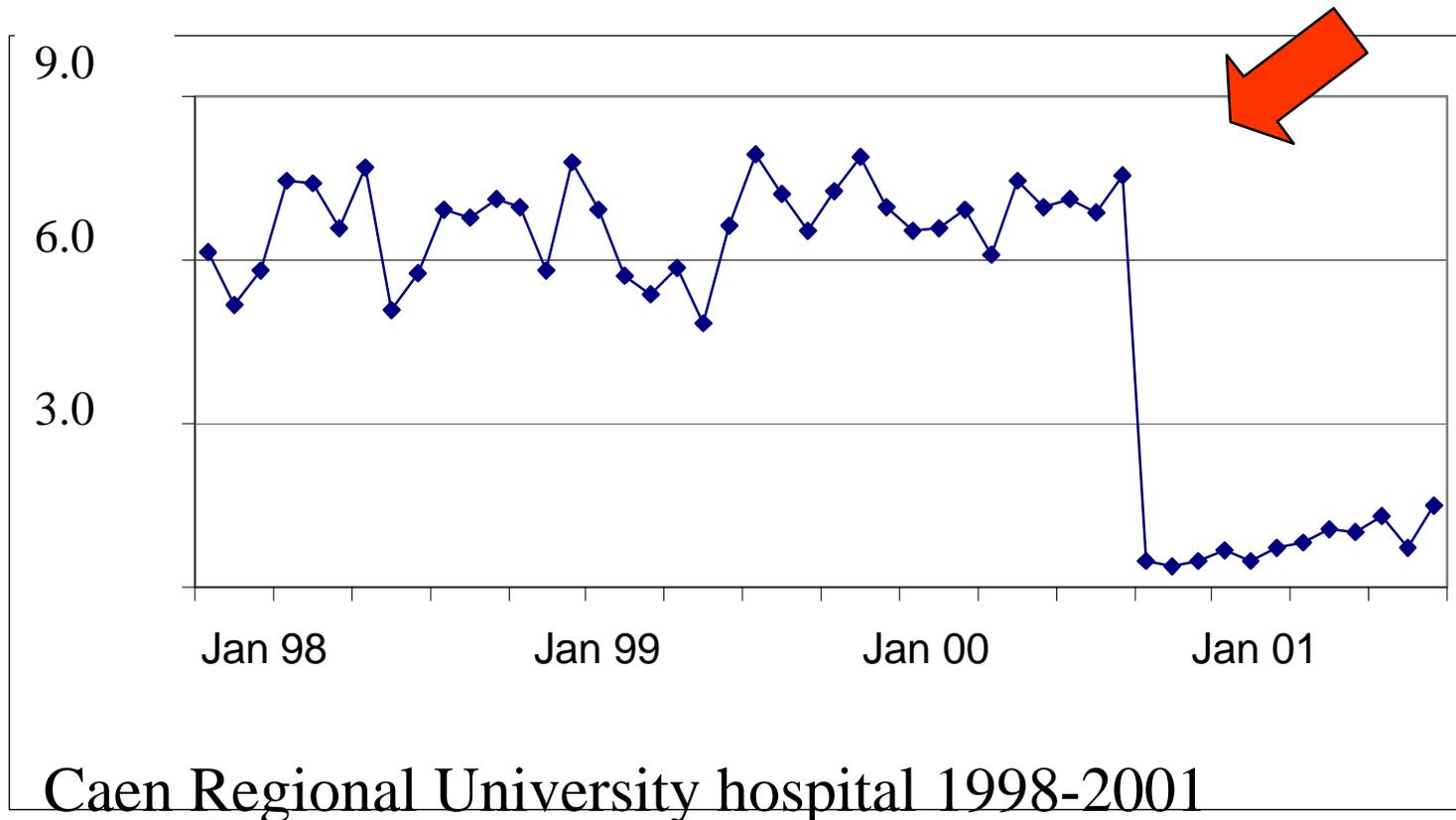
- ❑ All cases of hospital-acquired MRSA infections were monthly collected from January 1998 to January 2002 in our hospital (time-series analysis)**
- ❑ Prevalence of MRSA strains (duplicates excluded) was recorded from January 1998 to January 2002 in our hospital and 3 other hospitals chosen as controls**
- ❑ Consumption of FQ and other antibiotics was prospectively collected**

