



HAL
open science

**Politique de dépistage de Staphylococcus aureus
résistant à la méticilline à l'admission : adaptation à la
diversification des facteurs de risque de portage,
conséquences de cette politique pour les indicateurs de
surveillance et la transmission**

Matthieu Eveillard

► **To cite this version:**

Matthieu Eveillard. Politique de dépistage de Staphylococcus aureus résistant à la méticilline à l'admission : adaptation à la diversification des facteurs de risque de portage, conséquences de cette politique pour les indicateurs de surveillance et la transmission. Biologie cellulaire. Université d'Angers, 2007. Français. NNT : . tel-00357018

HAL Id: tel-00357018

<https://theses.hal.science/tel-00357018>

Submitted on 29 Jan 2009

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Politique de dépistage de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline à l'admission : adaptation à la diversification des facteurs de risque de portage, conséquences de cette politique pour les indicateurs de surveillance et la transmission

THESE DE DOCTORAT

Spécialité : Biologie cellulaire

ECOLE DOCTORALE D'ANGERS

Présentée et soutenue publiquement

Le : 7 février 2007

à : Angers

par : Matthieu Eveillard

Devant le jury ci-dessous :

Monsieur le Professeur MERCAT, Président

Monsieur le Professeur ETIENNE, Rapporteur

Madame le Professeur JOLY-GUILLOU, Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur LUCET, Rapporteur

Monsieur le Professeur SCHMIT, Membre

A Madame le Professeur JOLY-GUILLOU, toute ma reconnaissance pour m'avoir proposé de réaliser ce travail, pour m'avoir encouragé , encadré et soutenu avec bonne humeur pendant toute sa durée, pour m'avoir permis de donner une nouvelle orientation à ma carrière en ayant l'opportunité de travailler avec elle.

A Monsieur le Professeur MERCAT, mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de présider ce jury.

A Monsieur le Professeur ETIENNE, toute ma reconnaissance pour m'avoir fait l'honneur d'être rapporteur de ce travail, et en témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur LUCET, tous mes remerciements pour avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse et pour tout ce que j'ai appris au cours de nos discussions au sujet des SARM, en espérant avoir encore l'occasion de travailler ensemble.

A Monsieur le Professeur SCHMIT, en remerciement pour avoir accepté de juger ce mémoire, et pour le travail que nous avons réalisé ensemble au CHU d'Amiens.

A Monsieur le Professeur BOURLIOUX, pour m'avoir initié au monde bactérien, et en témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur QUENON, pour m'avoir fait découvrir l'épidémiologie clinique, et en témoignage de mon amitié.

Je tiens aussi à remercier particulièrement :

le personnel de l'équipe opérationnelle d'Hygiène du CHU d'Amiens

le personnel de l'équipe opérationnelle d'Hygiène et du laboratoire de Microbiologie de l'hôpital Louis Mourier

pour avoir largement contribué à la conduite et à l'aboutissement de ce travail.

A la mémoire du Docteur Arnaud de LASSENCE

A mes parents,

A ma famille,

A mes amis.

Sommaire

Introduction.....	11
DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES.....	13
Première partie :	
<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline.....	14
1. Généralités sur <i>S. aureus</i>	14
1.1. Taxonomie.....	14
1.2. Caractères bactériologiques.....	14
1.3. Facteurs de virulence et physiopathologie.....	14
1.3.1. <i>Facteurs intervenant dans la colonsation, l'adhésion, l'invasion, la diffusion</i>	14
1.3.1.1. La protéine A.....	15
1.3.1.2. La protéine de liaison au collagène.....	15
1.3.1.3. La protéine de liaison à la fibronectine.....	15
1.3.1.4. La protéine de liaison au fibrinogène (clumping factor).....	15
1.3.1.5. Les sidérophores.....	15
1.3.1.6. La coagulase.....	15
1.3.1.7. La staphylokinase.....	15
1.3.1.8. La FAME.....	15
1.3.2. <i>La résistance à la phagocytose</i>	15
1.3.2.1. Les exopolysaccharides capsulaires.....	15
1.3.2.2. L'apoptose des cellules épithéliales.....	16
1.3.3. <i>Toxines à activité membranaires</i>	16
1.3.3.1. La LPV.....	16
1.3.3.2. Mécanisme d'action de la LPV.....	16
1.3.3.3. Implication de la LPV en pathologie.....	16
1.3.4. <i>Entérotoxines, TSST1 et exfoliatines</i>	17
1.3.5. <i>Activité superantigénique</i>	17
1.3.6. <i>Rôle du système agr dans la régulation des facteurs de virulence</i>	17
1.3.7. <i>La réponse inflammatoire</i>	17

1.4. Pouvoir pathogène.....	17
1.4.1. <i>De l'habitat à la colonisation</i>	17
1.4.2. <i>De la colonisation à l'infection</i>	18
1.4.3. <i>Les infections</i>	18
1.4.3.1. Les infections suppuratives.....	18
1.4.3.2. Les toxémies.....	19
2. <i>S. aureus</i> et résistance aux antibiotiques.....	19
2.1. Mécanismes de résistance aux bêta-lactamines.....	19
2.1.1. <i>Mode d'action des bêta-lactamines</i>	19
2.1.2. <i>Résistance par production de pénicillinase</i>	20
2.1.3. <i>Résistance à la méticilline</i>	20
2.1.3.1. Résistance intrinsèque liée à la PLP2a.....	20
2.1.3.2. Autres modes de résistance que la PLP2a.....	20
2.2. Détection de la résistance à la méticilline.....	21
2.3. La résistance aux glycopeptides.....	22
2.3.1. <i>Les différents types de souches non sensibles</i>	22
2.3.1.1. Les souches VRSA (vancomycin-resistant <i>S. aureus</i>).....	22
2.3.1.2. Les souches de sensibilité diminuée.....	22
2.3.2. <i>Mécanisme de la résistance</i>	23
3. Le typage.....	23
3.1. Les méthodes phénotypiques.....	23
3.1.1. <i>La sensibilité aux antibiotiques</i>	24
3.1.2. <i>La lysotypie</i>	24
3.2. Le typage moléculaire.....	24
3.2.1. <i>L'investigation d'épidémies localisées</i>	24

....	3.2.1.1. L'électrophorèse en champ pulsé, méthode de référence.....	24
	3.2.1.2. Analyse des répétitions présentes dans les séquences codant pour la protéine A de <i>S. aureus</i> : le <i>spa</i> -typing.....	24
	3.2.2. <i>Les méthodes utilisées pour des études d'épidémiologie globale</i>	25
	3.2.2.1. MLST (multilocus sequence typing).....	25
	3.2.2.2. Caractérisation du <i>SCCmec</i>	25
	3.2.2.3. Analyse de régions répétées de tailles variables dans la séquence de certains gènes : VNTR (variable number of tandem repeat).....	26
	3.2.2.4. Caractérisation du type d'allèle <i>agr</i>	26
	4. Epidémiologie hospitalière des SARM.....	26
	5. Emergence, acquisition, et caractéristiques des SARM en milieu communautaire.....	27
	5.1. Le problème de la définition des souches d'origine communautaire.....	27
	5.2. SARM isolés à l'admission et activité de soins.....	28
	5.3. Epidémiologie de la transmission extra-hospitalière des SARM.....	28
	5.3.1. <i>Une augmentation de la fréquence d'isolement des SARM à l'admission</i>	28
	5.3.2. <i>Le cas de la dissémination dans les communautés rurales</i>	29
	5.3.3. <i>Le cas des situations favorisant les contacts physiques inter-humains (promiscuité, exercices physiques, jeux)</i>	30
	5.3.3.1. Le milieu carcéral.....	30
	5.3.3.2. L'armée.....	31
	5.3.3.3. Les collectivités d'enfants.....	31
	5.3.3.4. Les rencontres sportives.....	31
	5.3.4. <i>Transmission au domicile des patients porteurs</i>	32
	5.3.5. <i>Prévalence dans la population générale</i>	32
	5.4. Caractéristiques des vrais SARM communautaires (« natifs de la communauté »).....	33
	5.4.1. <i>Caractéristiques génomiques</i>	33

5.4.2. Pouvoir pathogène.....	34
5.4.3. Profils de résistance aux antibiotiques.....	34
5.4.4. Tendances actuelles des SARM communautaires.....	34
5.4.4.1. Evolutions épidémiologiques.....	34
5.4.4.2. Acquisition de résistances supplémentaires.....	35

Deuxième partie :

Maîtrise de la diffusion des SARM.....	36
--	----

1. Les différentes mesures habituellement retrouvées dans les programmes de prévention.....	36
---	----

1.1. Prévention de la sélection des SARM par l'utilisation d'une politique raisonnée de l'antibiothérapie.....	36
--	----

