

FLUOROQUINOLONES : une aubaine pour le SARM ?

P. CHARBONNEAU
Réanimation Médicale
CHU Côte de Nacre - 14033 Caen

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

- **Pression de sélection antibiotique : émergence de la résistance sous traitement**
- **Peu démontrée pour FQ et *staphylococcus* !**
 - Sauf 1980 ? monothérapie SAMS (FQ sensible)**
 - > SAMS FQ 2**

**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)

- **Pression de colonisation = transmission manuportée**
 - **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

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

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 ...		

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

Crowcroft NS. *Infect Control. 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-mêmes,
prédisposent-elles les patients à être colonisés
ou infectés par SARM ?

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

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

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

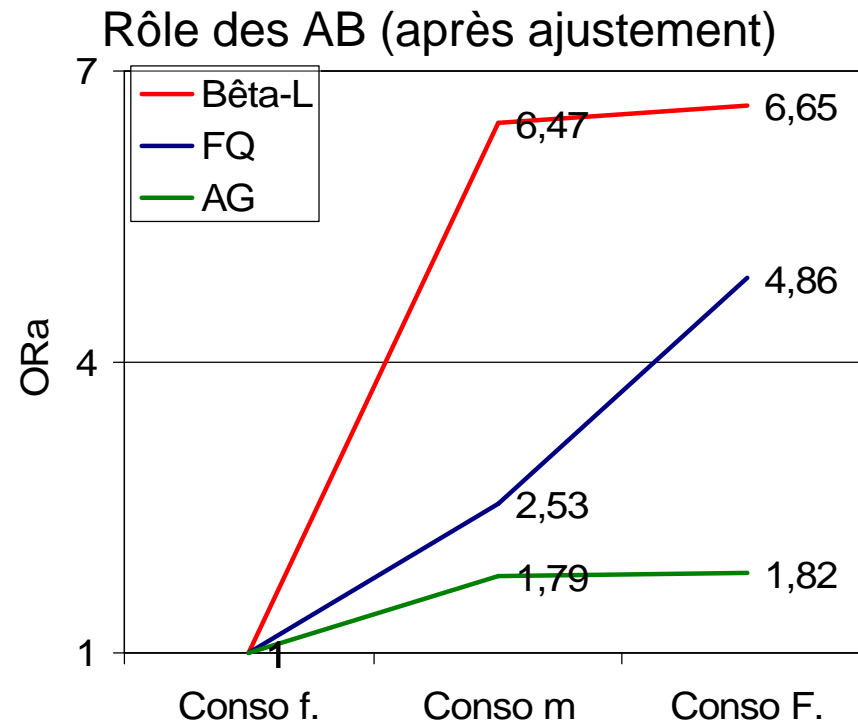
SARM : rôle des antibiotiques ?

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



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

- Harbarth s. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1380-5

Etude prospective étudiant l'impact de l'administration de la mupirocine nasale sur le portage de SARM.

————→ **L'exposition aux fluoroquinolones est un facteur de risque indépendant de portage de SARM**

SARM : rôle des antibiotiques ?

SARM et antibiotiques : échelon individuel

- 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
- Lévofoxacine :	3,38	< 0,001
- Ciprofloxacine :	2,48	0,005
- Path. Pulm :	3,94	< 0,001
- Métronidazole :	1,92	0,02
- Réanimation :	5,33	< 0,001
- Adm. Urgence :	1,74	0,02

Facteurs de risque de SASM :

	ORa	P
- Lévofoxacine :	0,69	0,30
- Ciprofloxacine :	0,47	0,06
- Path. Pulm :	2,33	< 0,001
- Mal. rénale :	1,98	0,04
- Métronidazole :	1,29	0,46
- Réanimation :	4,60	< 0,001
- Adm. Urgence :	1,90	0,01

SARM : rôle des antibiotiques ?

«Avantage écologique» du SARM

- 5 réanimations, 546 patients > 48 h. en 18 sem.
- Dépistage admission puis 2/sem. :

	Portage	Infectés/colonisés
– <i>S. aureus</i> importé :	154	17
• SASM :	104	10 (med : 2 j.)
• SARM :	48	7 (med : 13 j.)
• SARM/ <i>S. aureus</i>	31 %	41 %
– <i>S. aureus</i> acquis :	95	33
• SASM :	11	1
• SARM :	84	32
• SARM/ <i>S. aureus</i>	88 %	97 %

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*

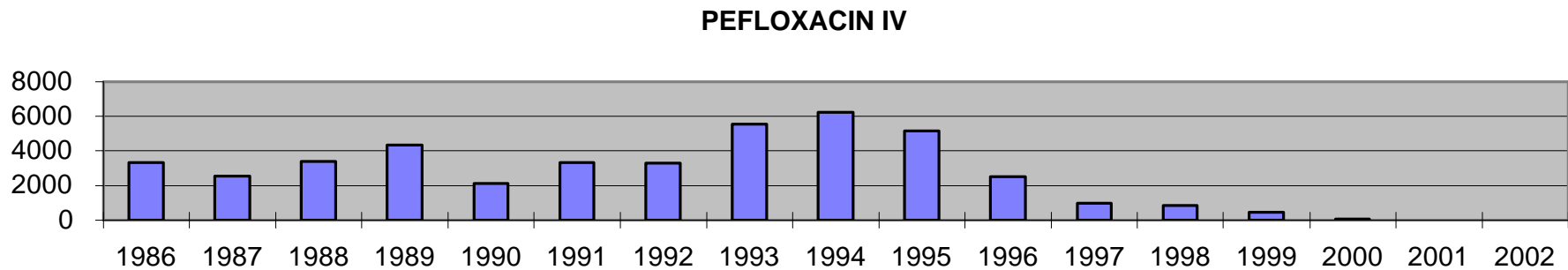
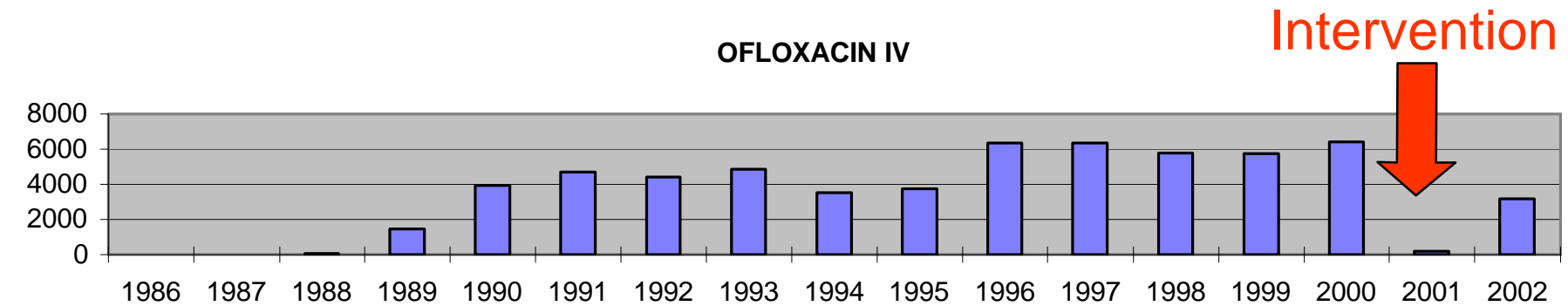
French FQ Free study (1)