Effect of FQ restriction on FQ consumption



Effect of FQ restriction on FQ consumption in Defined Daily Dose/100 bed-days

Intervention

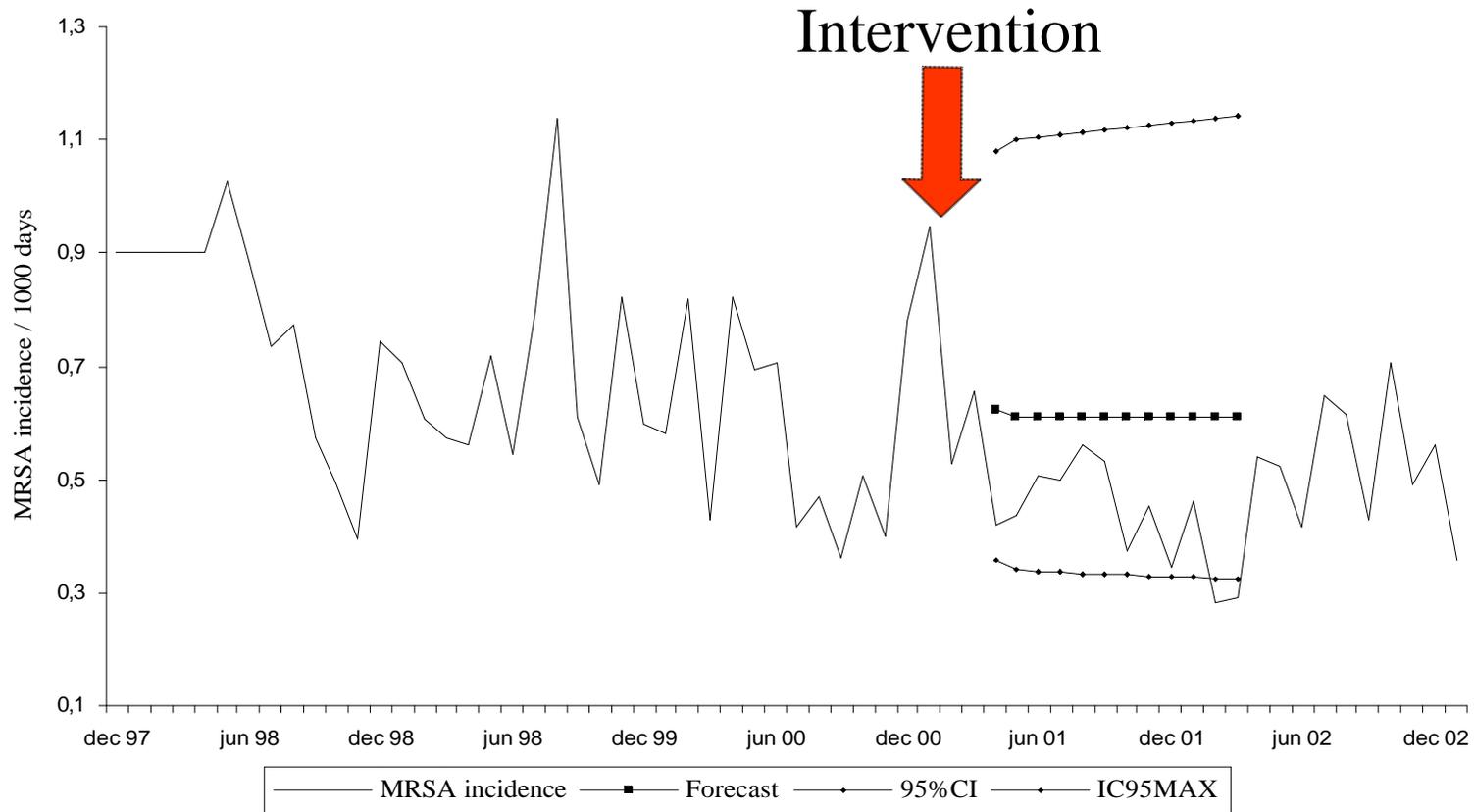


Time-series analysis

- Monthly incidence of MRSA infections were forecasted by an ARIMA model computed from the 40 previous observations**
- Observed monthly incidence during the intervention were compared with expected 95% CIs**

Effect of FQ restriction on MRSA infections incidence

Time-series analysis (5,625 isolates)



Hospital-controlled analysis (1)



- Hospitals in the control arm were:
 - Regional University hospitals
 - Located in the North of France

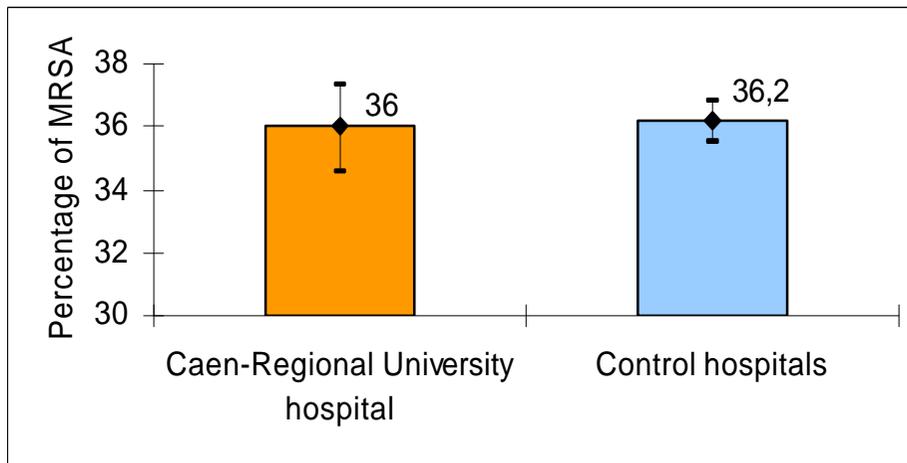
- Selected hospitals should not modify their antimicrobial policy or hand hygiene protocols during the year 2001