1.1.1. Absence de conformité dans l'utilisation des antibiotiques.....	36
--	----

1.1.1.1 En antibiothérapie curative.....	36
--	----

1.1.1.2. En antibioprophylaxie.....	36
-------------------------------------	----

1.1.2. Association entre consommation des antibiotiques et émergence des SARM.....	37
--	----

1.1.2.1. Etude à l'échelle du patient.....	37
--	----

1.1.2.2. Etude à l'échelon collectif.....	37
---	----

1.2. Prévention de la transmission des SARM.....	38
--	----

1.2.1. Politique de dépistage des patients porteurs à l'admission.....	38
--	----

1.2.1.1. Intérêt du dépistage.....	38
------------------------------------	----

1.2.1.2. Quels patients prélever ?.....	39
---	----

1.2.1.3. Quel(s) site(s) anatomique(s) ?.....	39
---	----

1.2.1.4. Quelle méthodologie microbiologique ?.....	39
---	----

1.2.1.5. Efficacité du dépistage sur le contrôle de la transmission croisée.....	39
--	----

1.2.1.6. Efficacité du dépistage du point de vue économique.....	40
--	----

1.2.1.7. Vers une évolution des pratiques de dépistage.....	40
---	----

1.2.2. Les précautions contact (mesures barrières).....	41
---	----

1.2.2.1. L'hygiène des mains.....	41
1.2.2.2. Le port de gants.....	42
1.2.2.3. Le port du masque.....	42
1.2.3. <i>L'isolement géographique</i>	43
1.2.4. <i>Principes et limites de la décolonisation</i>	43
1.2.4.1. Efficacité de la mupirocine.....	43
1.2.4.2. Acquisition de résistances.....	44
1.2.5. <i>L'entretien de l'environnement</i>	44
2. Comment améliorer l'observance de l'hygiène des mains ?	45
2.1. Entraves à l'observance de l'hygiène des mains.....	45
2.2. Mesures destinées à l'amélioration de l'observance.....	46
3. Les difficultés d'interprétation des résultats des études d'évaluation de l'efficacité des mesures.....	48
3.1. Les biais et les phénomènes statistiques interférant sur les résultats.....	48
3.1.1. <i>Les biais</i>	48
3.1.2. <i>Tendances, régression vers la moyenne, effets saisonniers</i>	48
3.2. Influence du potentiel épidémique des souches.....	49
3.3. Difficulté d'évaluation des mesures de manière individuelle au sein des programmes de prévention	49
3.4. Le problème de la généralisation des résultats des études d'évaluation.....	50
3.4.1. <i>Influence de la situation épidémiologique</i>	50
3.4.2. <i>Influence de la localisation de l'étude</i>	50
3.5. Les indicateurs de surveillance des SARM et leurs limites.....	50
3.5.1. <i>Les indicateurs couramment utilisés</i>	50
3.5.2. <i>Les doublons</i>	50
3.5.3. <i>Des indicateurs plus pertinents ?</i>	51
TRAVAIL PERSONNEL.....	52
1. Diversification des facteurs de risque de portage à l'admission.....	53
1.1. Introduction.....	53
1.2. Importance des facteurs de risque classiques (article 1).....	54
1.3. Autres sujets à risque (articles 2 et 3).....	54

ARTICLE 1	
ARTICLE 2	
ARTICLE 3	
1.4. Discussion.....	85
1.4.1. <i>Identification de facteurs de risque de portage de SARM à l'admission à l'hôpital</i>	85
1.4.2. <i>Portage de SARM par le personnel hospitalier et dissémination familiale</i>	86
2. Adaptation de la politique de dépistage à l'admission.....	88
2.1. Introduction.....	88
2.2. Quelle politique de dépistage dans un service de médecine interne (article 4) ?.....	89
2.3. Quel intérêt pour le dépistage aux urgences (article 5) ?.....	89
2.4. Quels sites anatomiques prélever (article 6) ?.....	89
ARTICLE 4	
ARTICLE 5	
ARTICLE 6	
2.5. Discussion.....	105
2.5.1. <i>Quelle politique de dépistage dans un service de médecine interne ?</i>	105
2.5.2. <i>Intérêt d'une politique de dépistage aux urgences</i>	105
2.5.3. <i>Quels sites anatomiques prélever ?</i>	106
3. Conséquences sur le choix des indicateurs de surveillance des SARM et leur interprétation.....	108
3.1. Introduction.....	108
3.2. Intérêt de l'utilisation d'indicateurs prenant en compte le risque lié à la colonisation à l'admission (article 7) ?	109
3.3. Difficultés d'interprétation de ces indicateurs (article 8).....	109
ARTICLE 7	
ARTICLE 8	
3.4. Discussion.....	120
4. Politique de dépistage et transmission croisée du SARM : à propos de deux exemples.....	122
4.1. Introduction.....	122
4.2. Absence de dépistage (article 9).....	123
4.3. Politique de dépistage étendu (article 10).....	123

ARTICLE 9
ARTICLE 10

4.4. Discussion.....	135
5. Conclusion et perspectives.....	136
Références.....	139

Introduction

L'introduction de la pénicilline G en thérapeutique a révolutionné la prise en charge et le pronostic des patients infectés par *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Cependant, des souches résistantes par production d'une pénicillinase sont apparues dès 1942, rendant nécessaire la recherche de nouveaux antibiotiques. La méticilline, bêta-lactamine résistante aux pénicillinases, a été utilisée à partir de 1960. Comme pour la pénicilline, *S. aureus* a développé rapidement (dès 1961) des résistances vis-à-vis de cet antibiotique. (179). Ces souches résistantes à la méticilline (SARM) se sont très rapidement transmises sur un mode épidémique (première épidémie en 1963). A partir du début des années 1980, des souches de SARM résistantes à la gentamicine sont apparues et ont diffusé rapidement dans le monde (273). Puis, dans les années 1990, la fréquence d'isolement des souches sensibles à la gentamicine a augmenté de nouveau (9) pour devenir nettement majoritaire aujourd'hui (84% d'après les données du CCLIN Paris-Nord) (38). Enfin, depuis la fin des années 90, deux phénomènes nouveaux sont émergents : les souches de sensibilité diminuée aux glycopeptides dont la fréquence reste limitée d'une part, et les souches d'origine communautaire qui sont isolées de plus en plus souvent d'autre part.

La diffusion des SARM concerne aujourd'hui tous les types d'établissements de soins, mais tend également à déborder de plus en plus sur le milieu communautaire.

Les infections à SARM peuvent être sévères, en particulier lorsqu'elles concernent certains sites anatomiques. Une étude rétrospective récente (94) réalisée en Allemagne dans 274 services de réanimation et soins intensifs a montré que la mortalité des pneumopathies à *S. aureus* était supérieure avec les SARM (16,9%) qu'elle ne l'était avec *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM) (7,0%). Il en était de même pour la mortalité associée aux bactériémies primaires (16,8% vs. 6,0%). Cependant, l'influence de la résistance à la méticilline, une fois les facteurs liés à l'hôte pris en considération, reste discutée (57, 199, 236).

Différentes études ont montré que le SARM constituait un problème mondial (78, 222, 340). Il est de surcroît reconnu que les SARM ne remplacent pas les souches sensibles mais s'y surajoutent, d'où une augmentation globale du nombre d'infections (106).

Les infections à SARM induisent un surcoût important. Dans une étude déjà ancienne, Wakefield *et al.* (321) ont comparé spécifiquement le surcoût et la part respective de ses composantes imputables à une infection à SARM par rapport à une infection à *S. aureus* sensible à la méticilline (SASM). L'allongement de la durée de séjour était supérieur à 71% dans le groupe SARM par rapport au groupe SASM, tandis que le coût des examens augmentait de 33% et celui des antibiotiques de 43%. Dans une étude plus récente, Emmerson (76) a estimé le coût du traitement d'une bactériémie à SARM à 704 euros, contre seulement 96 euros pour une bactériémie à SASM. Globalement, le coût de traitement antibiotique des infections à SARM peut être considéré comme 2 à 10 fois plus élevé que celui des SASM. Chaix *et al.* (47) ont estimé le coût global d'une infection à SARM en réanimation à 9275 dollars.

Enfin, la plupart des études soulignent que les programmes de maîtrise mis en place montrent une certaine efficacité en diminuant le niveau de la transmission croisée et la survenue des infections (évitabilité).

Fréquence élevée, gravité potentielle, surcoût important, évitabilité : les SARM présentent ainsi toutes les caractéristiques pour constituer un problème majeur de santé publique. De plus, l'incidence des SARM isolés de prélèvements cliniques fait partie des 5 indicateurs utilisés dans le programme national de lutte contre les infections nosocomiales.

Face à cette problématique, la recherche d'amélioration (faisabilité, coût, efficacité, acceptabilité) des programmes de maîtrise est particulièrement importante.

Après une présentation d'une revue bibliographique sur différents aspects de la bactériologie, de l'épidémiologie et de la maîtrise de la diffusion des SARM, le travail présenté sera centré sur la place du dépistage à l'admission. La diversification des facteurs de risque à l'admission, des propositions d'adaptation de la politique de dépistage, les conséquences sur le choix des indicateurs de surveillance des SARM et leur interprétation seront envisagées successivement. Enfin, nous comparerons à titre d'exemple la politique de dépistage et l'évolution de la transmission croisée dans deux établissements.

DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

PREMIÈRE PARTIE

STAPHYLOCOCCUS AUREUS RÉSISTANT À LA MÉTICILLINE

1. GÉNÉRALITÉS SUR STAPHYLOCOCCUS AUREUS.

1.1. Taxonomie.

Ces dernières années, l'analyse des séquences d'ARNr 16S a conduit à des remaniements importants quant à la position taxonomique du genre *Staphylococcus*, qui n'appartient plus à la famille des *Micrococcaceae* (285). Cette position taxonomique reste cependant à définir.

1.2. Caractères bactériologiques.

Le terme staphylocoque est dérivé du grec "Staphyle", qui signifie grappe. Après coloration de Gram, les staphylocoques apparaissent comme des cocci à Gram positif de 0,5 à 1µm de diamètre. Ils sont le plus souvent regroupés, par deux, par quatre (tétrades caractéristiques à l'examen direct), ou en petits amas (grappes). Ils sont immobiles, non sporulés et habituellement non capsulés.

Ce sont des bactéries aéro-anaérobies, cultivant facilement en 24 heures sur milieu ordinaire (gélose trypticase-soja supplémentée ou non en sang). Le délai de culture est souvent plus court en aérobiose. *S. aureus* peut également être cultivé en milieu sélectif hypersalé (Chapman), ce qui peut être intéressant pour des recherches ciblées (dépistage). Les colonies observées après 24 heures d'incubation sont lisses, opaques, convexes et présentent un bord net. La pigmentation jaune à jaune-orangée n'est pas toujours apparente. Les colonies sont souvent bêta-hémolytiques sur gélose au sang. De rares souches capsulées produisent des colonies d'aspect luisant pouvant devenir coulantes après plusieurs jours de conservation sur milieu gélosé.

Globalement, l'espèce *S. aureus* peut être différenciée des autres staphylocoques par la présence simultanée d'une coagulase (le test de mise en évidence de la coagulase libre est utilisé en routine), d'une activité catalase positive, d'une DNase et par la fermentation du mannitol. Des kits d'identification dirigés simultanément contre plusieurs caractères de *S. aureus* sont disponibles et utilisés de manière très courante, en complément de la mise en évidence de la coagulase libre. Enfin, des galeries d'identification basées sur les caractères biochimiques sont disponibles en cas de doute.

1.3. Facteurs de virulence et physiopathologie.

S. aureus exprime de nombreux facteurs de virulence : protéines de surface qui initialisent la colonisation des tissus de l'hôte, facteurs inhibant la phagocytose, toxines qui lésent les cellules et provoquent les syndromes pathologiques (32).

1.3.1. Facteurs intervenant dans la colonisation, l'adhésion, l'invasion, la diffusion.

1.3.1.1. La protéine A

Elle se lie au fragment Fc des immunoglobulines et inhibe l'opsonophagocytose. Elle peut jouer le rôle d'une adhésine au début de l'infection intra-vasculaire.

1.3.1.2. La protéine de liaison au collagène.

L'attachement au collagène est nécessaire et suffisant pour l'adhésion de *S. aureus* au cartilage in vitro. Ce récepteur du collagène pourrait constituer un facteur de virulence important dans les infections osseuses et articulaires à *S. aureus* (32).

1.3.1.3. La protéine de liaison à la fibronectine.

Les récepteurs pour la fibronectine contribuent à l'adhérence de *S. aureus* aux caillots plasmatiques et aux biomatériaux ayant un contact prolongé avec le sang. Ils ont ainsi un rôle important dans l'initialisation des infections sur corps étrangers.

1.3.1.4. La protéine de liaison au fibrinogène (clumping factor).

C'est une protéine de surface qui provoque l'agrégation des bactéries en présence de plasma. Elle constitue un facteur de virulence pour les plaies et les infections sur corps étrangers.

1.3.1.5 Les sidérophores.

Le fer est indispensable à la croissance des staphylocoques et l'une des méthodes de défense de l'hôte est la diminution de la fraction disponible du fer (fixation à la lactoferrine et à la transferrine). *S. aureus* s'adapte en sécrétant des sidérophores capables de capter et de transporter le fer dans la bactérie. La quantité produite dépend de l'origine pathologique des souches. Le niveau de la production de sidérophores a été corrélé avec la forte expression de certaines protéines. Certaines souches virulentes de *S. aureus* pourraient produire 2 types de sidérophores : un premier dont la production serait limitée par des gènes chromosomiques et un second synthétisé par des plasmides à des quantités beaucoup plus élevées (64).

1.3.1.6. La coagulase.

La coagulase n'est pas une enzyme mais une protéine extracellulaire qui se lie à la prothrombine de l'hôte. La thrombine ainsi activée transforme le fibrinogène en fibrine. C'est un marqueur de l'identification de *S. aureus* (test de la coagulase en tube). Il n'existe pas d'argument évident indiquant un rôle de la coagulase dans la virulence des souches (13). Cependant, on peut considérer logiquement qu'elle intervient dans la constitution des thrombophlébites staphylococciques et que le caillot permet aux bactéries qu'il contient de se protéger contre les défenses de l'hôte.

1.3.1.7. La staphylokinase.

Son action fibrinolytique explique les micro-embols essaimant à distance, à l'origine de la constitution de métastases infectieuses (55).

1.3.1.8. La FAME.

Une enzyme modifiant les acides gras (fatty acid modifying enzyme) est exprimée par 80% des souches de *S. aureus*. Elle semble constituer un facteur de virulence important dans les abcès par modification des lipides antibactériens de l'hôte (154).

1.3.2. La résistance à la phagocytose.

1.3.2.1 Les exopolysaccharides capsulaires.

La production locale par *S. aureus* d'exopolysaccharides provoque la formation d'un biofilm, engluant les bactéries et constituant ainsi une forme de résistance au site de colonisation. Des polysaccharides capsulaires sont retrouvés chez 90% des souches cliniques de *S. aureus*.

1.3.2.2. L'apoptose des cellules épithéliales.

Après avoir adhéré aux protéines de surface d'une cellule épithéliale, *S. aureus* est ingéré. Dès la première heure suivant l'ingestion, la bactérie entraîne des modifications morphologiques du noyau cellulaire avec fragmentation de l'ADN. Elle reste viable dans la cellule pendant 72 heures, sans signe de multiplication. La cellule épithéliale, 24 à 48 heures après avoir phagocyté *S. aureus*, héberge une sous-population de colonies naines de staphylocoques (200).

1.3.3. Toxines à activité membranaire.

Ces toxines ne sont pas toutes retrouvées chez les souches de *S. aureus* responsables d'infections humaines. De plus, leur rôle comme facteur de virulence n'est pas toujours connu.

Parmi elles, la leucocidine de Pantone-Valentine (LPV) est en revanche associée à un fort pouvoir pathogène.

1.3.3.1 La LPV.

C'est une toxine synergohémotrope, à deux composants (un composant de classe S (LukS-PV) et un composant de classe E (LukE-PV)) non associés mais agissant en synergie. Les gènes codant pour cette protéine ont été clonés et séquencés en 1995 (249). Ils sont contigus, co-transcrits, et localisés sur une particule phagique wPVL.

1.3.3.2. Mécanisme d'action de la LPV.

Cette toxine est leucotoxique et dermonécrotique mais non hémolytique. La LPV détruit les leucocytes en créant des pores dans les membranes plasmiques des cellules eucaryotes. Ceci induit des désordres ioniques majeurs et de perméabilité, le relargage de cytokines, l'activation intra-cellulaire des protéases, l'induction de l'apoptose et enfin la mort cellulaire. La perméabilisation des membranes cellulaires intervient en deux étapes. La première est une reconnaissance des récepteurs spécifiques sur les membranes cellulaires par la molécule hydrophile LukS. Les polynucléaires neutrophiles et les macrophages peuvent lier jusqu'à 10000 molécules de LukS avec une grande affinité. La deuxième étape est l'incorporation du second composant lipophile LukF qui s'oligomérisent au contact de LukS, permettant la formation d'un complexe moléculaire qui s'intègre dans la double couche phospholipidique. Ceci conduit à la formation de canaux membranaires perméabilisant la membrane des cellules (84).

1.3.3.3. Implication de la LPV en pathologie.

L'inhibition des fonctions phagocytaires et la destruction des granulocytes explique l'extension des lésions. Les souches productrices induisent la libération par les leucocytes de médiateurs de l'inflammation (leucotriènes B4, interleukine 8 à pouvoir chimiotactique, histamine vaso-dilatatrice). La proportion de souches de *S. aureus* qui produisent la LPV est faible (environ 2%). Elles sont principalement retrouvées dans des lésions dermonécrotiques sévères. La LPV est donc un facteur de virulence important des infections nécrosantes cutanées (furuncles, anthrax) et des infections graves à point de départ cutané primaire (32). Elle est retrouvée dans les souches de *S. aureus* responsables de pneumopathies nécrosantes et hémorragiques.

1.3.4. Entérotoxines, TSST1 (toxine du choc staphylococcique) et exfoliatines.

Ces différentes toxines sont impliquées dans les toxémies staphylococciques : choc toxique staphylococcique pour la TSST1, syndrome d'exfoliation généralisé (ou syndrome de la peau ébouillantée) pour les exfoliatines, toxi-infections alimentaires pour les entérotoxines.