- 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

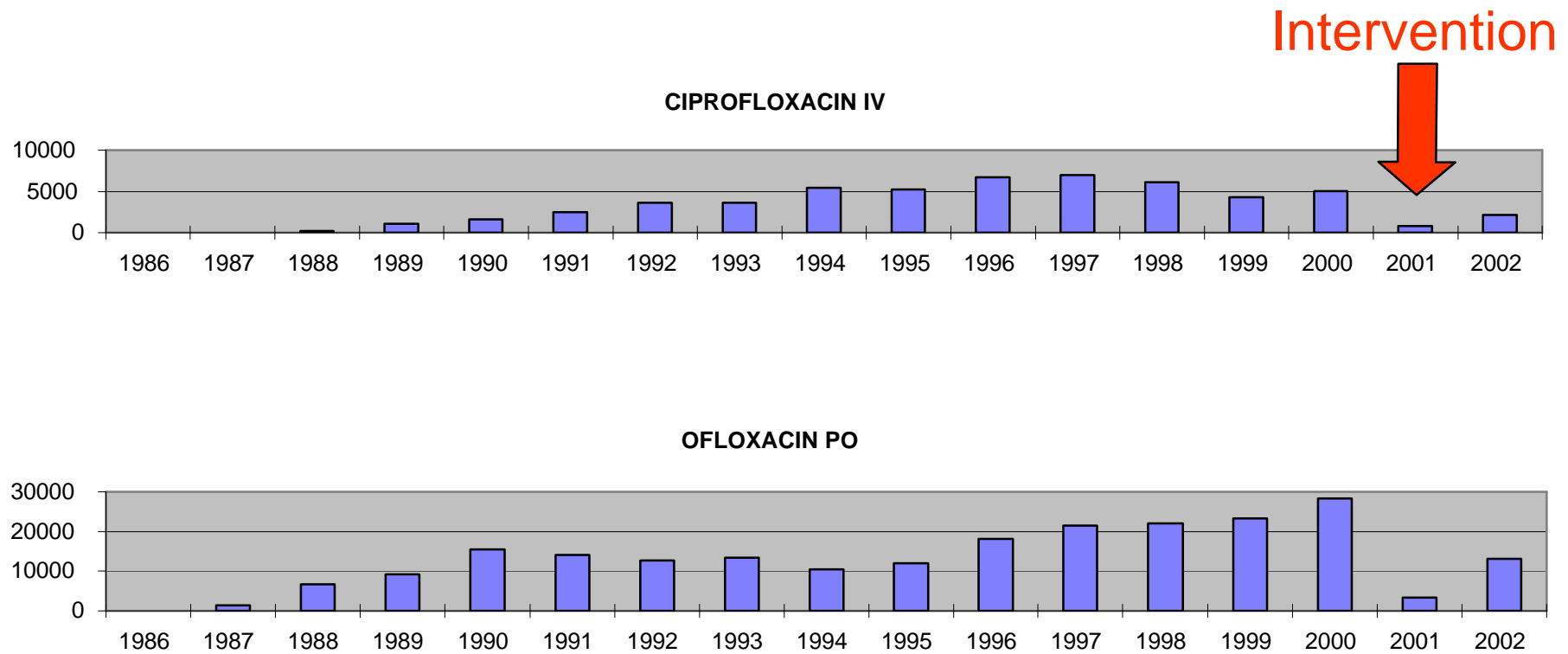
French FQ Free study (2)