Hospital-controlled analysis (2)

- MRSA prevalences were compared between Caen hospital and control hospitals according to baseline and intervention by the use of the two-tailed Fisher's exact test**
- $p < 0.05$ was considered to denote statistical significance**

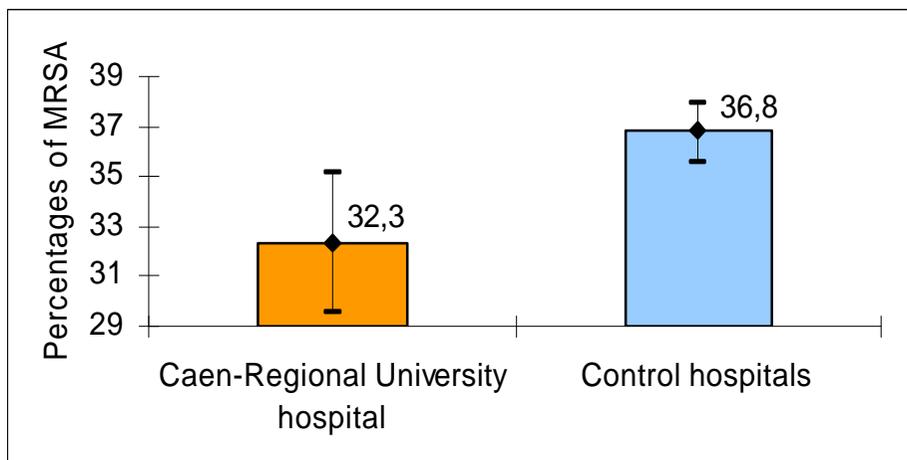
Effect of FQ restriction on MRSA prevalence

Hospital-controlled analysis (25,228 and 7,880 isolates)



□ MRSA prevalence during baseline period:

1,627/4,525 vs 7,488/20,703
($p=0.79$)



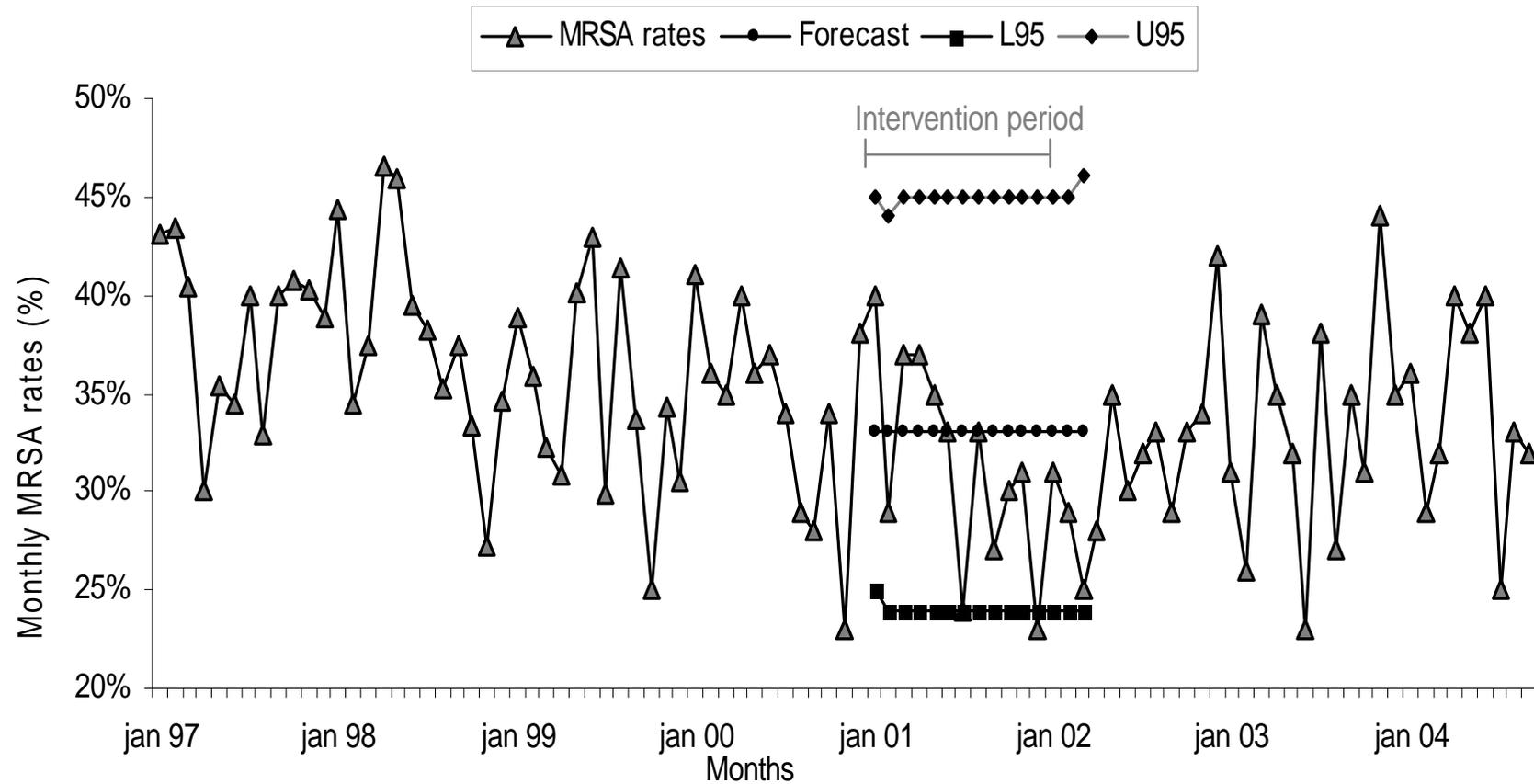
□ MRSA prevalence during intervention period:

353/1,093 vs 1,627/6,787
($p=0.005$)

1er indicateur : SARM/SA

- « taux de SARM »
- FORECAST = prévision ARIMA
- U95 : limite sup intervalle de confiance 95%
- L95 : limite inf
- 1er graphique : données brutes
- 2ème graphique : données lissées (moyenne mobile ordre 5)
- 3ème graphique : données trimestrielles

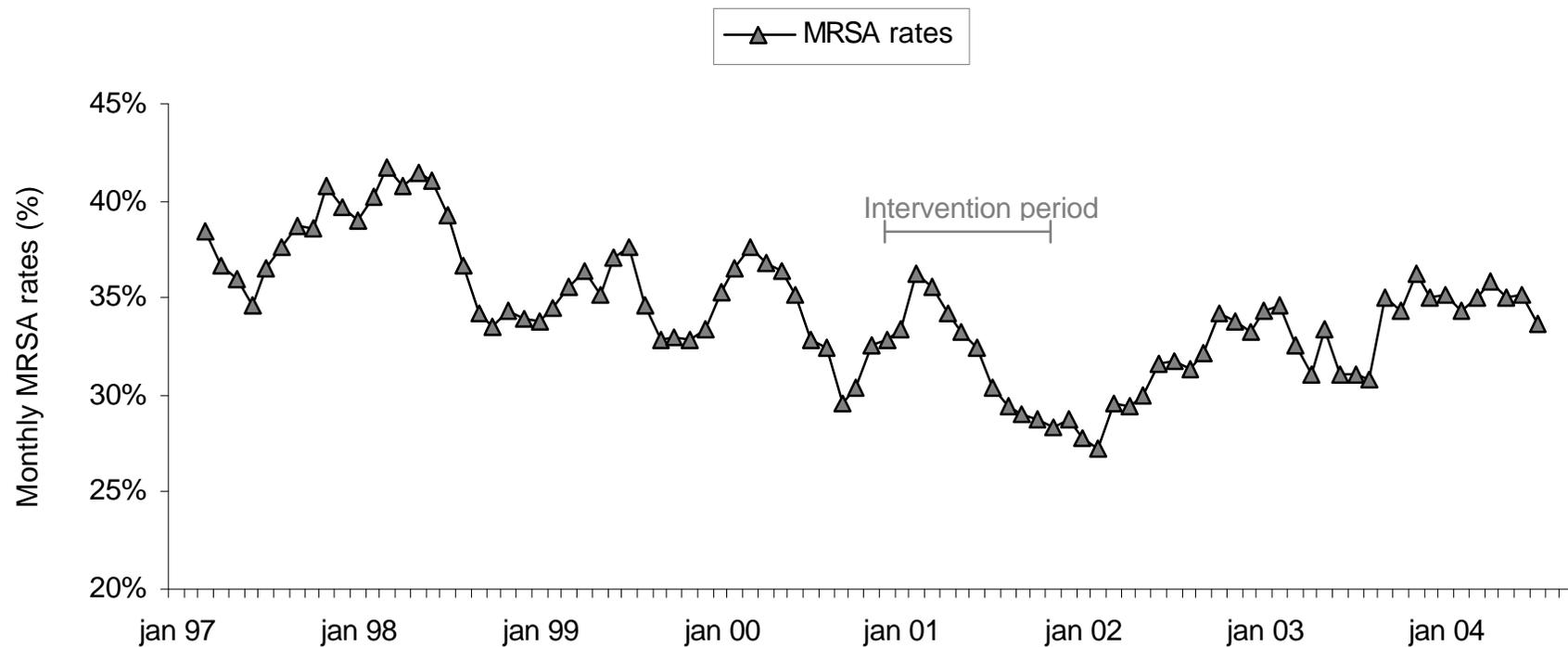
MRSA rates – Caen 1997 (january) – 2004 (july)