1.3.5. Activité superantigénique.

Les superantigènes sont des molécules présentant une liaison directe à grande affinité avec les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II des cellules présentant l'antigène, induisant ainsi l'activation polyclonale des lymphocytes T V β . La TSST1 et plusieurs types d'entérotoxines ont une activité superantigénique. Cette activité est plus controversée pour les exfoliatines (314).

1.3.6. Rôle du système *agr* dans la régulation des facteurs de virulence.

L'expression coordonnée des facteurs de virulence en fonction des signaux extra-cellulaire est contrôlée par un régulateur, le système *agr* (accessory gene regulator). A faible densité bactérienne, le système n'est pas activé, permettant l'expression des facteurs de virulence impliqués dans l'adhésion. La multiplication bactérienne s'accompagne de l'activation du système *agr*, avec une diminution de l'expression des facteurs d'adhésion et une stimulation de l'expression des facteurs d'invasion et de dissémination de l'infection. Ainsi, le système *agr* fonctionnerait comme un quorum sensor, informant la bactérie sur la densité de staphylocoques dans son environnement (10).

1.3.7. La réponse inflammatoire.

Plusieurs constituants des staphylocoques (les exopolysaccharides des types capsulaires 5 et 6, le peptidoglycane, les protéines de membrane et les exoprotéines) peuvent activer les monocytes, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles, induisant la production de cytokines.

1.4. Pouvoir pathogène.

1.4.1. De l'habitat à la colonisation.

Les staphylocoques sont des bactéries de la flore commensale cutanée et muqueuse des mammifères et des oiseaux.

Chez l'homme, les staphylocoques font partie de la flore résidente cutanée qui joue un rôle important dans l'équilibre physico-chimique de la peau et constitue une barrière contre l'implantation de bactéries de la flore transitoire. Cependant, l'habitat préférentiel de *S. aureus* chez l'homme est la muqueuse nasale. D'après Williams (330), il existe 3 statuts de portage nasal de *S. aureus*. Environ 20% de la population est porteuse de manière permanente (porteurs persistants), environ 60% sont porteurs de manière intermittente, avec des souches qui varient au cours du temps, et 20% ne sont pratiquement jamais porteurs. La densité du portage est comprise entre 10^3 et $10^4/cm^2$ (124). La raison pour laquelle certaines personnes hébergent une souche de *S. aureus* est mal connue. Les patients porteurs au niveau nasal sont fréquemment colonisés sur la peau (en particulier sur les plaies cutanées, les escarres), mais parfois également dans le tube digestif.

1.4.2. De la colonisation à l'infection.

De nombreuses études réalisées chez des patients en hémodialyse (335), en dialyse péritonéale (183) ou infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (225) ont montré que les patients porteurs de *S. aureus* avaient plus de risque de développer une infection à *S. aureus* que les autres patients. Dans un hôpital de Barcelone, Corbella *et al.* (62) ont montré qu'après 14 jours d'hospitalisation dans un service de soins intensifs, le risque d'infection à *S. aureus* était 60 fois plus élevé chez les patients porteurs nasals à l'admission. Plus récemment, une autre étude (159) conduite dans un service de réanimation a montré que 24% des patients préalablement colonisés contractaient une infection contre 2% des patients non colonisés. Parmi les facteurs de risque potentiels d'infection à *S. aureus* étudiés en analyse multivariée, la colonisation nasale préalable est apparue comme le plus important (OR = 16,7), devant la présence d'une tumeur solide, l'hospitalisation depuis plus d'une semaine avant l'admission en réanimation et un traitement récent par des fluoroquinolones. Dans cette même étude, 53% des patients intubés colonisés ont développé une colonisation trachéale à *S. aureus* contre 4,9% des patients intubés non colonisés.

Concernant le SARM plus spécifiquement, 758 patients admis dans 5 services d'un hôpital militaire du Texas ont été prélevés à l'admission, puis une fois par semaine au cours de leur hospitalisation, et au moment de leur sortie de l'hôpital. Une infection à SARM est survenue chez 19% des patients colonisés à l'admission, 25% des patients ayant acquis une colonisation à SARM au cours de leur hospitalisation, et seulement 2% des patients non porteurs (68).

Ainsi, l'identification d'une colonisation à *S. aureus*, et plus encore à SARM, permet d'identifier une population à haut risque qui pourrait bénéficier de mesures permettant de diminuer le risque d'infection.

1.4.3 Les infections.

S. aureus peut être responsable de deux types de syndromes : les infections suppuratives et les toxi-infections ou toxémies staphylococciques.

1.4.3.1. Les infections suppuratives.

Elles impliquent la prolifération bactérienne, l'invasion, la destruction des tissus de l'hôte et la réponse inflammatoire.

Les infections de la peau et des tissus mous.

Ces infections peuvent être bénignes ou sévères avec extension loco-régionale, voire systémique (bactériémies). Parmi elles, on retrouve la folliculite (infection limitée au follicule pileux), le furoncle (infection nécrotique profonde du follicule pileux), et l'anthrax (groupe de furoncles).

Les infections de l'appareil respiratoire.

La pneumopathie staphylococcique est rare mais grave, surtout lorsqu'elle est due à des souches productrices de la LPV (pneumopathies nécrosantes hémorragiques). *S. aureus* peut également être responsable d'angines et de sinusites chroniques.

Les infections endovasculaires et valvulaires cardiaques.

S. aureus serait responsable de 11 à 27% des endocardites infectieuses, essentiellement sur prothèse et plus rarement sur valve native. Il peut être responsable d'endocardite sur cœur droit chez les toxicomanes.

Les infections musculaires et osseuses.

L'ostéomyélite aiguë survient par voie hématogène ou par extension contiguë d'une infection. L'ostéomyélite chronique peut être asymptomatique pendant plusieurs années, avec cependant un risque de destruction osseuse progressive.

Les injections intra-articulaires de corticoïdes, les traumatismes et la toxicomanie sont des facteurs favorisant les arthrites septiques et les bursites de l'adulte.

L'abcès du psoas se constitue à la suite d'une dissémination hématogène ou par extension loco-régionale directe (vertèbre infectée).

Autres infections suppuratives.

Elles concernent le système nerveux central (contamination par voie hématogène ou contiguë après chirurgie ou traumatisme) et les voies urinaires (pyélonéphrites avec ou sans abcès, et prostatites).

1.4.3.2. Les toxémies.

Le syndrome de choc toxique staphylococcique.

La définition des Centers for Disease Control (CDC) (41) repose sur l'association d'une fièvre $\geq 38^{\circ}9$, d'érythrodermie généralisée, d'hypotension artérielle systolique, et au moins trois atteintes viscérales.

Les premiers cas ont été décrits chez des femmes en période menstruelle utilisant des tampons superabsorbants, laissés en place plus longtemps que les autres. Ces derniers contenaient des poches d'air convenant à la production de la toxine TSST1 par *S. aureus*. Cependant, des cas peuvent également survenir après chirurgie nasale, osseuse, gynécologique, ou à partir de plaies ou de brûlures infectées.

La scarlatine staphylococcique avec exanthème (rare) est reconnue comme une forme mineure de choc toxique staphylococcique (175).

Le syndrome d'exfoliation généralisée.

C'est une érythrodermie douloureuse initialement péri-orbitaire et péri-buccale, qui se généralise en 24 heures, et qui est suivie par un décollement bulleux, régressif en 2 à 4 jours sous antibiothérapie. C'est une pathologie rare.

Les toxi-infections alimentaires.

Les toxines sont ingérées avec les aliments contaminés par *S. aureus*. L'incubation est courte (quelques heures). Elle est suivie de signes cliniques digestifs sans fièvre. L'évolution est rapide et bénigne, sauf en cas de déshydratation importante (nécessité d'hospitalisation). Une étude réalisée sur des souches isolées de TIAC pendant 20 ans au Royaume-Uni a montré que la toxine la plus souvent en cause est l'entérotoxine A, seule ou associée (329). L'entérocolite nécrosante pseudomembraneuse.

Cette infection fébrile et grave est due à la production d'entérotoxine par une souche sélectionnée au cours d'un traitement antibiotique. Les selles sont muco-sanglantes et *S. aureus* y est isolé pur ou en flore dominante.

2. S. AUREUS ET RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES.

2.1. Mécanisme de résistance aux bêta-lactamines.

2.1.1. Mode d'action des bêta-lactamines.

Les bêta-lactamines se fixent de façon covalente sur les protéines liant la pénicilline (PLP), enzymes (essentiellement des transpeptidases) impliquées dans la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne. Cette fixation bloque de manière irréversible la croissance bactérienne (162). Les souches de *S. aureus* sensibles à la méticilline comme les souches résistantes possèdent 4 PLP : PLP1, PLP2, PLP3, PLP4 (48).

2.1.2. Résistance par production de pénicillinase.

La première observation de résistance par production de pénicillinase date de 1942. Actuellement, plus de 90% des souches de *S. aureus* sont résistantes à la pénicilline G par ce mécanisme. La production d'une pénicillinase plasmidique, inductible, inactive les pénicillines A et G, les carboxypénicillines et les uréidopénicillines. Elle est inactivée par les inhibiteurs de pénicillinase (acide clavulanique, sulbactam, tazobactam). Les pénicillines M et les céphalosporines ne sont pas inactivées par cette pénicillinase.

