

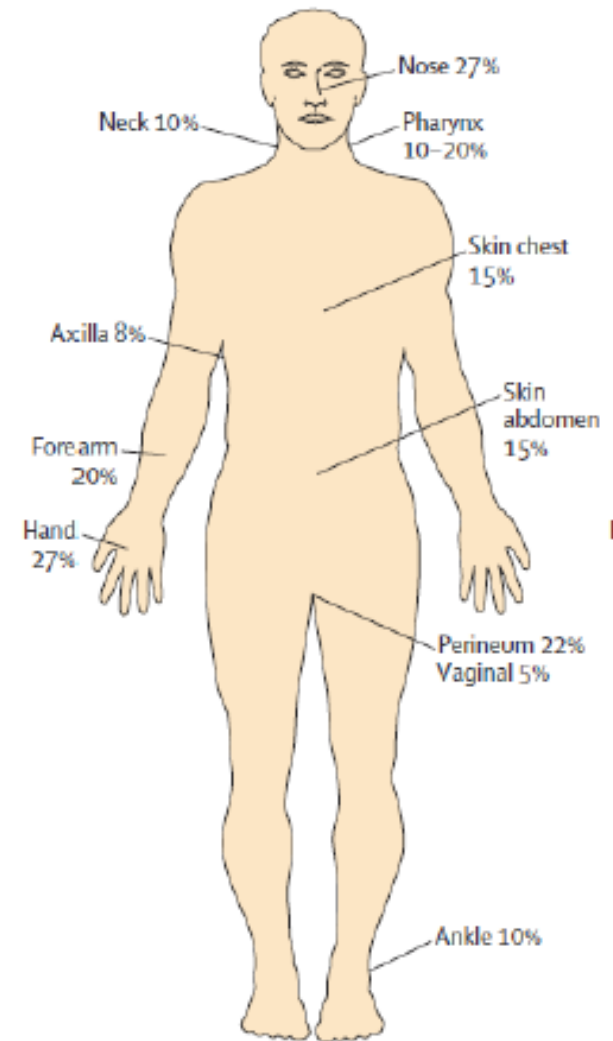
Portage de *Staphylococcus aureus*: facteur de risque modifiable d'ISO sur prothèse orthopédique (?)

E. Botelho-Nevers
Maladies Infectieuses et Tropicales
GIMAP EA 3064
Saint-Etienne

Colonisation muqueuse à *S. aureus*

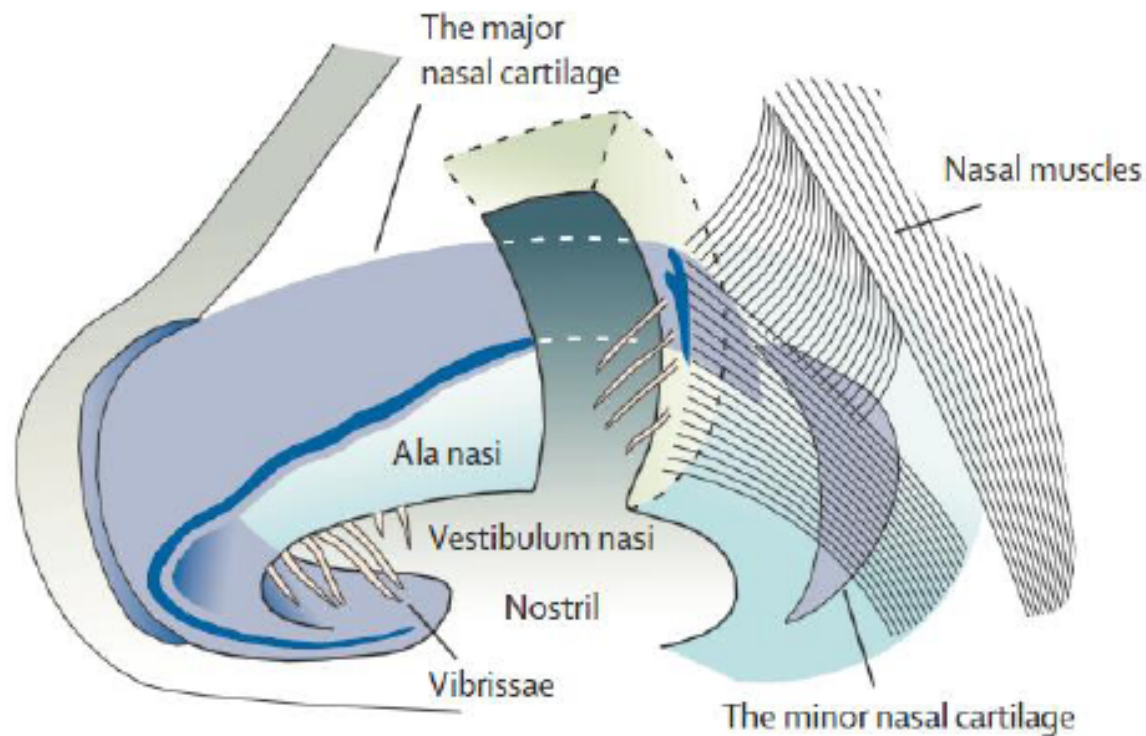
- Principaux sites de portage

- Nez (27%)
- Pharynx (10-20%)
- Peau (27%)
- Périnée (22%)