- 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

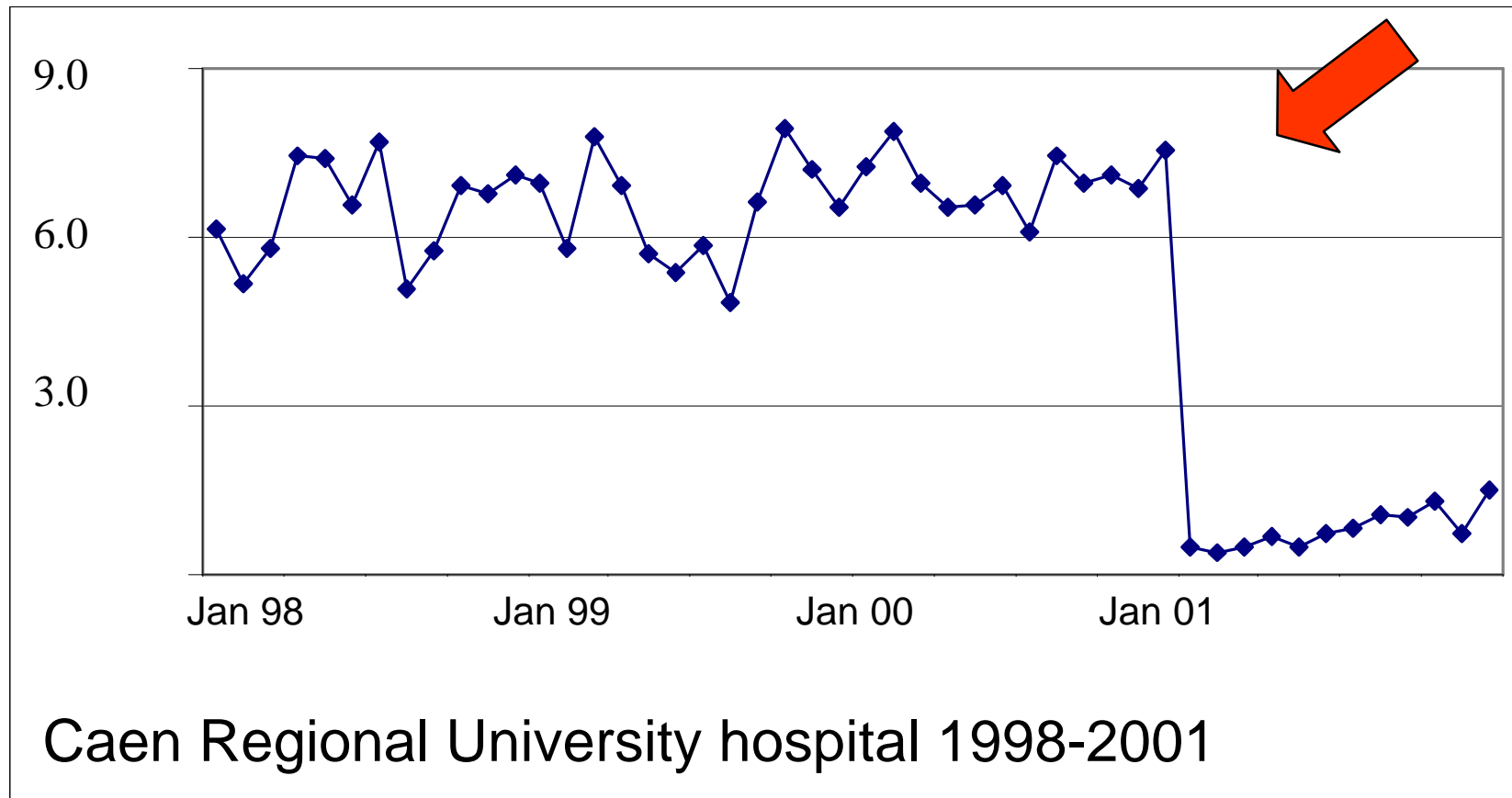


Effect of FQ restriction on FQ consumption



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

Intervention

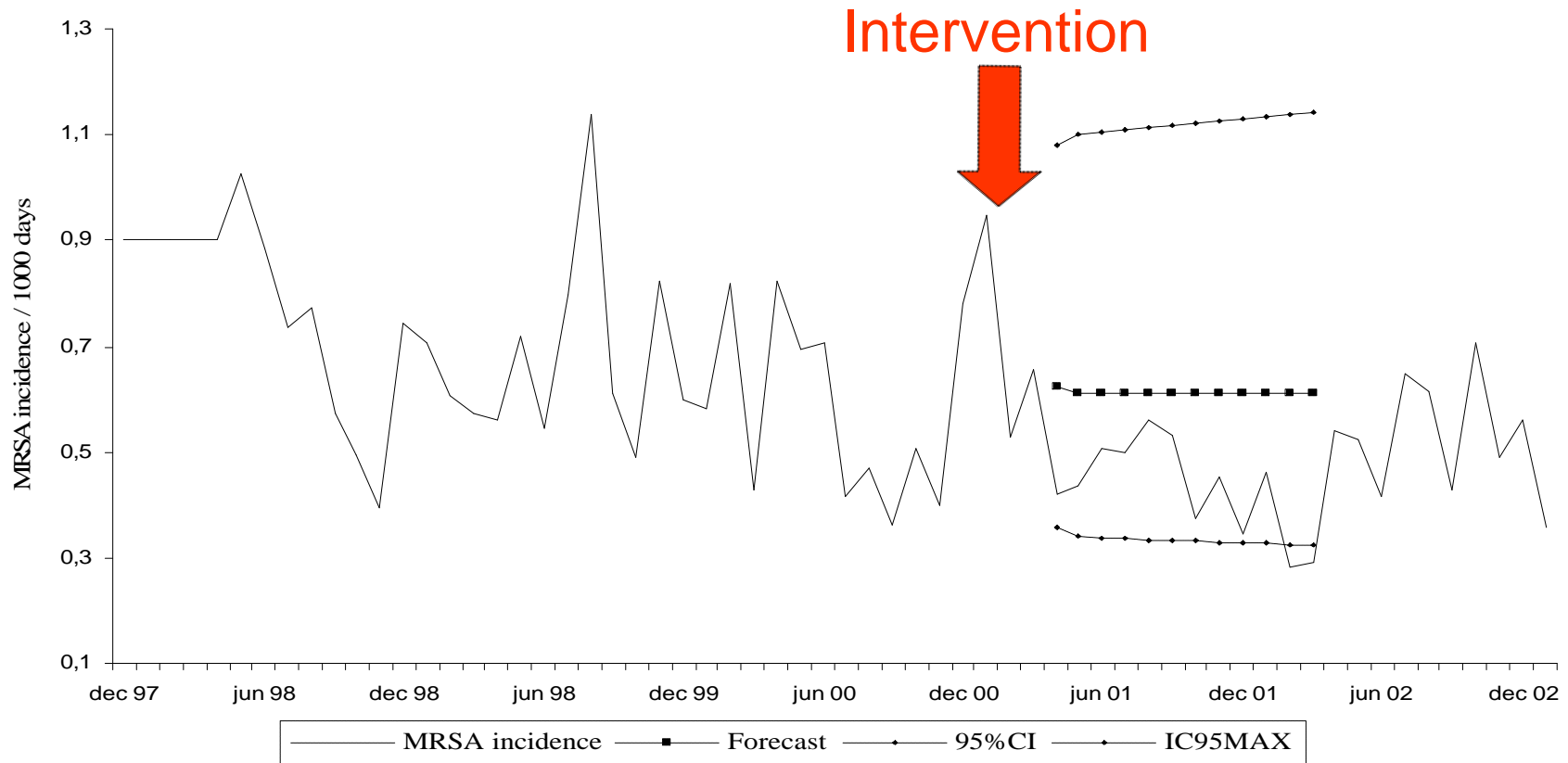


Time-series analysis

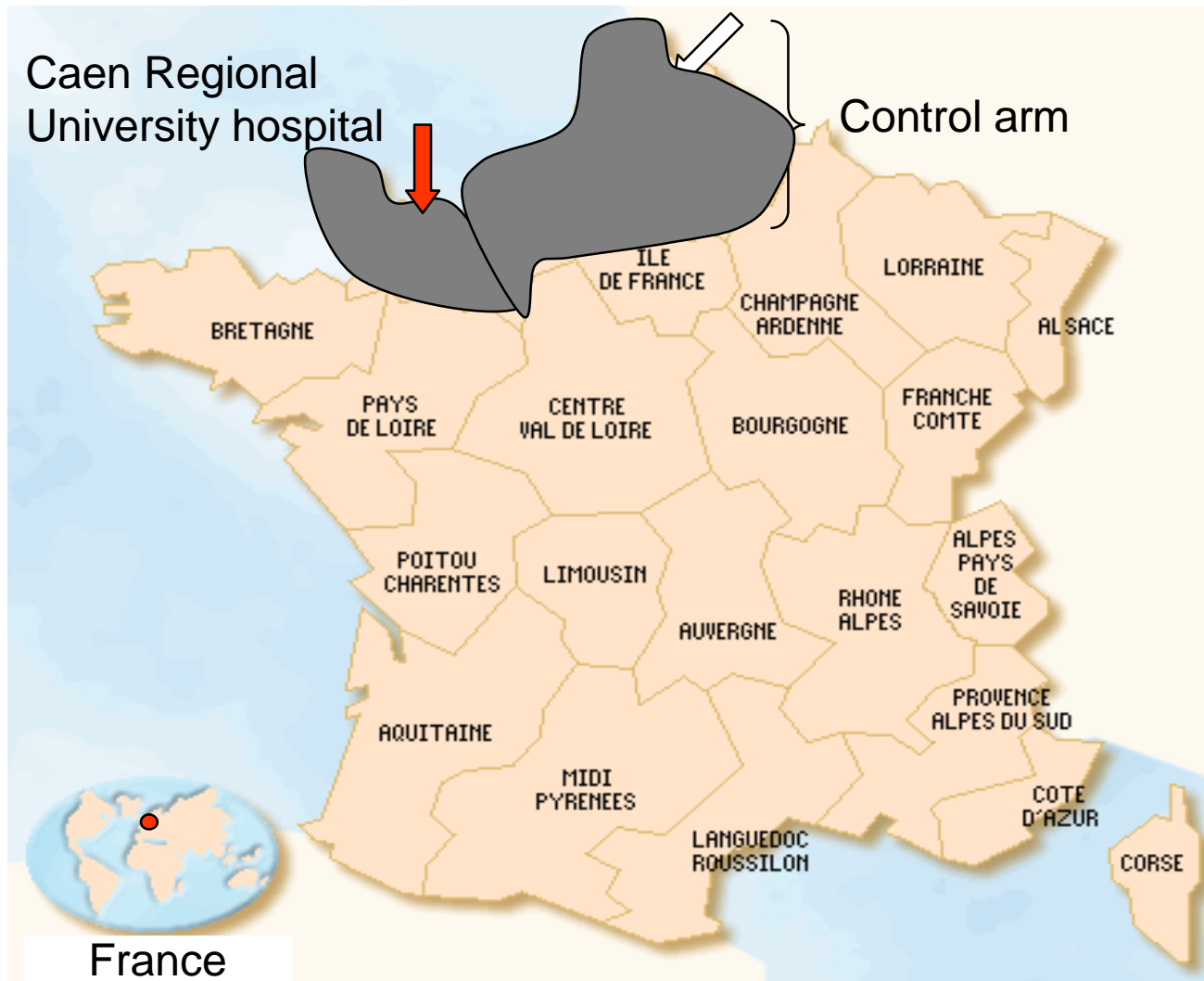
- Monthly incidence of MRSA infections were forecasted by an ARIMA model computed from the 40 previous observations