Caen Regional University hospital 1998-2004

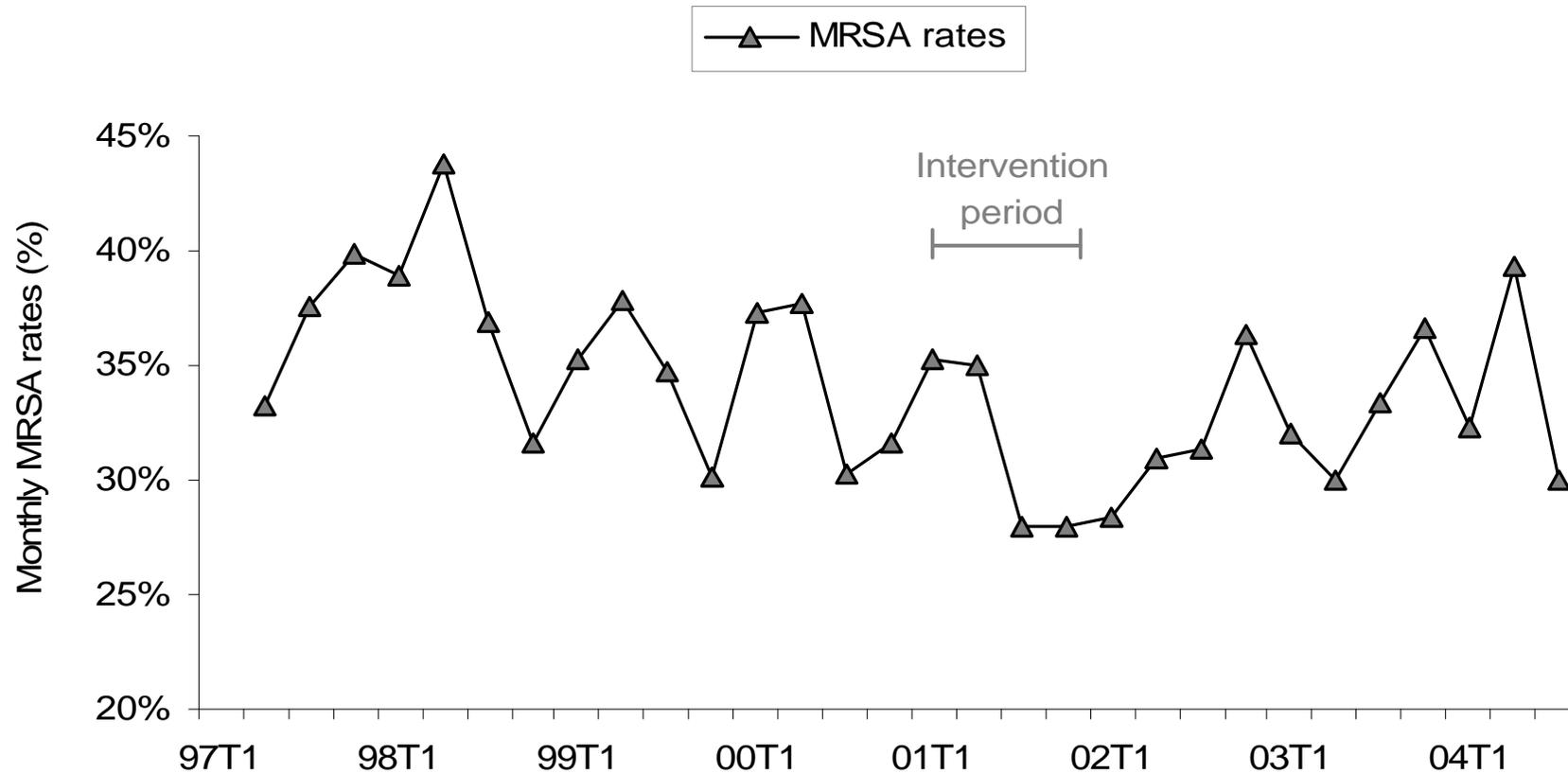
MRSA rates – Caen

1997 (january) – 2004 (july) – *smoothed series*



Caen Regional University hospital 1998-2004

MRSA rates – Caen 1997 (january) – 2004 (july)