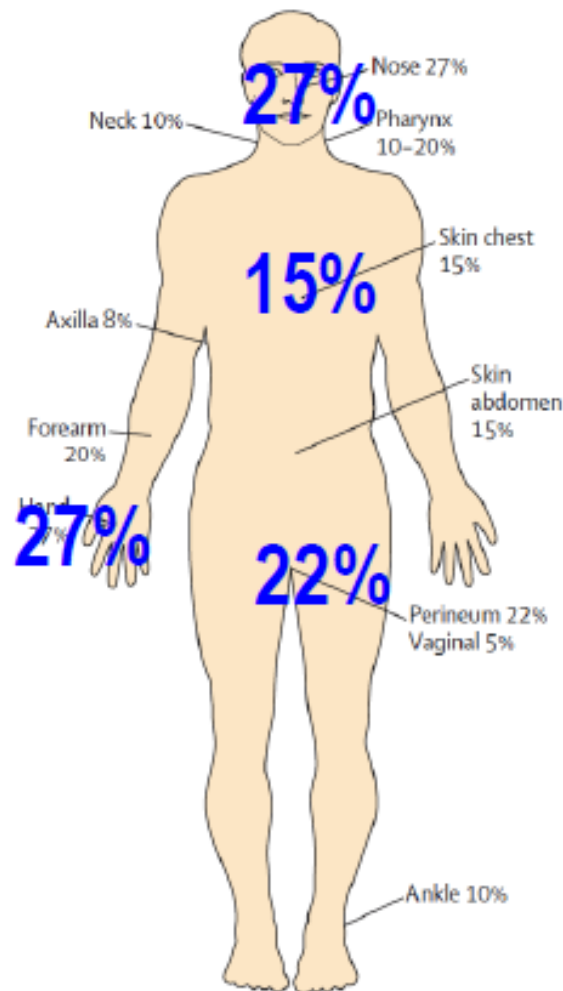
Colonisation muqueuse à *S. aureus*

- *Vestibulum nasi* : **principal site de portage**
- 30% de porteur sains dans la population générale

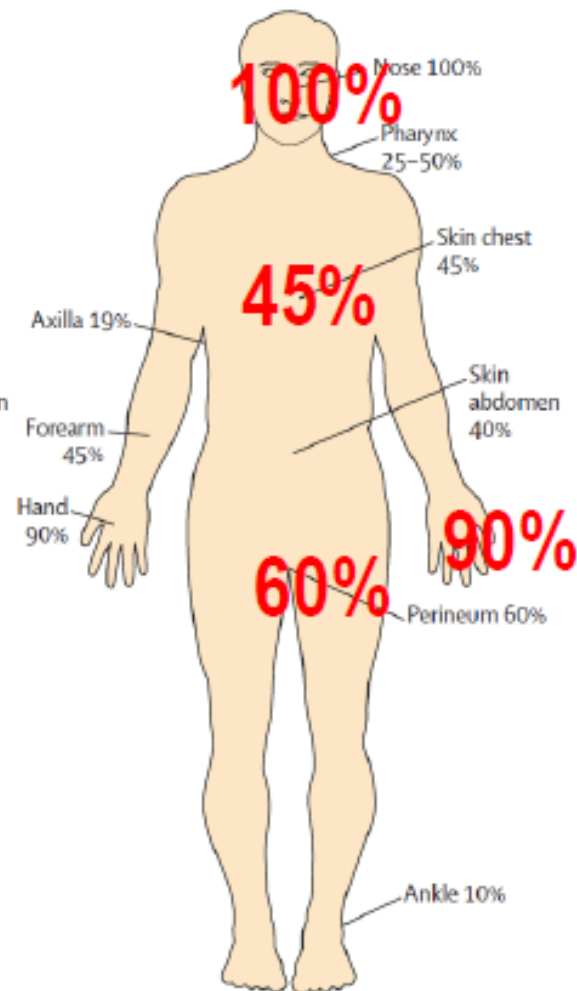


Colonisation muqueuse à *S. aureus*

General population



S. aureus nasal carriers



statuts

Persistent ?