- Observed monthly incidence during the intervention were compared with expected 95% CIs

Effect of FQ restriction on MRSA infections incidence

Time-series analysis (5,625 isolates)



Hospital-controlled analysis (1)



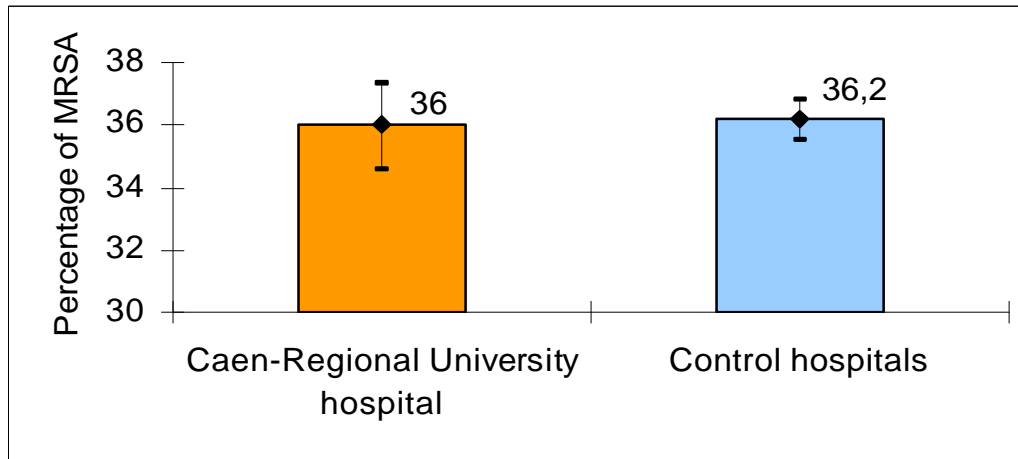
- Hospitals in the control arm were:
 - Regional University hospitals
 - Located in the North of France
- Selected hospitals should not modify their antimicrobial policy or hand hygiene protocols during the year 2001

Hospital-controlled analysis (2)