2.1.3. Résistance à la méticilline.

2.1.3.1. Résistance intrinsèque liée à la PLP2a.

Mécanisme.

La méticilline, comme l'oxacilline et la cloxacilline, est une pénicilline M non hydrolysée par les pénicillinases. La résistance à la méticilline est principalement due à la production d'une nouvelle PLP, la PLP2a ayant une affinité diminuée pour les bêta-lactamines (19). Cette PLP2a est une transpeptidase qui peut catalyser à elle seule l'assemblage du peptidoglycane lorsque les autres PLP sont saturées par les bêta-lactamines (91).

Support génétique.

La PLP2a est codée par le gène *mecA* (20) situé dans un grand fragment d'ADN chromosomique appelé *mecDNA*, retrouvé uniquement chez les souches résistantes à la méticilline et intégré au niveau d'un site spécifique de *S. aureus* (133). Les travaux de Katayama *et al.* (155) ont permis de montrer que le *mecDNA* appartient à une nouvelle classe d'éléments génomiques mobiles appelés *SCCmec*.

Par des méthodes de clonage et de séquençage, Ito *et al.* (143) ont montré que le *mecDNA* présentait des sites d'attachement pour des transposons et des séquences d'insertion pouvant se comporter comme des pièges pour capter des gènes de résistance à d'autres familles d'antibiotiques que les bêta-lactamines.

Variation de l'expression de la résistance liée à la PLP2a.

Certaines souches de SARM présentent une résistance hétérogène à la méticilline. Vis-à-vis de la résistance, 4 classes phénotypiques de SARM ont été identifiées par Tomasz *et al.* (306) sur la base de la mesure de concentrations minimales inhibitrices (CMI) sur des populations bactériennes. Les classes 1 à 3 représentent des souches résistantes hétérogènes et la classe 4 des souches résistantes homogènes. Les souches présentant une résistance hétérogène comportent une population majoritaire sensible et une population minoritaire résistante. Pour chaque classe (de 1 à 3), la population minoritaire est caractérisée par la proportion qu'elle représente au sein de la population totale (de 10^{-8} à 10^{-2}) avec une CMI de l'oxacilline $> 100 \mu\text{g/ml}$. La population majoritaire est caractérisée par la CMI de l'oxacilline (de 1,5 à $100 \mu\text{g/ml}$) (333).

L'expression phénotypique de la résistance est fonction des conditions de culture. Ainsi, le caractère homogène est favorisé par une culture en milieu hypersalé ou une incubation à 30°C . L'expression hétérogène ou homogène n'est pas nécessairement en rapport avec les PLP2a produites par ces souches.

2.1.3.2. Autres modes de résistance que la PLP2a.

Pour certaines souches, les CMI de la méticilline (4 à $8 \mu\text{g/ml}$) sont légèrement supérieures à la limite permettant de différencier les souches résistantes des souches sensibles. Ces souches ne contiennent pas le gène *mecA* (48). Trois mécanismes peuvent être à l'origine de cette résistance de bas niveau.

Des altérations des PLP1, 2 ou 4 chez des souches ne produisant pas de bêta-lactamase (souches MODSA : modified *Staphylococcus aureus*) (126, 305).

Une hyperproduction de bêta-lactamase plasmidique pourrait être également à l'origine de l'hydrolyse de la méticilline (souches BORSA : borderline *Staphylococcus aureus*).

La production d'une méticillinase différente de la bêta-lactamase plasmidique pourrait également avoir un rôle chez certaines souches (211). Cependant, aucun échec thérapeutique n'a été rapporté lors d'infections causées par de telles souches.

2.2. Détection de la résistance à la méticilline.

Si la détection de la résistance homogène ne pose pas de problème en général, il n'en est pas de même de la résistance hétérogène à la méticilline. En effet, les tests de diffusion classiques réalisés à l'aide de disques contenant de l'oxacilline ne permettent pas de la détecter à 37°C dans les conditions standard. La sensibilité de la détection de la résistance hétérogène par l'oxacilline après incubation à 30°C ou en milieu hypersalé est meilleure mais certaines souches restent encore faussement identifiées comme des souches sensibles.

Si la recherche du gène *mecA* par amplification génique reste la méthode de référence pour l'identification des souches résistantes à la méticilline (48), de nombreuses études comparant l'efficacité de différentes méthodes de détection de la méticillino-résistance ont été réalisées au cours des dernières années (36, 82, 316).

Le tableau I présente la sensibilité des différentes méthodes non moléculaires de détection de la résistance à la méticilline comparées à la méthode de référence (recherche du gène *mecA*).

Tableau I : Sensibilité de différentes méthodes de détection de la résistance à la méticilline.

Etude	Nombre de souches de SARM	Techniques comparées	Sensibilité
Felten <i>et al</i> (2002)	83	<i>Diffusion (disques)</i> Oxacilline (OXA) 1 µg OXA 5 µg Céfoxitine (FOX) 30 µg Moxalactam (MOX)30 µg <i>Milieu liquide (Vitek 2)</i> <i>Milieu gélosé sélectif</i> (Mueller-Hinton + Nacl 2% + OXA 6µg/ml) <i>Détection de la PLP2a</i> (agglutination latex) <i>E-test OXA</i>	96,4% 95,2% 100% 100% 94% 94% 97,6% 91,6%
Cauwelier <i>et al.</i> (2004)	73	<i>Diffusion (disques)</i> OXA 1µg FOX 30 µg <i>Détection de la PLP2a</i> (agglutination latex) <i>Milieu gélosé sélectif</i> (Mueller-Hinton + 4% Nacl + 6µg/ml OXA)	91,7% (30°C) 99% (35°C) 100% 91,7%
Etude	Nombre de souches de SARM	Techniques comparées	Sensibilité

Velasco <i>et al.</i> (2005)	51	<i>Diffusion (disques)</i>	
		OXA 24h	94,1%
		OXA 48h	98,0%
		FOX 24h	100%
		FOX 48h	100%
		<i>Diffusion (E-tests)</i>	
		E-test OXA (24h)	94,1%
		E-test OXA (48h)	98,0%
		<i>Milieu gélosé sélectif</i>	
		Gélose + 6µg/mlOXA	96,0%
		Milieu ORSAB® (2µg/ml OXA)	100%
		<i>Détection PLP2a</i> (agglutination latex)	100%

Dans l'étude de Velasco *et al.* (316), l'utilisation de la méthode de diffusion en milieu gélosé avec des disques de céfoxitine à 30µg/ml est apparue comme la technique la plus performante (avec une valeur prédictive négative à 100% et une valeur prédictive positive à 98%). Felten *et al.* (82) ont montré que la détermination des CMI en milieu gélosé (E-test) avait une sensibilité particulièrement faible (73,1%) pour la détection des SARM de classe 1, souches hétérogènes ayant la plus faible proportion de bactéries résistantes.

2.3. La résistance aux glycopeptides.

Depuis 2005, les concentrations critiques recommandées pour les glycopeptides (vancomycine et téicoplanine) par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie sont égales à 4 et 8 mg/L (58).

2.3.1. Les différents types de souches non sensibles.

2.3.1.1. Les souches VRSA (*vancomycin-resistant S. aureus*).

Elles sont caractérisées par des CMI à la vancomycine > 16 mg/L. Cinq souches ayant acquis ce niveau de résistance ont été décrites aux Etats-Unis (51). Ces souches ont acquis l'opéron *vanA* d'entérocoques porté par des plasmides. Elles sont également résistantes à la téicoplanine.

2.3.1.2. Les souches de sensibilité diminuée.

Leur fréquence reste faible. Un seul cas de *S. aureus* intermédiaire à la vancomycine a été publié en France (246). La fréquence des souches sensibles à la vancomycine et intermédiaires ou résistantes à la téicoplanine était estimée à 2,2% en 2001 (255). Elles peuvent être responsables d'épidémies localisées (113, 262). Elles sont principalement isolées parmi les souches résistantes à la méticilline.

GISA (glycopeptide-intermediate *S. aureus*) et VISA (vancomycin-intermediate *S. aureus*). La première sensibilité diminuée de *S. aureus* pour les glycopeptides a été décrite pour la vancomycine (VISA, CMI = 8 mg/L) au Japon et aux Etats-Unis (132). Puis, des souches de sensibilité diminuée à la téicoplanine ont également été décrites (GISA). Hétéro-VISA.

Ces souches sont identifiées comme sensibles à la vancomycine (CMI de 2 à 4 mg/l) mais présentent des sous-populations de sensibilité diminuée (CMI de 6 à 8 mg/L) (130). Leur signification clinique et la nécessité de les identifier ne sont pas consensuelles. Cependant, elles pourraient constituer le principal réservoir des souches VISA/GISA.