Intermittent ?

non porteur

Colonisation muqueuse à *S. aureus*

- **Portage pharyngé**
 - 20% dans la population générale [4-63%]
 - Portage pharyngé exclusif dans 12.8% des cas
 - 25.7% de porteurs non détectés par le prélèvement nasal seul
- Etude OptiSTAPH (CHU promoteur, Protocole n°1008003)
 - 18.9% de portage pharyngé
 - 7.3% de portage pharyngé exclusif
 - 26.1 % des porteurs non détectés par le prélèvement nasal seul
 - Charge bactérienne plus faible (10^2 UFC/écouvillon)
 - **Persistance du portage pharyngé ?**

Colonisation muqueuse à *S. aureus*

- **Portage digestif**

- 20% de porteurs de *S. aureus* (SAMS/SAMR)
- 8% de portage digestif exclusif de *S. aureus*
- Détection jusqu'à **25% de porteurs additionnels**
- Chez les porteurs de SARM
 - Portage nasal (58%) vs. digestif (45%)
 - **18% de portage intestinal exclusif de SARM**

➡ **Utilité de la recherche d'un portage digestif ?**

Colonisation muqueuse à *S. aureus*

- **Portage: 3 types de statuts**

- Porteurs persistants ~ 20% [12-30%]
- Porteurs intermittents ~ 30% [16-70%]
- Non porteurs ~ 50% [16-69%]

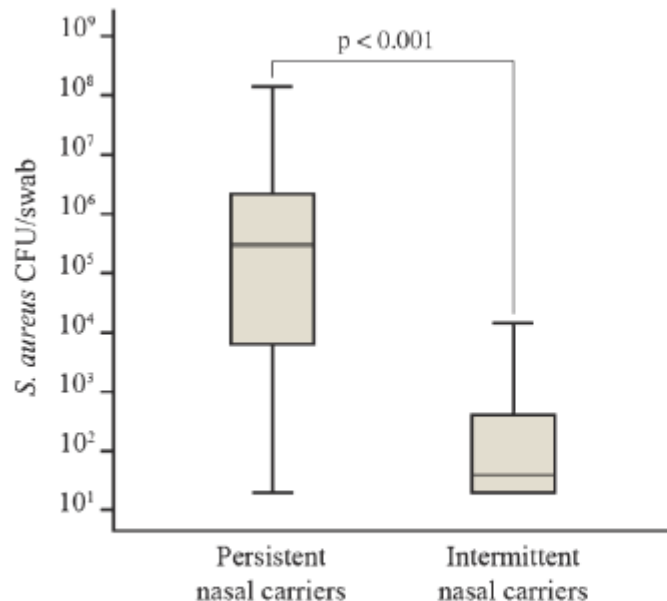


FIG. 1. Comparison of bacterial load according to the nasal carriage status ($p < 0.001$ by Wilcoxon test).

- 93 volontaires sains
- 7 prélèvements consécutifs
- Quantification de la charge bactériennes nasale
- Persistants : median of 3.03×10^5 CFU/swab
- Intermittents : median of 4.0×10^1 CFU/swab
- The amount of *S. aureus* in nostrils of persistent carriers was higher than that in intermittent carriers ($p < 0.001$ by Wilcoxon test)