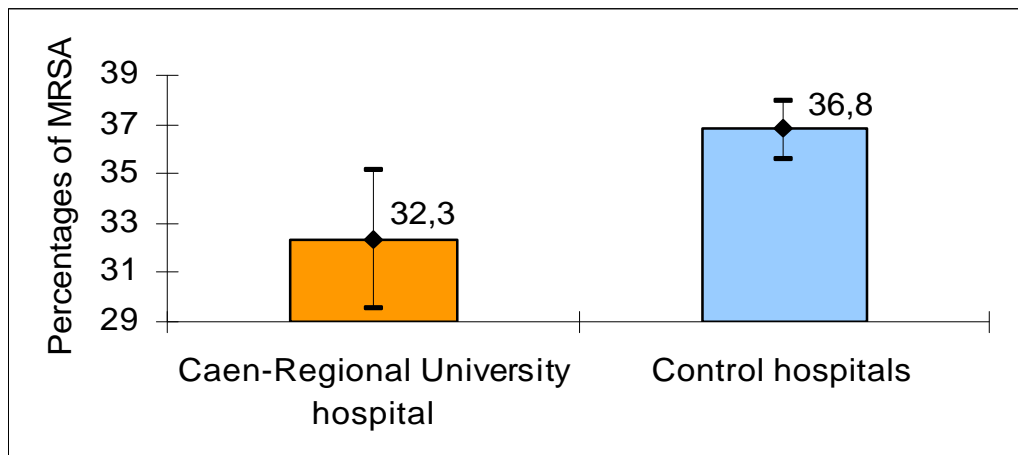
- MRSA prevalences were compared between Caen hospital and control hospitals according to baseline and intervention by the use of the two-tailed Fisher's exact test
- $p < 0.05$ was considered to denote statistical significance

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**
($p=0.005$)

Conclusion

- At the end of the intervention MRSA infections incidence observed during the FQ restriction was lower than expected in our hospital
- As compared with other French hospitals, MRSA rates:
 - were similar between 1997 and 2000 (baseline)
 - were significantly lower in our hospital during the intervention period (2001)

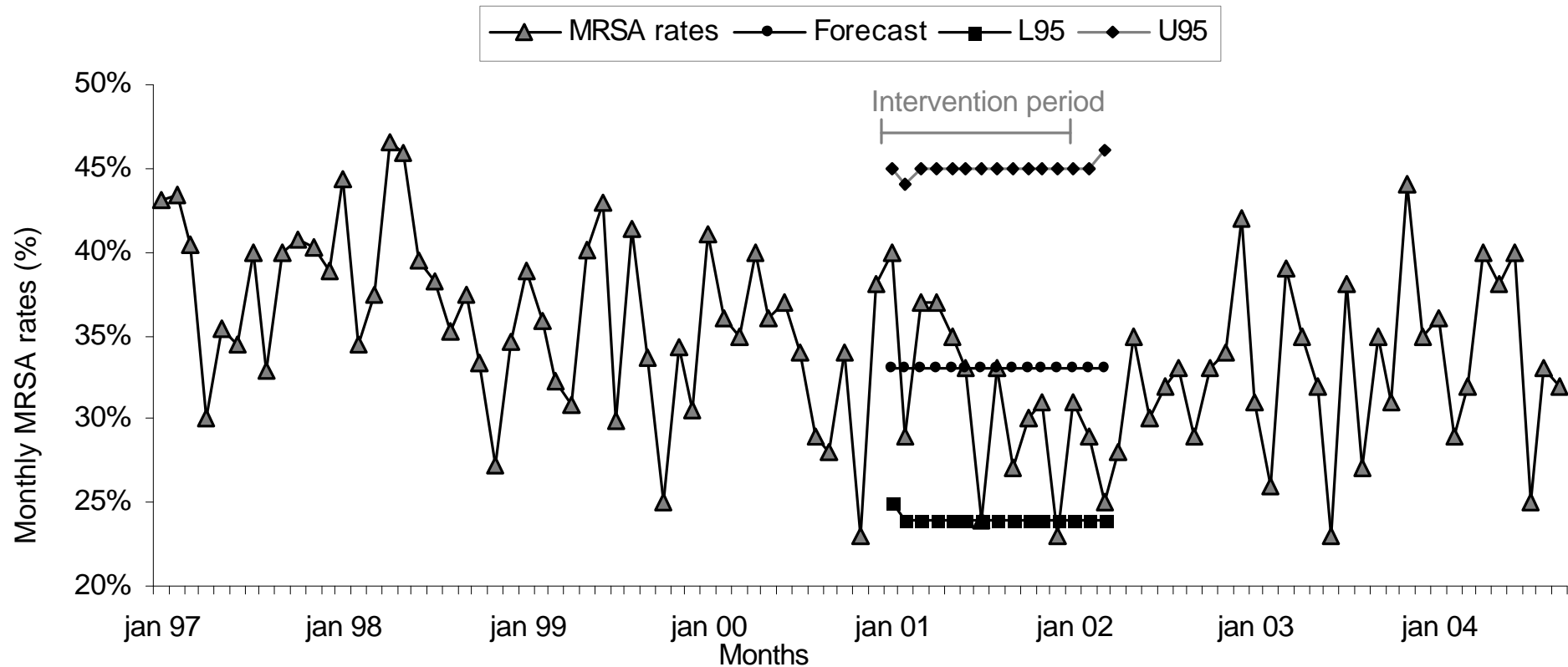
FQ
Etude avant-après
Graphiques actualisés