Alors que la détermination des CMI permet d'identifier les souches GISA (contrairement à la diffusion en milieu gélosé et aux techniques automatisées qui ne sont pas appropriées),

l'identification des souches hétéro-GISA est plus difficile. En effet, l'inoculum utilisé pour la détermination des CMI (10^{-4}) est inférieur à la proportion de bactéries de sensibilité diminuée dans la population des souches hétéro-VISA (10^{-7} à 10^{-5}). Cependant, certains critères permettent de suspecter un hétéro-VISA. Par la méthode de diffusion, un diamètre d'inhibition < 17 mm pour la vancomycine ou la téicoplanine, ou un diamètre d'inhibition de la téicoplanine inférieur ou égal d'au moins 3 mm à celui de la vancomycine peuvent être évocateurs. Il en est de même avec un résultat rendu I ou R avec une méthode automatisée. La résistance conjointe à la méticilline et à la gentamicine peut également être un critère de suspicion. Enfin, des tests de criblage pour identifier les hétéro-VISA peuvent être utilisés. Parmi ceux-ci, le test préconisé par le CA-SFM (58) consiste à ensemencer 10 μ l d'une suspension équivalente à 2 McFarland sur une gélose Müller-Hinton additionnée de 5mg/l de téicoplanine. Après incubation pendant 24 à 48 heures à 37°C, le test est positif si l'on retrouve au moins 4 colonies. Le principe du E-test[®] modifié est voisin. Une gélose cœur-cerveau est ensemencée avec 200 μ l d'une suspension à 2 McFarland. Le test est positif si les CMI de la vancomycine et de la téicoplanine sont ≥ 8 mg/L ou si la CMI de la téicoplanine seule est ≥ 12 mg/L. Cependant, ces tests ne suffisent pas pour affirmer l'existence d'une sensibilité diminuée. Seule l'analyse de population, réservée à certains laboratoires, permet d'identifier de manière certaine ce type de souches (170).

2.3.2. Mécanisme de la résistance.

Les souches de phénotype VISA/GISA apparaissent comme des mutants accumulant différents facteurs impliqués dans la résistance aux glycopeptides (131). Les souches présentent une réorganisation complexe du métabolisme du peptidoglycane, probablement liée à des mutations dans des gènes de structure ou de régulation. Cette réorganisation est traduite par un épaississement de la paroi bactérienne. Les bactéries présentent en outre une activité autolytique accrue, relarguent des débris de peptidoglycane, produisent plus de précurseurs monomériques, ont moins de branchements dans leur peptidoglycane, une PLP4 inactive et de multiples altérations de leur paroi (170).

Les souches hétéro-VISA ont également une paroi épaissie.

Le mécanisme de résistance est complètement différent pour les souches VRSA. En effet, la résistance de ces dernières étant due à l'acquisition de l'opéron *vanA* d'entérocoques, elle s'exprime par la synthèse de précurseurs de faible affinité pour les glycopeptides et par l'élimination de précurseurs de haute affinité produits par la bactérie hôte.

3. LE TYPAGE.

3.1. Les méthodes phénotypiques.

Les méthodes les plus anciennes pour la différenciation des souches se basent sur les différences phénotypiques. La principale limite de ces méthodes est une mauvaise reproductibilité liée à la capacité qu'ont les bactéries à modifier, de manière imprévisible, l'expression des caractères phénotypiques étudiés. De plus, leur pouvoir discriminant est souvent assez faible.

Pour *S. aureus*, les méthodes phénotypiques utilisées sont principalement l'antibiogramme et la lysotypie.

3.1.1. La sensibilité aux antibiotiques.

C'est la méthode la plus simple puisqu'elle est utilisée en routine de bactériologie clinique. Cependant, son pouvoir discriminant est faible et la résistance aux antibiotiques a une forte variabilité déterminée par la présence ou l'absence de plasmides porteurs de gènes de résistance (23).

3.1.2. La lysotypie.

Le principe est basé sur la capacité des souches à être lysées par un panel de bactériophages sélectionnés. Cette méthode est complexe, peu standardisée, et difficile à mettre en place en dehors de laboratoires spécialisés.

3.2. Le typage moléculaire.

Ces méthodes sont applicables à la plupart des espèces bactériennes et leur pouvoir discriminant est généralement très élevé. De plus, l'utilisation de plus en plus fréquente de certaines d'entre elles en routine au laboratoire les rend incontournables pour l'étude de la dissémination des clones bactériens.

Pour le SARM, on distingue les méthodes utilisées pour l'investigation d'épidémies localisées et les méthodes employées pour la description des grands clones de SARM (fond génétique) dans les études concernant la dissémination sur une plus grande échelle.

3.2.1. L'investigation d'épidémies localisées.

3.2.2.1. L'électrophorèse en champ pulsé (ECP), méthode de référence.

L'ECP permet de comparer les souches de SARM en fonction de leur profil électrophorétique de macrorestriction, après digestion par l'enzyme *SmaI*. Cette enzyme reconnaissant des séquences rares comme sites de coupure de l'ADN, les fragments obtenus sont de grande taille. Pour que ces fragments migrent correctement, ils sont soumis à des champs électriques activés alternativement selon des angles différents et à intervalles de temps variables.

Le pouvoir discriminant de l'ECP pour *S. aureus* est très bon. Les critères de différenciation des souches de *S. aureus* par l'ECP ont été déterminés par Tenover (298). Lorsque les profils de deux souches sont identiques, les souches sont reliées. Lorsqu'ils diffèrent par 1 à 3 bandes (ce qui correspond à un seul événement génétique), elles sont probablement reliées, lorsqu'ils diffèrent par 4 à 6 bandes, elles sont possiblement reliées. Enfin, deux souches sont considérées comme non reliées si leurs profils diffèrent par plus de 6 bandes. Dans l'analyse d'une épidémie, s'étendant en général sur quelques semaines à quelques mois, l'ECP est tout à fait utilisable car les profils se modifient peu sur des périodes aussi courtes.

Cependant, malgré de nombreuses tentatives réalisées pour harmoniser et standardiser les protocoles d'ECP, les comparaisons inter-laboratoires restent difficiles (218, 311). De plus, cette technique ne permet pas toujours à elle seule d'affirmer avec certitude l'existence d'une transmission croisée, en raison d'une répartition assez oligoclonale des souches de SARM en France. C'est la combinaison de l'analyse des profils en ECP et de celle des résultats de l'épidémiologie clinique qui permet l'investigation complète de cas groupés, afin de montrer un lien entre des souches isolées dans un espace spatio-temporel étroit. Enfin, la faible reproductibilité inter-laboratoire de l'ECP rend difficile son utilisation exclusive pour des études d'épidémiologie globale (263).

3.2.1.2. Analyse des répétitions présentes dans la séquence codant pour la protéine A de *S. aureus* : le *spa*-typing.

Le *spa*-typing consiste en l'analyse de la composition de séquences répétées se situant au niveau de l'extrémité 3' du gène codant pour la protéine A de *S. aureus* (*spa*). Avec des résultats comparables à ceux de l'ECP, cette méthode présente un grand intérêt dans l'investigation d'épidémies locales. En raison de sa rapidité par rapport à l'ECP, cette technique est de plus en plus utilisée, en particulier par le Centre National de Référence de Lyon.

En effet, outre cette utilisation, le *spa*-typing constitue également un bon reflet des variations intervenant dans d'autres régions du chromosome bactérien, ce qui permet son utilisation dans des études d'épidémiologie plus globales, et comme une méthode rapide de rattachement de souches à des lignées phylogéniques.

Une étude récente a montré pour le *spa* typing une reproductibilité intra-et inter-laboratoires de 100% (3). L'analyse de ces répétitions par PCR permet d'attribuer à chaque souche un profil dont la définition et la nomenclature sont standardisées au niveau international (278, 282).

3.2.2. Les méthodes utilisées pour des études d'épidémiologie globale.

Elles ont permis d'identifier les principaux clones mondiaux de SARM (234).

3.2.2.1. MLST (*multilocus sequence typing*).

Cette technique, développée récemment (187), est basée sur le séquençage de 7 gènes de ménage. Un type de séquence (ST) ou profil allélique est attribué à chaque souche analysée. Tous les types de séquence ayant 5 des 7 gènes en commun sont regroupés dans un même complexe clonal. Un avantage majeur du MLST est sa capacité à comparer les résultats entre différents centres. Une banque de données est disponible sur internet. Cette technique, moins sensible aux variations du génome que l'ECP, permet de faire de la macro-épidémiologie ainsi que des comparaisons entre laboratoires. Le MLST est plutôt adapté à l'étude de la phylogénie des SARM.

3.2.2.2. Caractérisation du *SCCmec*.

Le typage par PCR de la cassette *SCCmec* contenant le gène de résistance *mecA* à la pénicilline est de plus en plus souvent réalisé dans des études épidémiologiques localisées (220) ou plus globales (233, 313). Le complexe des gènes *mec* se situe sur un élément génétique mobile qui s'intègre sur le chromosome à un site unique situé près de l'origine de la réplication et du gène de résistance à la novobiocine. Il est associé à un complexe de deux gènes de recombinases de la famille des intégrases-résolvases appelées *ccrA* et *ccrB* pour les *SCCmec* de types I à IV (131). Dans le *SCCmec* de type V, le gène *mec* est associé au seul gène de recombinase *crrC* (144). Il existe donc 5 grands types de cassettes différenciées en fonction de la classe du complexe du gène *mecA* (A, B ou C) et du type de recombinase (*ccrA1-ccrB1*, *ccrA2-ccrB2*, *ccrA3-ccrB3*, *ccrC*). Trois d'entre eux (I, II, III) sont typiquement retrouvés dans les souches d'origine hospitalière. Leurs tailles respectives sont de 34, 52 et 67 kb. Les souches communautaires possèdent un *SCCmec* de type IV ou V de plus petite taille (entre 21 et 24 kb). Le *SCCmec* de type IV possède 4 variants : IVa, IVb, IVc, IVd.