Persistence du portage de *S. aureus*

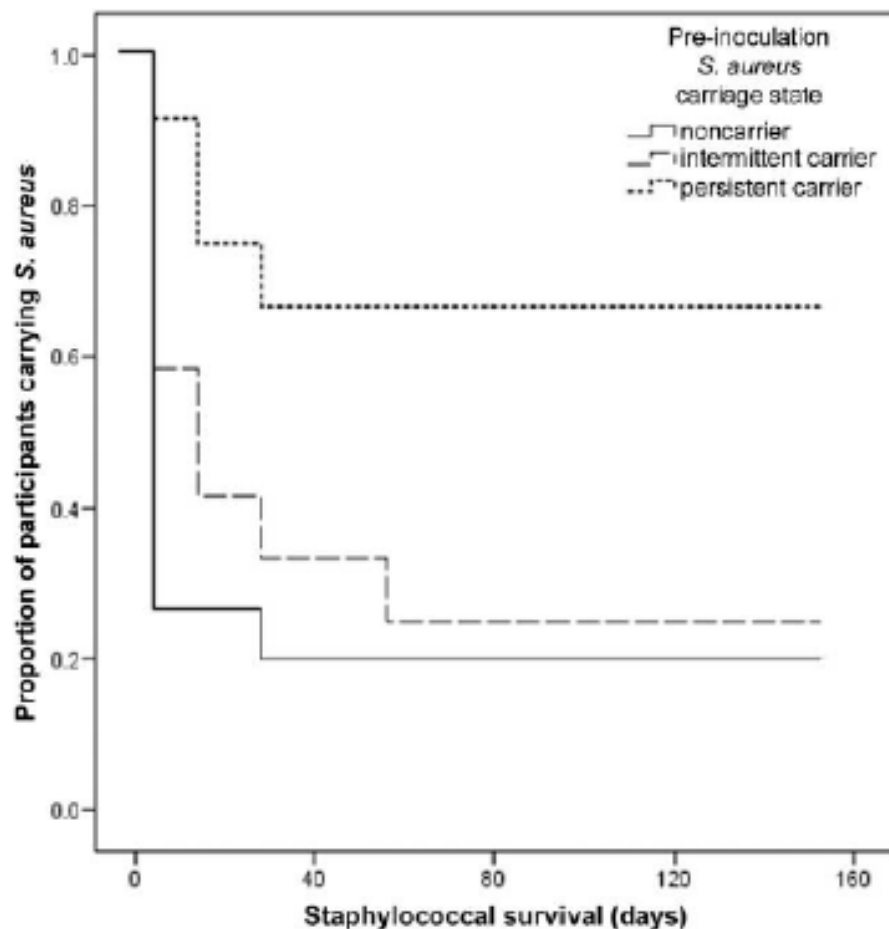


Figure 1. Kaplan-Meier survival curves showing proportions of individuals with culture-positive nasal swab samples after artificial inoculation of a mixture of *Staphylococcus aureus* strains in the nasal cavities.

- Cohorte de 51 volontaires
- Décolonisation puis inoculation avec une mixture incluant la souche du porteur
- Sélection de la souche de portage initialement isolée
 - 58% (7/12) des porteurs persistants sélectionnent leur propre souche
 - 17% (4/24) des intermittents ($p=0,02$)
- Intermittents et non porteurs éliminent rapidement le portage ($p=0,17$)
 - Non porteurs : 4 j
 - Intermittents : 14 j
 - Persistants > 154 j

Persistence du portage de *S. aureus*

Table 1. Median fluorescence intensity (MFI) values reflecting antigen-specific immunoglobulin (Ig) G and IgA levels in persistent carriers (PC), intermittent carriers (IC), and noncarriers (NC).

<i>S. aureus</i> protein (antibody isotype), carrier state	MFI value, median (range)	<i>P</i> ^a			
		PC vs. NC	PC vs. IC	IC vs. NC	PC vs. IC and NC
TSST-1 (IgG)					
PC	12,123 (100–18,322)	<.001	.003	NS	<.001
IC	5973 (57–18,136)				
NC	4714 (42–17,053)				
TSST-1 (IgA)					
PC	754 (87–3130)	.001	<.001	NS	<.001
IC	134 (10–3139)				
NC	110 (20–3506)				
SasG (IgG)					
PC	56 (29–485)	.042	.037	NS	.019
IC	127 (32–556)				
NC	110 (21–413)				
SEA (IgA)					
PC	48 (19–1070)	.017	.056	NS	.013
IC	31 (16–277)				
NC	29 (17–284)				
ClfA (IgA)					
PC	1197 (108–3997)	.008	.028	NS	.005
IC	524 (74–2430)				
NC	441 (87–3156)				
CHIPS (IgA)					
PC	5513 (1004–12,309)	.032	.006	NS	.006
IC	3445 (156–11,644)				
NC	2525 (27–11,532)				

NOTE. CHIPS, chemotaxis inhibitory protein of *Staphylococcus aureus*; ClfA, clumping factor A; NS, not statistically significant; SasG, surface protein G; SEA, staphylococcal enterotoxin A; TSST-1, toxic shock syndrome toxin 1.

^a Differences in antigen-specific MFI values between groups were considered to be statistically significant at *P* < .05 (Mann-Whitney *U* test).

- Persistence de la colonisation et anticorps sériques
- Augmentation des anticorps anti-staphylococciques
 - IgG TSST-1 (*p*<0,001)
 - IgA TSST-1 (*p*<0,001)
 - IgA ClfA (*p*=0,005)
 - IgA CHIPS (*p*=0,006)
- Diminution des anticorps anti-staphylococciques
 - IgG SasG (*p*=0,019)

Persistence du portage nasal de *S. aureus*

- Reclassification : 2 catégories
- **Persistants vs.** Intermittents et non porteurs
- Portage nasal persistant de *S. aureus*
 - Charge bactérienne nasale élevée
 - Durée de colonisation plus longue
 - Affinité particulière pour une souche de *S. aureus*
 - **Risque élevée d'infection à *S. aureus***
 - Dialyse péritonéale (Nouwen JL, CID, 2005)
 - Chirurgie orthopédique (Kalmeljeier MD, CID, 2002)

Portage de *S. aureus* comme
facteur de risque d'ISO en
orthopédie

Portage de *S. aureus* et ISO en orthopédie

- Kalmeijer *et al.*, ICHE 2000

- Recherche des FR d'ISO au cours de chirurgie prothétique:
 - âge, sexe,
 - méthode de dépilation,
 - durée de l'intervention,
 - Chirurgien
 - Comorbidités
 - Portage nasal de *S. aureus*: bas niveau, haut niveau = 1 écouvillonnage, semi-quantitatif
- Juin 1995 et Avril 1996
- Community Hospital Breda, Netherlands
- 272 patients
- 18 ISO: 11 superficielles, 7 profondes
- 9 (4 et 5) sont des ISO à *S. aureus*

Portage de *S. aureus* et ISO en orthopédie

- Kalmeijer *et al.*, ICHE 2000

RISK FACTORS FOR SURGICAL-SITE INFECTION ([SSI] UNIVARIATE ANALYSIS)