Dr P. THIBON
mai 2005

1^{er} indicateur : SARM/SA

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

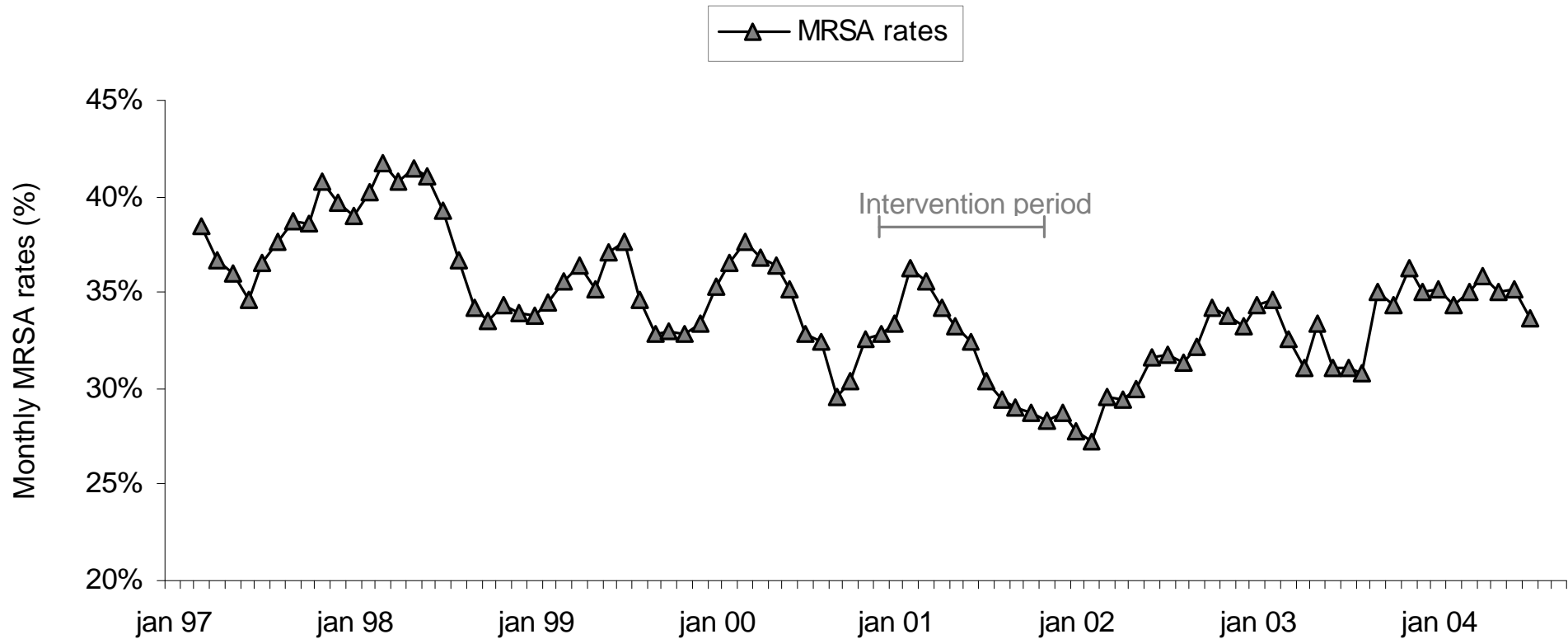
MRSA rates – Caen 97 (january) – 2004 (july)



Caen Regional University hospital 1998-2004

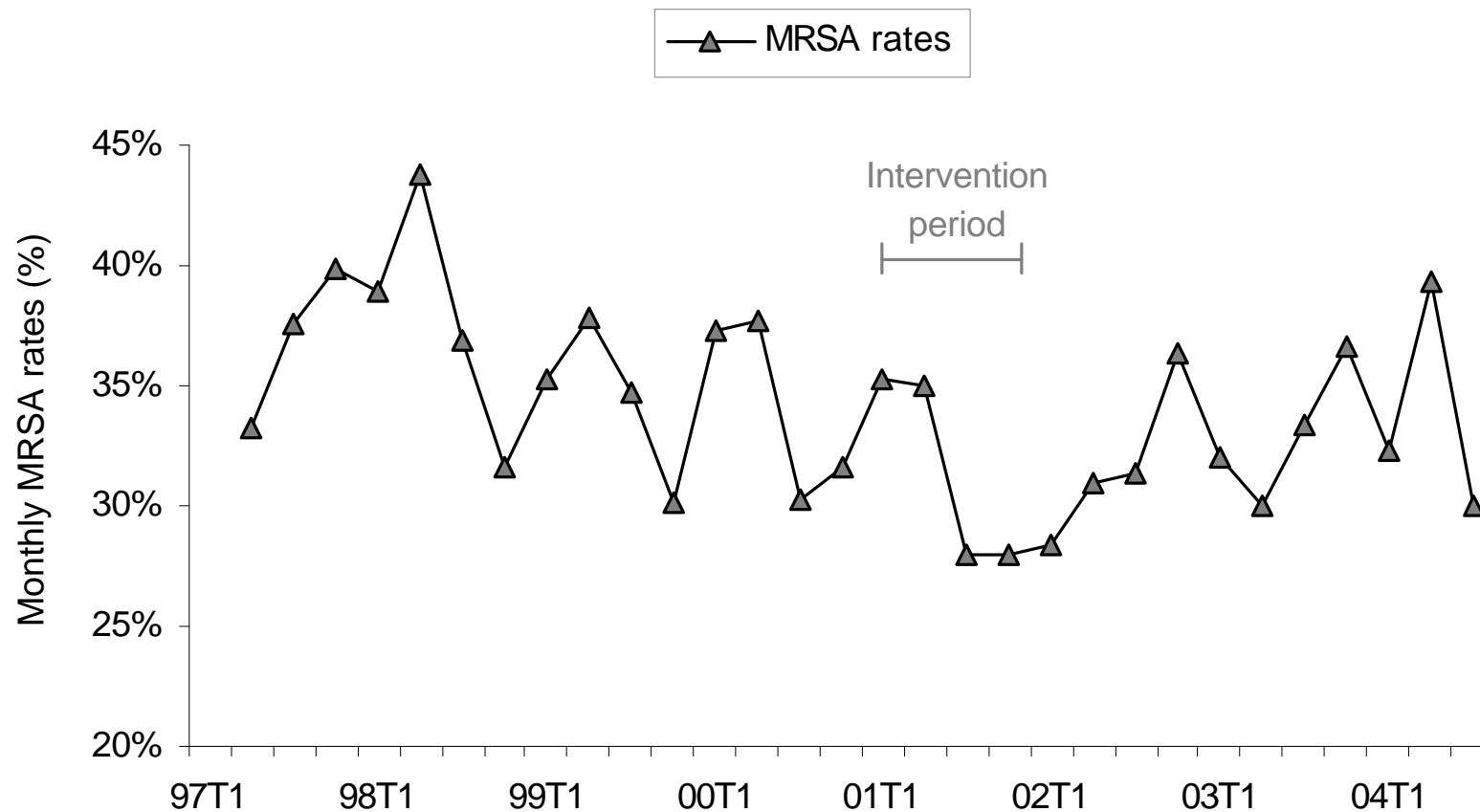
MRSA rates – Caen

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



Caen Regional University hospital 1998-2004

MRSA rates – Caen 97 (january) – 2004 (july)