La caractérisation du *SCCmec* est classique dans les études sur les SARM communautaires. Une étude récente (213) conduite dans les services d'urgences de 11 hôpitaux aux Etats-Unis a montré une prévalence des SARM de 59% dans les plaies infectées à *S. aureus*. Le *SCCmec* de type IV a été retrouvé dans 98% des isolats de SARM. La recherche du gène codant pour la LPV est souvent réalisée en parallèle.

3.2.2.3. Analyse de régions répétées de tailles variables dans la séquence de certains gènes : VNTR (variable number of tandem repeat).

Récemment, le séquençage complet de plusieurs génomes de *S. aureus* a permis le développement de nouvelles méthodes d'analyse moléculaire. Le VNTR est basé sur la présence de régions répétées de tailles variables dans la séquence de certains gènes. Le nombre d'unités répétées du même locus varie souvent d'une souche à l'autre. Cette variation de taille peut être évaluée dans une réaction de PCR utilisant des amorces reconnaissant des régions constantes bordant ces unités répétées. Cette technique a été utilisée avec succès dans l'étude moléculaire des SARM (86, 119, 267).

3.2.2.3. Caractérisation du type d'allèle agr

Cette technique est utilisée par le Centre National de Référence des staphylocoques pour étudier les grands clones pandémiques. Il existe 4 types d'allèles *agr* qui reflètent le fond génétique de chaque souche analysée (263).

4. EPIDÉMIOLOGIE HOSPITALIÈRE DES SARM.

La plupart des transmissions des SARM interviennent par l'intermédiaire des mains du personnel, lors de soins. C'est donc en milieu hospitalier que les risques de transmission sont les plus importants. Les différentes voies de dissémination seront développées ci-dessous dans la partie traitant des moyens pouvant être employés pour leur maîtrise. Nous nous limiterons ici à présenter certaines données chiffrées montrant l'importance du problème dans le monde.

Le développement des transports aériens et les transferts de patients entre hôpitaux ont une grande part dans la diffusion internationale des SARM. Cependant, il existe une hétérogénéité importante entre les différents pays ou régions. Dès 1994, Voss *et al.* (318) ont montré que la prévalence du SARM dans l'espèce variait en Europe de moins de 1% (pays scandinaves) à plus de 30% en France, Italie, Espagne. En 1996, une étude réalisée dans 21 pays de différents continents (339) a confirmé des proportions de SARM inférieures à 1% dans le Nord de l'Europe et l'existence de proportions variant de 28 à 63% en Europe méridionale et en Afrique du Sud. Les Etats-Unis, l'Australie, la Nouvelle Zélande et l'Europe centrale avaient des indicateurs intermédiaires (de 6 à 22%). Entre 1999 et 2002, l'European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) avait déjà rapporté des prévalences supérieures à 40% dans plusieurs pays : Italie (40,9%), Irlande (41,2%), Royaume-Uni (41,5%), et Grèce (44,4%) (303). D'après les données de l'EARSS en 2004, certains pays jusqu'ici peu touchés comme la Finlande, le Danemark et les Pays-Bas voient leurs prévalences franchir le seuil de 1% (3% pour la Finlande) (78). Les derniers résultats de la surveillance des SARM dans les services de réanimation des Etats-Unis montrent une augmentation continue de cette proportion de moins de 40% en 1995 à plus de 60% en 2004 (222).

En France, les enquêtes nationales de prévalence des infections nosocomiales ont montré des prévalences de SARM dans l'espèce de 58,8% et 64,2% respectivement (37, 260). Les données de surveillance nationale du Réseau d'Alerte, d'Investigation, de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN) permettent d'obtenir un indicateur plus précis, l'incidence des SARM pour 1000 jours d'hospitalisation. En 2003, cette incidence était de 0,85 en court séjour, 2,34 en réanimation, 0,40 en Soins de Suite et Réadaptation (SSR) et Soins de Longue Durée (SLD), pour une incidence globale de 0,68 (38). Ces résultats permettent d'affirmer que tous les types d'établissements sont concernés par les SARM.

5. EMERGENCE, ACQUISITION, ET CARACTÉRISTIQUES DES SARM EN MILIEU COMMUNAUTAIRE.

5.1. Le problème de la définition des souches d'origine communautaire.

L'une des principales difficultés de l'étude des souches communautaires de SARM est l'absence de définition consensuelle de ce caractère communautaire.

Une infection survenant chez un patient hospitalisé est considérée comme nosocomiale si elle n'était pas en incubation au moment de son admission (92). La règle générale selon laquelle une infection bactérienne est acquise à l'hôpital lorsqu'elle est isolée d'un prélèvement réalisé plus de 48 ou 72 heures après l'admission d'un patient ne peut pas être appliquée aux SARM. En effet, le SARM représente plus souvent un problème de portage ou de colonisation que d'infection (la notion de phase d'incubation de l'infection ne s'applique donc généralement pas). De plus, la durée de portage de ces bactéries par les patients est souvent prolongée (198, 271). La plupart des patients colonisés restant totalement asymptomatiques, l'acquisition d'un SARM, qu'elle intervienne en milieu hospitalier ou en milieu communautaire, reste la plupart du temps non détectée, sauf en cas d'infection. Etant donné la durée de la persistance d'une colonisation à SARM, une infection ou une colonisation peuvent être diagnostiquées dans un lieu différent de celui de l'acquisition du micro-organisme. C'est pourquoi en l'absence de données complémentaires, le véritable lieu de l'acquisition du SARM reste inconnu dans la plupart des cas. Ainsi, le terme de SARM communautaire est souvent employé lorsque le lieu et la date de la mise en évidence d'un SARM ne correspondent pas à une acquisition nosocomiale pendant l'hospitalisation en cours, plutôt qu'il ne représente une véritable acquisition communautaire.

Au cours des 10 dernières années, de nombreux auteurs ont tenté d'étudier les SARM communautaires à partir de données hospitalières. Plusieurs définitions des SARM communautaires ont été utilisées, prenant en considération le délai entre l'admission et l'isolement du SARM (4, 75, 88, 99, 104, 114, 127, 152, 169, 186, 214, 230, 272, 287, 324), et parfois en tenant compte de l'existence de facteurs de risques liés à des hospitalisations antérieures (269). Lescure *et al.* ont choisi d'étudier le portage de SARM parmi une population de consultants externes à l'hôpital (173). Cependant, les définitions les plus souvent retrouvées utilisent un délai de 48 heures en tenant compte ou non d'autres facteurs dont les principaux sont une ou plusieurs hospitalisations récentes ou un portage connu de SARM. Avec la prise en compte des antécédents des patients, doit-on considérer qu'un SARM n'est communautaire qu'en l'absence de toute hospitalisation antérieure ou bien qu'il faut fixer un délai entre l'hospitalisation la plus récente et l'hospitalisation actuelle. Dans ce dernier cas, le délai est obligatoirement choisi de manière arbitraire, en essayant de trouver un compromis entre un délai trop court par rapport à la durée moyenne de portage et un délai trop long augmentant l'incertitude sur la fiabilité des données recueillies.

5.2. SARM isolés à l'admission et activité de soins.

Une étude menée dans la ville de London (Canada) a souligné l'importance de l'existence d'antécédents d'hospitalisation comme facteur de risque de colonisation à SARM lors de l'admission (324). En effet, la proportion de patients porteurs n'ayant pas été en contact avec un établissement de soins était très faible et diminuait lorsque ces antécédents étaient recherchés plus loin dans le passé. Ainsi, seulement 9,4% des patients porteurs n'avaient pas été hospitalisés dans le mois précédent, 3,3% dans les 3 mois, 3,0% dans les 6 mois, et 1,8% en considérant toute l'année précédente. De plus, le typage moléculaire montrait que les souches des patients n'ayant eu aucun contact avec un milieu de soins dans l'année précédente appartenaient au même clone que les autres.