Risk Factor	RR	CI ₉₅
Any SSI		
Male gender	4.1	1.5-10.9
Underlying illness	2.6	0.9-7.7
Removing hair with razor blade	2.4	0.5-11.3
Surgeon 1	3.4	1.3-8.8
<i>Staphylococcus aureus</i> nasal carriage (any)	2.3	0.8-6.4
<i>S aureus</i> nasal carriage (high level)	3.1	1.1-9.0
<i>S aureus</i> SSI		
Male gender	3.0	0.8-11.5
Underlying illness	4.4	1.1-17.0
Removing hair with razor blade	2.6	0.3-22.1
Surgeon 1	3.1	0.8-12.2
<i>Staphylococcus aureus</i> nasal carriage (any)	8.9	1.7-45.5
<i>S aureus</i> nasal carriage (high level)	16.0	3.1-82.2

Abbreviations: CI₉₅, 95% confidence interval; RR, relative risk.

En analyse multivariée:

- Any SSI:

S. aureus nasal carriage (high level) p= 0.04
Male gender p=0.005
Surgeon 1 p=0.006

- *S. aureus* SSI:

S. aureus nasal carriage (high level) p= 0.002

High-level nasal carriage of *S aureus* by the patient was the most important and only significant independent risk factor for SSI with *S aureus* and also was a significant independent risk factor for any SSI. This is the first study to document this risk factor in orthopedic surgery with prosthetic implants. Nasal carriage of *S aureus* was identified as

Portage de *S. aureus* et ISO en orthopédie

- Shukla *et al.*, J. Bone Joint Surg Br.2009
 - MRSA
 - Leicester Royal Infirmary Trauma Unit
 - January 2004 and June 2006
 - 2473 patients
 - 79 (3.2%) MRSA carriers at the time of admission
 - 2394 (96.8%) were MRSA-negative
 - MRSA SSI:
 - 7 of 79 carriers, 8.8%
 - vs 54 of 2394 non-carriers, 2.2%,
 - $p < 0.001$

Portage de *S. aureus* et ISO en orthopédie

- *Yano et al., Acta Orthopaedica 2009*
 - SARM et FR d'ISO
 - Japon, étude prospective observationnelle Avril 2003- Juin 2005
 - 2423 patients, suivi 26 mois
 - 63 (2,6%) étaient porteurs de SARM au niveau nasal
 - 15 (0,6%) ont présenté une ISO à SARM
 - 6 «superficial incisional SSI», 1 «deep incisional SSI», 8 «organ/space SSI»

Portage de *S. aureus* et ISO en orthopédie

- Yano *et al.*, *Acta Orthopaedica* 2009

Variable		Surgical site infection		Crude		Adjusted ^a	
		n / N	(%)	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Culture of nasal MRSA	–	11 / 2360	(0.5)	1		1	
	+	4 / 63	(6.3)	15 (4.5–47)	<0.001	11 (3.0–37)	<0.001
Sex	M	9 / 1272	(0.7)	1		1	
	F	6 / 1151	(0.5)	1.4 (0.5–3.8)	0.6	1.7 (0.5–5.4)	0.4
Age per 10-year increase				1.2 (0.9–1.6)	0.3	1.1 (0.7–1.5)	0.8
Length of surgical procedure per 10-minute increase				1.0 (1.0–1.1)	0.1	1.0 (1.0–1.1)	0.2
ASA class	1	3 / 1059	(0.3)	1		1	
	2	7 / 1079	(0.7)	2.3 (0.6–8.9)	0.2	2.2 (0.5–10)	0.3
	3, 4	5 / 285	(1.8)	6.3 (1.5–27)	0.01	4.2 (0.6–27)	0.1
Trend				p=0.04		p=0.1	
BMI				1.0 (0.9–1.1)	0.7	1.0 (0.9–1.1)	0.8

^a model included usage of prosthesis, site of infection, open fracture, history of diabetes mellitus, and history of rheumatoid arthritis, and all variables in the table.

Portage de *S. aureus* et ISO en orthopédie

- Berthelot *et al.*, Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010
 - Étude prospective multicentrique « Depistaph »
 - Juin 2003-Janvier 2007
 - Portage nasal de *S. aureus*: 1 écouvillon préop +/- 1 écouvillon post-op
 - 3908 patients
 - 790 porteurs sur le 1^{er} écouvillon
 - 77 ISO, 22 à *S. aureus* (8 porteurs+)