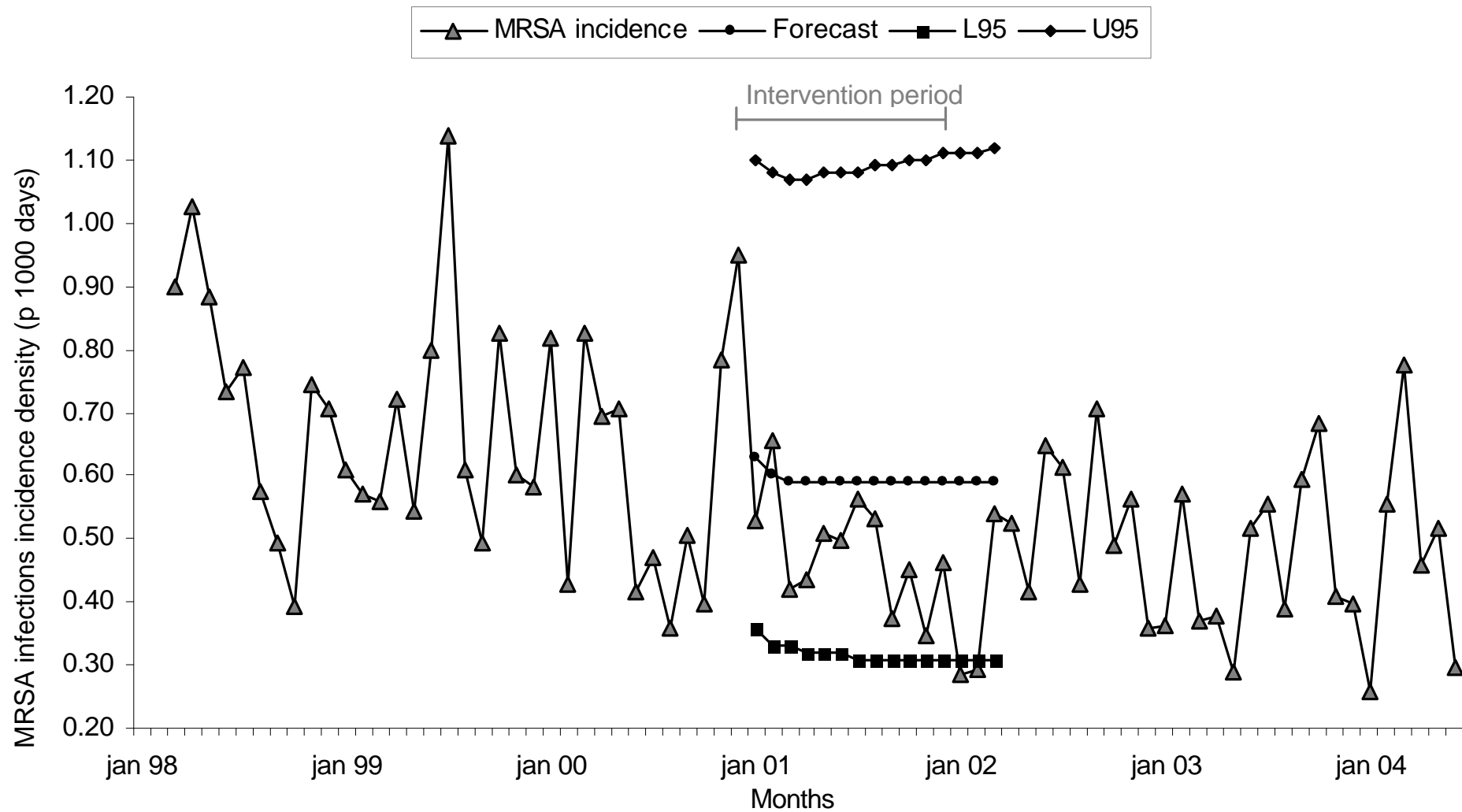


Caen Regional University hospital 1998-2004

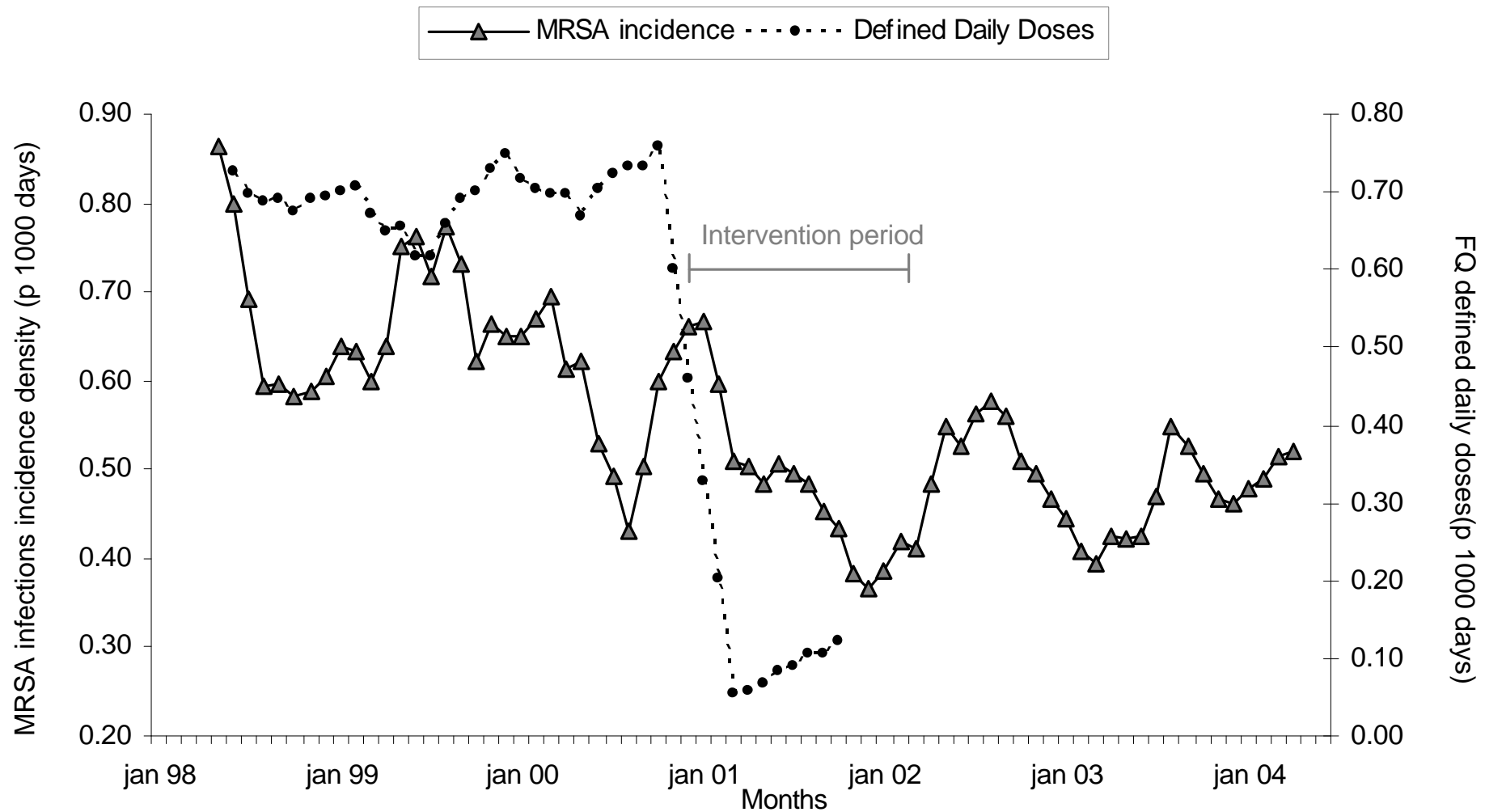
2^{ème} indicateur : incidence des infections acquises à SARM