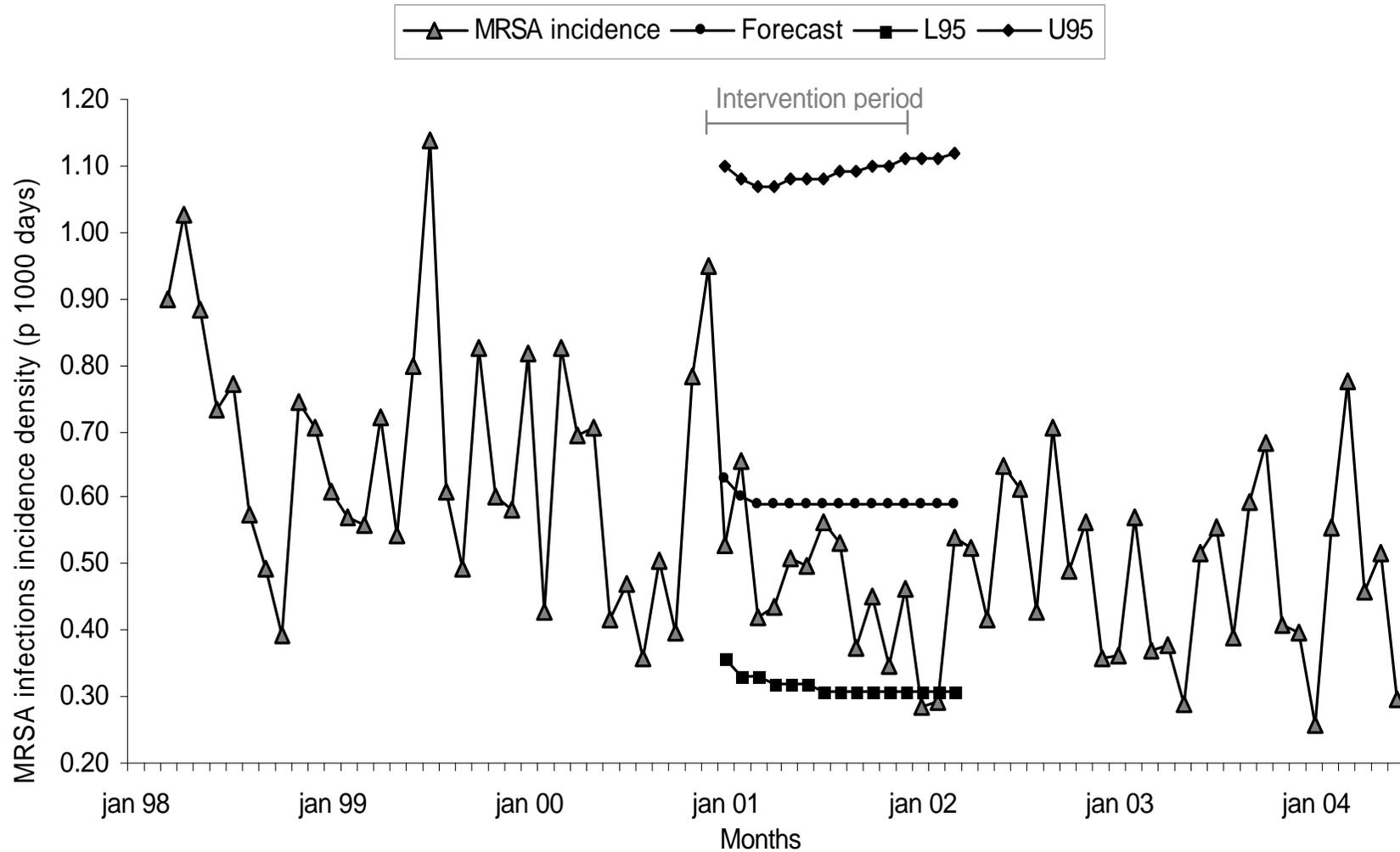


Caen Regional University hospital 1998-2004

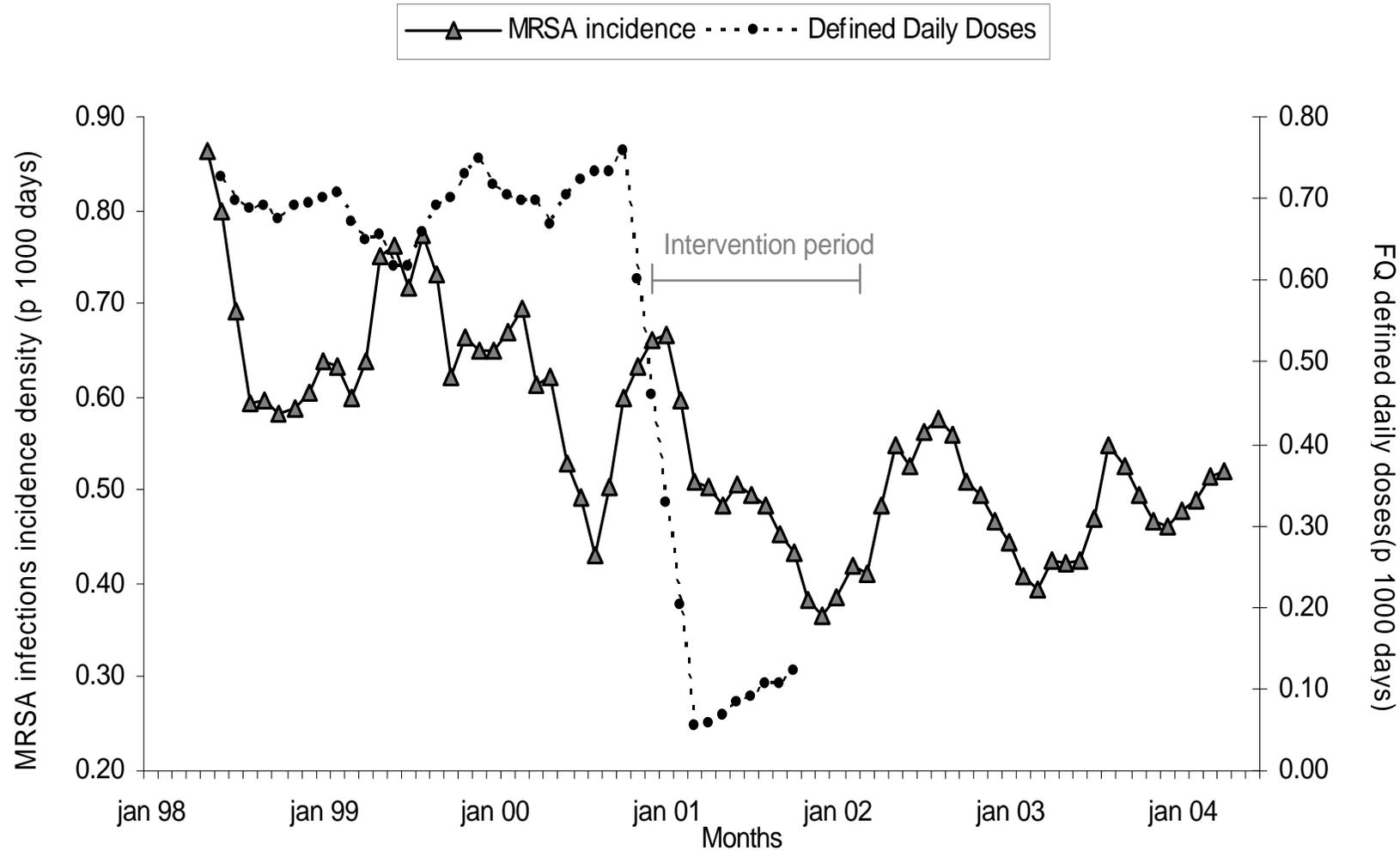
2ème indicateur : incidence des infections acquises à SARM

- **« densité d'incidence des infections à SARM »**
- **Pour 1000 jours d'hospitalisation**
- **1er graphique : données brutes – effet en fin d'intervention, avec passage sous la limite inf de l'intervalle de confiance à 95%**
- **2ème graphique : données lissées, avec en parallèle les consommations de FQ – remontée lente après l'intervention (plus lent que pour SARM/SA)**
- **3ème graphique : données trimestrielles – mêmes commentaires que pour le graphique 2**