Portage de *S. aureus* et ISO en orthopédie

- Berthelot *et al.*, Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010

Risks factors	Univariate analysis	Multivariate analysis	
	<i>p</i> -value	<i>p</i> -value	Exp (B) 95% CI
For SSI overall			
Centre	<0.01	0.0379	Adjustment factor
Age	0.03		
BMI	<0.001		
Tobacco use	0.003	0.0018	2.244 [1.352–3.726]
Diabetes	0.04		
Cancer	0.06		
Corticosteroids	0.1		
First implantation	0.07		
Duration of surgery	0.004		
Haematoma	0.002	0.0026	4.665 [1.714–12.695]
Nasal carriage of <i>S. aureus</i>	0.3		
NNIS	<0.001	<0.0001	3.073 [1.874–5.038]
ASA score >2	<0.01		
For SSI due to <i>S. aureus</i>			
Centre	NS	0.9978	Adjustment factor
ASA score >2	<0.01		
BMI	0.2		
Tobacco use	0.005	0.0024	3.907 [1.621–9.420]
Diabetes	0.025		
Cancer	0.02		
Duration of surgery	0.02		
Nasal carriage of <i>S. aureus</i>	0.02	0.0208	2.786 [1.169–6.640]
NNIS	<0.001	0.0007	5.205 [2.013–13.455]

Portage de S. aureus= FR ISO en orthopédie

- OUI
- Comment agir sur le portage de *S. aureus*?
- Si on agit sur le portage agit-on sur les ISO d'orthopédie????

Agir sur le portage de *S.*
aureus

Agir sur les FR de portage

- The Rotterdam cohort: Sex, Diabetes mellitus, boils, Eczema, active smoking

Table 1
Associations of sex, living conditions, diabetes mellitus, smoking pattern and skin diseases with persistent *S. aureus* nasal carriage in the Rotterdam ERGO population study.

Determinant		<i>S. aureus</i> nasal carriage state		Total	Crude odds ratio (95% CI)	Adjusted odds ratio (95% CI)
		Persistent	Non or Intermittent			
Sex No. (%)	Men	333 (20.5)	1294 (79.5)	1627	1.40 (1.19–1.66)	1.49 (1.24–1.8)
	Women	345 (15.5)	1879 (84.5)	2224		
Living with partner No. (%)	Yes	481 (18.3)	2143 (81.7)	2624	1.18 (0.98–1.41)	1.04 (0.6–1.81)
	No	193 (16.0)	1014 (84.0)	1207		
Institutionalized No. (%)	Yes	64 (14.6)	374 (85.4)	438	0.78 (0.59–1.03)	0.86 (0.64–1.16)
	No	610 (18.0)	2783 (82.0)	3393		
Diabetes mellitus No. (%)	Yes	99 (22.2)	347 (77.8)	446	1.38 (1.09–1.76)	1.43 (1.11–1.83)
	Impaired	110 (18.9)	472 (81.1)	582		
	No	459 (16.8)	2281 (83.2)	2740		
Active smoking No. (%)	Current	96 (14.3)	574 (85.7)	670	0.75 (0.59–0.94)	0.64 (0.49–0.84)
	Past	348 (18.7)	1517 (81.3)	1865		
	Never	230 (17.8)	1062 (82.2)	1292		
Passive smoking No. (%) (smoking spouse)	Yes	74 (19.2)	311 (80.8)	385	1.08 (0.82–1.42)	1.15 (0.86–1.53)
	No	414 (18.1)	1876 (81.9)	2290		
Skin infections in the past three months No. (%)	Yes	62 (22.9)	209 (77.1)	271	1.43 (1.06–1.92)	1.30 (0.96–1.75)
	No	611 (17.2)	2942 (82.8)	3553		
Boils ever No. (%)	Yes	254 (20.0)	1016 (80.0)	1270	1.27 (1.07–1.51)	1.17 (1.49–2.46)
	No	419 (16.5)	2126 (83.5)	2545		
Eczema in the past 12 months	Yes	100 (27.5)	264 (72.5)	364	1.92 (1.50–2.46)	1.92 (1.49–2.46)
	No	567 (16.5)	2871 (83.5)	3438		

Agir sur les FR de portage

- Tabac...

- Facteur de risque d'ISO en orthopédie

Berthelot et al., EJMD 2010

- MAIS serait un facteur protecteur du portage de *S. aureus*:

- Porteurs sains

Van Belkum et al., Infection, Genetics and Evolution 2009

- Chez les patients????

- Pas retrouvé dans la cohorte Depistaph

Risk factors	Hypothesis 1	Hypothesis 2	Hypothesis 3	Hypothesis 4
Tobacco use				
"carriers" N (%)	125/842 (14.8)	95/651 (14.6)	63/436 (14.4)	63/436 (14.4)
"others" N (%)	393/2362 (16.6)	423/2553 (16.6)	393/2362 (16.6)	455/2768 (16.4)
p=	0.23	0.23	0.26	0.30
Risk Relative	0.90	0.87	0.87	0.88
95% Confident interval	0.77-1.07	0.73-1.08	0.68-1.11	0.68-1.12

Agir sur les FR de portage

Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial

Ann M Møller, Nete Villebro, Tom Pedersen, Hanne Tønnesen

Lancet 2002; 359: 114–17

Nicotine,
Arrêt tabac
Diminution de 50%
6-8 semaines avant 10 j après

	Smokers	Reduced cigarette use	p*	Stopped smoking	p†
Complications					
Wound	12 (26%)	7 (27%)	0.98	0	0.0004
Any	20 (44%)	12 (46%)	0.89	4 (10%)	0.001

*Difference between smokers and those who reduced their cigarette use.