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

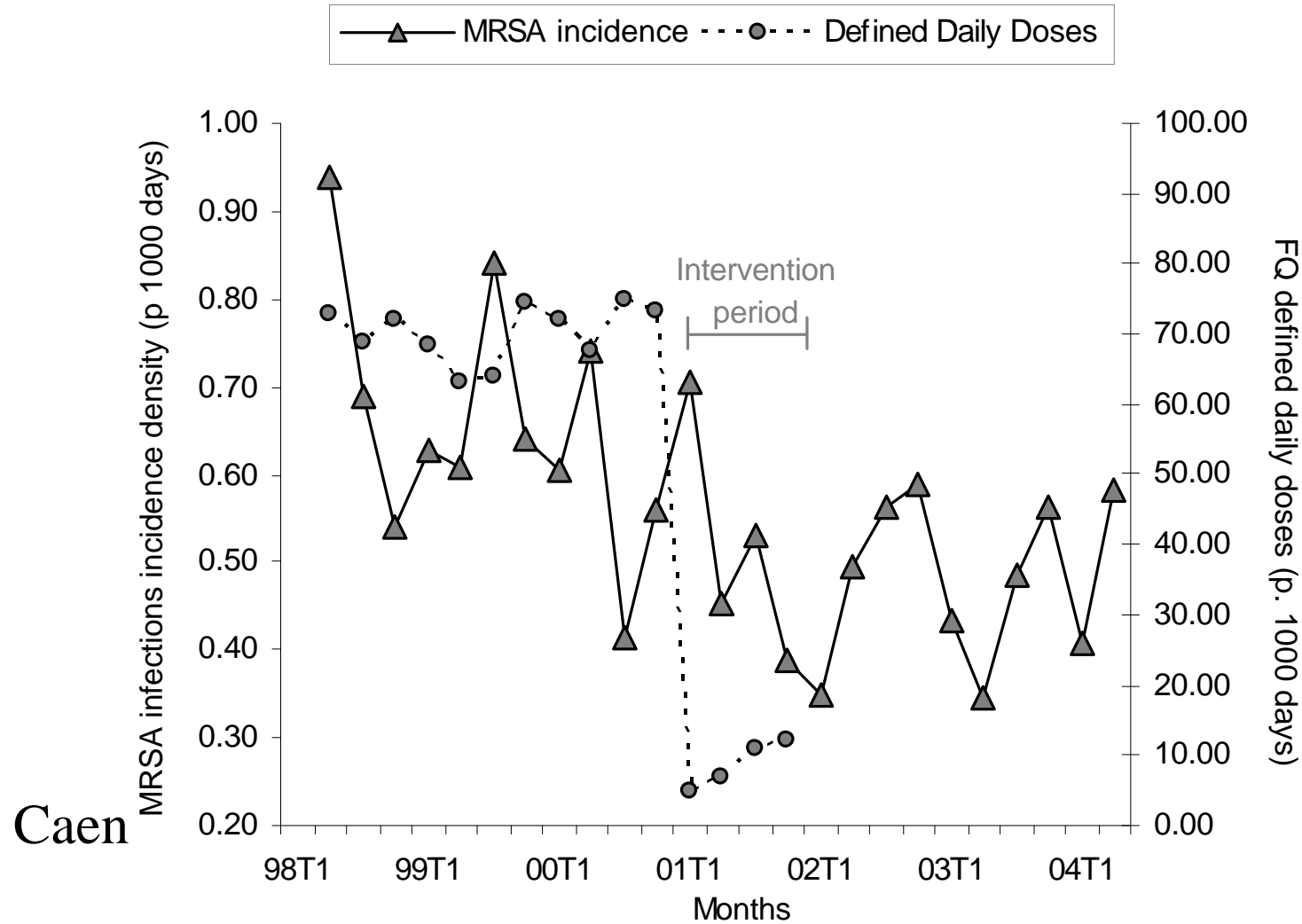
MRSA infections incidence – Caen 98 (january) – 2004 (june)



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



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



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 1^{ère} 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 Chimiotherapy* 2001: 48: 375-81

***Staph aureus* hétérogène (mec A-positif Méti 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 méticillino-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 Méti S ou Méti R aux muqueuses et à la peau (surexpression de la fibronectine)**

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

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 «Méti 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**