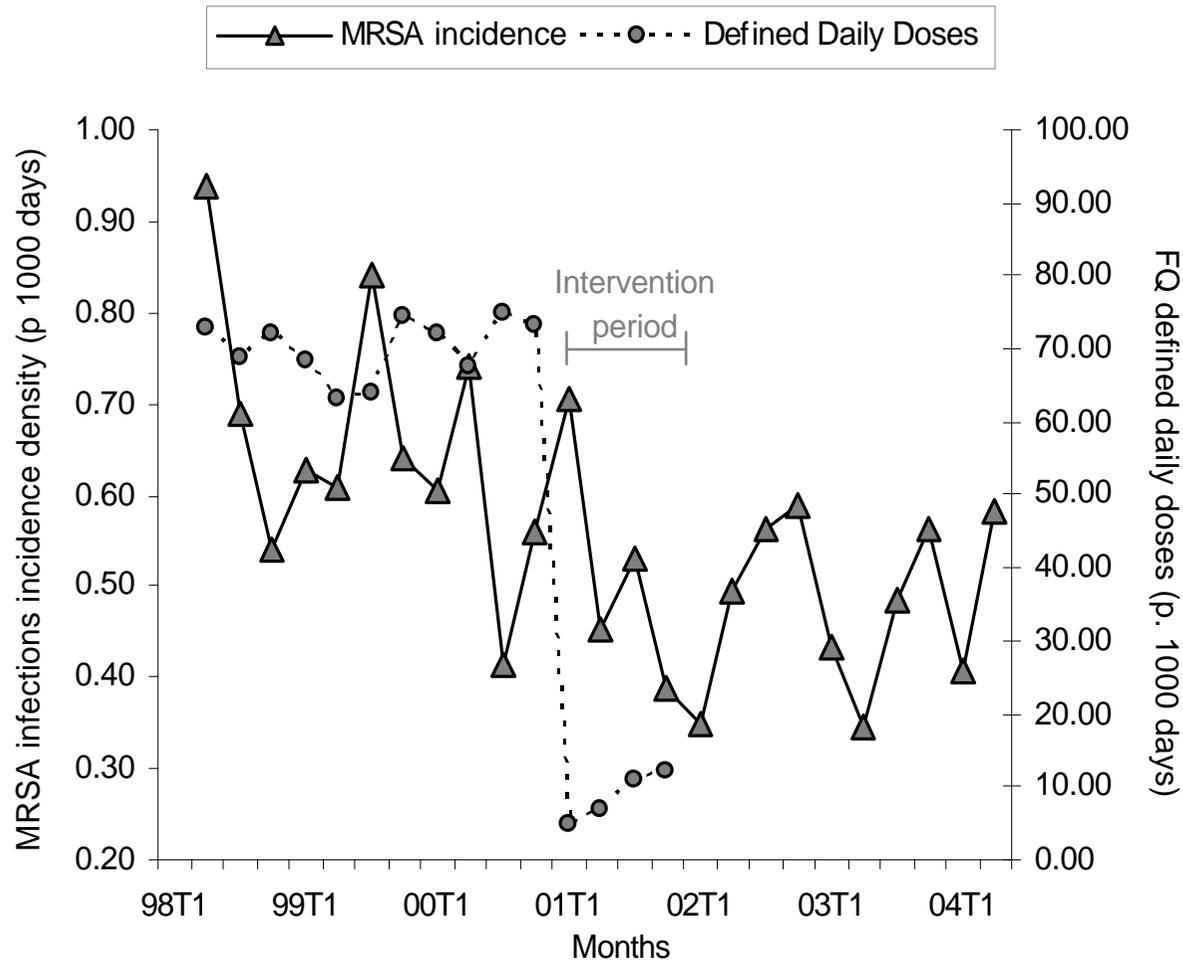
MRSA infections incidence – Caen 98 (january) – 2004 (june)



MRSA infections incidence – Caen 98 (january) – 2004 (june)



MRSA infections incidence – Caen 1998 (january) – 2004 (june)



HYPOTHESES

**Dans une population de patients hospitalisés,
l'exposition aux fluoroquinolones :**

- abrase la flore naturelle Quinolone sensible**
- favorise l'adhésion des souches
environnementales présentes Quinolone R
(SARM) d'autant plus qu'existe une pression
de colonisation élevée.**
- Dans une population de S. hétérogènes, FQ
favorisent la croissance de la sous population
la plus « methi R »**

CONCLUSION

Parmi tous les facteurs responsables de l'acquisition, de la colonisation puis de l'infection par SARM des patients hospitalisés :

- **La pression de sélection antibiotique joue un rôle sans doute très faible**

- **La pression de colonisation joue un rôle majeur par le biais de la transmission croisée (cf. efficacité des solutions hydroalcooliques)**

- **L'exposition aux fluoroquinolones est un facteur de risque indépendant à l'échelon Individuel et institutionnel**

HYPOTHESES

1- Diffusion cutanée et tissulaire excellente des Quinolones

→ éradication de la peau et des muqueuses de la flore naturelle Quinolones S

→ ouverture d'une niche écologique pour un pathogène très présent dans les hôpitaux (SARM)

rôle de la pression de colonisation

2- Dans les études citées les céphalosporines de 1ère génération, actives sur la flore cutanée sensible ou la clindamycine n'apparaissent pas comme un facteur de risque indépendant de colonisation ou d'infection à SARM

HYPOTHESES

3 – Données in vitro :

➤ Venezia J. Antimicrob. Chemotherapy : 2001 : 48 : 375-81
Staph aureus hétérogène (mec A-positif Methi R) cultivé en présence de FQ 0,5 Mic pousse 10 fois mieux d'autant plus qu'elles sont exa R → les fluoroquinolones influencent la méthicillino-résistance par inhibition ou neutralisation sélective d'une sous population sensible de S. aureus hétéro-résistant

4 – *BISOGNANO AAC 2000 . 44 : 1428- 37*

In vitro, les fluoroquinolones augmentent très nettement la capacité d'adhésion du staphylocoque Methi S ou Methi R aux muqueuses et à la peau (surexpression de la fibronectine)

- phénomène observé à des concentrations thérapeutiques
- surtout pour les meti R