†Difference between smokers and those who stopped smoking.

Pas de notion d'impact ou non sur le portage

Agir sur les FR de portage

- Agir sur l'équilibre glycémique chez diabétiques:
 - recommandation IB CDC
 - Pas de publications comparatives
- Comme pour la tabac: action sur le portage ou action sur le risque d'ISO
????????????

Agir directement sur le portage de *S. aureus*: décolonisation

- 2 stratégies de décolonisation ont été testées à ce jour en orthopédie:
 - Mupirocine intranasal
 - Mupirocine intranasal + Chlorhexidine
« bathing »

Agir directement sur le portage de *S. aureus*: décolonisation

ETUDES NON RANDOMISEES

- **Gernaat *et al.*, Acta Orthop Scand 1998**
 - Utilisation de Mupirocine (3x avant chirurgie): 1044 patients
 - Comparaison à des contrôles historiques: 1260
 - ISO =14/1044 vs 34/1260 ($p=0,02$) (autres FR comparables)
 - ISO *S. aureus*= 7/1044 vs 14/1260 ($p=0,3$)
- **Wilcox *et al.*, J. Hosp Infect. 2003**
 - SARM
 - mupirocine (J-1 à J+4) et 1 douche de triclosan
 - PAS d'évaluation du portage de SARM
 - ISO SARM: 23/1000 interventions avant protocole vs 3.3 et 4/1000 interventions après protocole ($p<0.001$)

Agir directement sur le portage de *S. aureus*: décolonisation

- Price *et al.*, Clin orthop Relat Res 2008
 - 2003-2005
 - 284 patients dont 86 (30%) porteurs de *S. aureus* (81 SAMS, 5 SARM)
 - Inclusion à 2 semaines de la chirurgie, 1 écouvillon
 - ≥ 6 doses de mupirocine intranasale avant chirurgie
 - 43 ont été décolonisés
 - ISO 0/43 (décolonisés) vs 2/43 (non décolonisés) $p=0.49$
- Hacek *et al.*, Clin orthop Relat Res 2008
 - Contrôles= historiques, 416 patients + concomitants 167 patients= 583 patients
 - 912 patients groupe Mupirocine (2x/jours pdt 5 jours avant intervention)
 - ISO 3/223 groupe porteurs décolonisés vs PAR EXTRAPOLATION, 7.4/143, $p=0.058$

Agir directement sur le portage de *S. aureus*: décolonisation

- *Rao et al., Clin orthop Relat Res 2008*
 - Etude Prospective observationnelle
 - Groupe contrôle= patients d'autres chirurgiens
 - Groupe interventionnel= porteurs de *S. aureus* (164/636) : mupirocine+ chlorhexidine 5 jours avant chirurgie
 - ISO *S. aureus*: 0/164 vs 12/1330 contrôles soit par extrapolation (!!!!!) 12/345, $p=0.023$
- *Rao et al., J. Arthroplasty 2011*
 - Idem, follow-up 2 ans
 - 321/1285 groupe interventionnel, contrôles= 2284+741(préintervention)
 - ISO *S. aureus*: 0/321 vs 19/571, $p=0.001$
 - ISO globales: 17/1440 vs 20/741, $p=0.009$

Agir directement sur le portage de *S. aureus*: décolonisation

ETUDES RANDOMISEES

- Kalmeijer et al., CID 2002
 - Randomisée, double aveugle, versus placebo, patients d'orthopédie
 - Mupirocine intranasale groupe: ≥ 2 doses avant chirurgie
 - 614 patients inclus: 315 groupe mupirocine, 299 groupe placebo
 - Portage de *S. aureus*: 1 écouvillon semiquantitatif
 - ISO *S. aureus* parmi porteurs : 2/95 vs 5/86, $p=0.217$

Infection	No. (%) of patients		RR (95% CI)
	Mupirocin group (n = 315)	Placebo group (n = 299)	
SSI	12 (3.8)	14 (4.7)	
Deep	0 (0)	1 (0.3)	
Superficial	12 (3.8)	13 (4.3)	0.81 (0.38–1.73)
<i>Staphylococcus aureus</i> SSI	5 (1.6)	8 (2.7)	0.59 (0.20–1.79)
Endogenous <i>S. aureus</i> SSI	1 (0.3)	5 (1.7)	0.19 (0.02–1.62)

Agir directement sur le portage de *S. aureus*: décolonisation

Bode et al., NEJM 2010

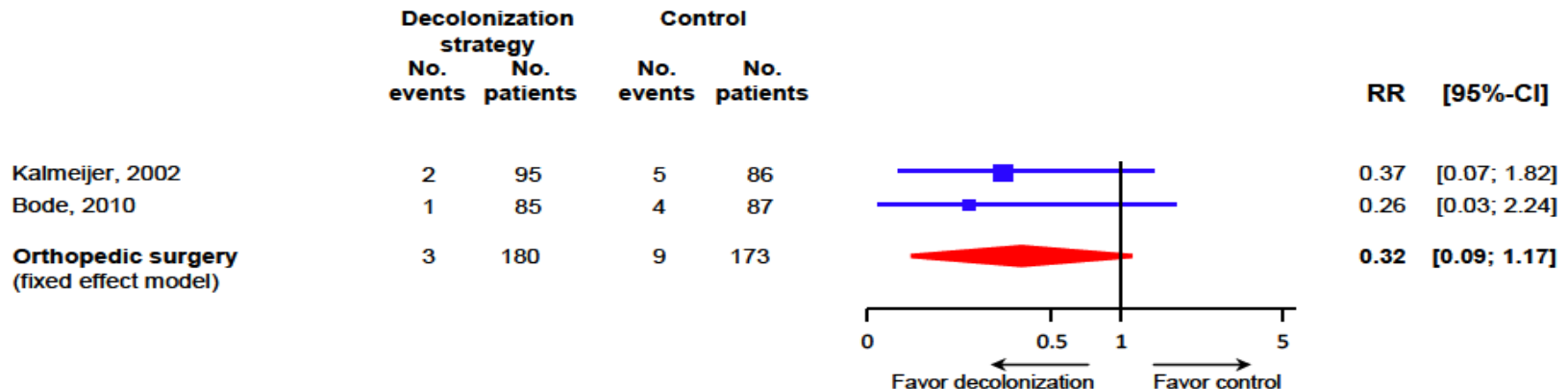
- Randomisée, double aveugle, versus placebo différentes chirurgies
- Mupirocine intranasale + chlorhexidine bains groupe: Traitement de 5 jours, début à l'admission

Table 2. Relative Risk of Hospital-Acquired <i>Staphylococcus aureus</i> Infection and Characteristics of Infections (Intention-to-Treat Analysis).			
Variable	Mupirocin– Chlorhexidine (N = 504)	Placebo (N = 413)	Relative Risk (95% CI)*
	no. (%)		
<i>S. aureus</i> infection	17 (3.4)	32 (7.7)	0.42 (0.23–0.75)
Source of infection†			
Endogenous	12 (2.4)	25 (6.1)	0.39 (0.20–0.77)
Exogenous	4 (0.8)	6 (1.5)	0.55 (0.16–1.92)
Unknown	1 (0.2)	1 (0.2)	
Localization of infection			
Deep surgical site‡	4 (0.9)	16 (4.4)	0.21 (0.07–0.62)
Superficial surgical site‡	7 (1.6)	13 (3.5)	0.45 (0.18–1.11)
Lower respiratory tract	2 (0.4)	2 (0.5)	0.82 (0.12–5.78)
Urinary tract	1 (0.2)	0	
Bacteremia	1 (0.2)	1 (0.2)	
Soft tissue	2 (0.4)	0	

Agir directement sur le portage de *S. aureus*: décolonisation

Bode et al., NEJM 2010

- En orthopédie 85 patients porteurs groupe décolonisation vs 87 groupe placebo
- ISO *S. aureus*: 1/85 vs 4/87, $p=0.218$



Manque de puissance???

Agir directement sur le portage de *S. aureus*: décolonisation

Etudes	effectif traité	effectif non traité	ISO SA gpe traité	ISO SA gpe non traité	p=	RR (95%CI)
Randomisées						
Bode, NEJM 2010	85	87	1	4	0.218	0.25 (0.03-2.26)
Kalmeijer, CID 2002	95	86	2	5	0.217	0.36 (0.07-1.81)
	180	173	3	9	0.09	0.32 (0.09-1.17)
Autres...						
Gernaat-van-der Suis, AOS, 1998	872	1260	5	14	0.203	0.52 (0.187-1.428)
Hacek, CORR 2008	223	143	3	7.4	0.058	0.27 (0.07-1.05)
Rao, CORR 2008	164	345	0	12	0.023	
Price, CORR 2008	43	43	0	2	0.494	
Rao, J. Arthrop. 2011	321	571	0	19	0.001	
	1623	2362	8	54	<0.0005	0.22 (0.10-0.45)

- A quel moment faut-il décoloniser???:
avant?
encadrant le geste chirurgical? Combien de doses avant?
- Prévention des ISO précoces, quid ISO tardives?
(recolonisation rapide)

Au total,

- Portage du *S. aureus*: FR d'ISO modifiable
- Impact certain sur les ISO?
 - Etude randomisée en orthopédie
 - Nationale (> 5000 patients)
 - Etudiant le rôle des autres localisations de portage (origine endogène)
 - Prévention chez les porteurs persistants?
- Vaccination antistaphylococcique??