Taconelli *et al.* (290) ont recherché l'origine communautaire des SARM responsables de bactériémies diagnostiquées chez des patients au cours des 24 premières heures

d'hospitalisation dans un hôpital de Boston. La définition retenue pour l'origine communautaire comprenait l'absence d'antécédents d'hospitalisation ou de résidence dans des établissements de long séjour, mais également l'absence d'antécédents récents de soins à domicile. Sur les 130 bactériémies à SARM diagnostiquées au cours des 24 premières heures, aucune n'a été considérée comme d'origine véritablement communautaire. Les auteurs en ont conclu que l'exposition récente à des soins, qu'ils soient hospitaliers ou extra-hospitaliers, restait le facteur de risque principal d'infection à SARM à l'admission à l'hôpital. Cependant, les soins en ville étant prodigués à l'extérieur de l'hôpital, il peut être objecté que les SARM acquis lors de ces soins pourraient être considérés comme d'origine communautaire. De plus, l'augmentation significative de la fréquence des bactériémies à SARM mise en évidence au cours de l'étude (0,3 / 1000 admissions en 1998 et 1,3 / 1000 admissions en 2002) pourrait s'expliquer par l'augmentation du nombre de patients porteurs de souches hospitalières et exposées aux soins en dehors de toute institution.

Une autre étude ayant comparé les caractéristiques des patients atteints de bactériémies à SARM ou à SASM a également montré que la principale différence résidait dans les antécédents de résidence en long séjour ou d'hospitalisations répétées en court séjour (150).

Tous les patients pour lesquels au moins un SARM a été isolé au cours des 72 premières heures de leur hospitalisation dans un hôpital universitaire de Chicago pendant une période de 20 mois ont été inclus dans une étude rétrospective ayant pour objectif d'identifier et de mesurer la prévalence des vrais SARM communautaires (289). La définition retenue pour l'origine communautaire était l'absence de contact avec toute structure de soins pendant les 2 années précédentes. Sur les 1071 SARM isolés pendant la période de l'étude, 2 seulement ont été identifiés comme étant d'origine réellement communautaire.

5.3. *Epidémiologie de la transmission extra-hospitalière des SARM.*

5.3.1. Une augmentation de la fréquence d'isolement des SARM à l'admission.

Si comme dans l'étude de Taconelli *et al.* (290), l'augmentation de la fréquence d'isolement des SARM à l'admission peut être rapportée à une plus grande fréquence de portage de souches d'origine hospitalière en dehors des établissements de soins, plusieurs études récentes ont également montré une augmentation de la fréquence de véritables SARM communautaires. Ces études ont principalement été réalisées en milieu pédiatrique.

La survenue de 4 infections fatales à SARM dans le Dakota du nord et le Minnesota à la fin des années 1990 chez des enfants ne présentant pas d'antériorité ou de facteur de risque a entraîné une prise de conscience de l'importance du problème des SARM d'origine communautaire aux Etats-Unis (42).

Dans un hôpital pédiatrique du sud du Texas, 7 SARM ont été isolés chez des enfants dans les 48 premières heures d'admission entre 1990 et 1996 contre 53 cas de 1997 à 2000, avec 35 cas dans la seule année 2000. Dans la plupart des cas (88%), aucun facteur de risque connu de colonisation ou d'infection à SARM n'a été retrouvé chez ces enfants. De plus, les souches isolées chez ces enfants ne présentant pas de facteurs de risque avaient des profils de résistance aux antibiotiques différents de ceux des souches nosocomiales isolées pendant la même période (83).

Toujours au Texas (Houston), une étude rétrospective (192) conduite entre février 2000 et décembre 2002 a montré la survenue d'infections musculo-squelettiques à SARM communautaires chez 31 enfants. Pendant la même période, le même type d'infection à *S. aureus* sensibles à la méticilline n'avait été diagnostiqué que chez 28 patients. L'infection a évolué en ostéomyélite chronique pour deux des enfants infectés à SARM. La définition retenue pour l'origine communautaire ne prenait en compte que le délai entre l'admission et le diagnostic (< 72h) et pas les éventuels facteurs de risque de portage de SARM.

Cependant, le fait que ces infections soient survenues chez des enfants limite le risque d'acquisition nosocomiale antérieure.

Entre janvier 2000 et juin 2002, 289 enfants présentant une infection à SARM ont été identifiés lors de leur hospitalisation dans un hôpital de Memphis (33). Parmi eux, 151 ont été considérés comme d'origine communautaire (en tenant compte de différents critères comme les hospitalisations récentes, les interventions en chirurgie ambulatoires et d'autres facteurs de risque connus de SARM) et 138 comme liés aux soins. La proportion de SARM communautaires parmi l'ensemble des SARM isolés a augmenté de 36% pendant les 18 premiers mois à 63% pendant les 12 derniers ($p < 0,001$). Il est intéressant de signaler que les profils en champs pulsés des SARM communautaires isolés dans l'étude étaient plus proches de ceux qui ont été retrouvés chez les détenus des prisons de l'Etat du Tennessee pendant la même période que de ceux des SARM nosocomiaux isolés chez les enfants hospitalisés pendant la même période.

Une étude rétrospective menée entre 1992 et 1996 dans un hôpital militaire d'Honolulu a montré que 10 des 14 patients hospitalisés pour une infection à SARM n'avaient pas d'antécédents d'hospitalisation ou d'autre facteur de risque connu de colonisation à SARM (102).

5.3.2. Le cas de la dissémination dans les communautés rurales.

De nombreux cas groupés d'infections à SARM communautaires ont été décrits dans des communautés rurales de plusieurs continents.

En Australie, les premières observations ont été décrites chez les aborigènes du nord-ouest du pays. Les souches responsables ont ensuite diffusé jusque dans le sud, entraînant la survenue d'infections communautaires et nosocomiales (228). Les prévalences du portage de SARM dans les deux communautés étudiées étaient de 42% et 24%. Plus récemment, au milieu des années 1990, des infections communautaires à SARM ont été diagnostiquées à Auckland (Nouvelle Zélande). Elles ont principalement été diagnostiquées dans la population polynésienne (206, 264). A la fin des années 1990, des infections de ce type ont été mises en évidence dans l'est de l'Australie (56, 227). La plupart des souches de SARM communautaires survenaient chez des patients ne présentant aucun facteur de risque classique de colonisation à SARM, là encore dans la population polynésienne (227). Un typage de ces souches par électrophorèse en champ pulsé a montré qu'elles étaient presque toutes reliées sur le plan épidémiologique. Selon Maguire *et al.* (185), le surpeuplement des logements, les problèmes d'hygiène de base, la fréquence des surinfections des plaies et lésions cutanées, et l'utilisation d'antibiothérapies à large spectre pourraient participer à la diffusion des SARM dans ces communautés rurales.

Plusieurs études nord-américaines ont également rapporté des épidémies dans des communautés indiennes. Dans une communauté rurale indienne du Nouveau-Mexique, 74% des 62 infections à SARM mises en évidence en 1997 ont été définies comme d'origine communautaire. La grande majorité (89%) de ces souches communautaires étaient génétiquement reliées et différentes des souches nosocomiales isolées habituellement dans la région (110). Une épidémie d'infections cutanées à SARM a été décrite dans une communauté rurale de 700 personnes en Alaska (14). Les 34 patients infectés ont été comparés à 94 témoins non infectés. La plupart de ces cas n'avaient eu aucun contact avec un établissement de santé au cours de l'année précédant le diagnostic d'infection. Les cas étaient 10 fois plus souvent porteurs au niveau nasal et avaient plus souvent un membre de leurs familles colonisé que les témoins (44% vs. 18%). La recherche de facteurs de risque d'infection à SARM a montré que les cas avaient reçu plus souvent au moins un traitement antibiotique et utilisé plus souvent des saunas contaminés par le SARM que les témoins. Dans l'Etat du Wisconsin, le SARM responsable d'une épidémie ayant concerné une communauté indienne en 1992, a par la suite diffusé dans 24 autres communautés rurales, entraînant principalement des infections cutanées (288). Dans une étude récente réalisée au Canada dans les Provinces du Manitoba et du Saskatchewan, Wylie *et al.* (332) ont confirmé que ces SARM communautaires pouvaient disséminer dans des communautés

éloignées de plusieurs centaines de kilomètres. Dans cette étude, plusieurs clones responsables ont été mis en évidence. La répartition géographique des deux principaux types de SARM identifiés en champ pulsé a varié fortement entre 2001 et 2004.

Cependant, ces fortes fréquences d'infections/colonisations à SARM ne concernent pas toutes les communautés rurales. L'augmentation des cas d'isolement de SARM dans une communauté indienne de l'état de Washington a conduit les services sanitaires à mesurer la prévalence du portage de SARM dans cette communauté (172). Celle-ci était de 1,1%, soit 5 cas seulement. Les caractéristiques associées significativement au portage étaient un traitement antibiotique dans les 12 mois précédents et la promiscuité au domicile (plus de 7 personnes). Selon les auteurs, cette faible prévalence pourrait s'expliquer en partie par la détermination au hasard de l'échantillon de sujets à dépister au sein d'une communauté assez importante, ce qui n'a pas été toujours le cas dans d'autres études.

5.3.3. Le cas des situations favorisant les contacts physiques inter-humains (promiscuité, exercices physiques, jeux).

5.3.3.1. *Le milieu carcéral.*

Les prisons présentent des caractéristiques (taux d'occupation supérieur à 100%, priorité donnée à la sécurité plutôt qu'à la prévention des infections) favorisant la dissémination des maladies infectieuses par transmission directe.

Devant la survenue de plusieurs cas de surinfections de plaies cutanées à SARM dans une maison d'arrêt de Géorgie (331), des mesures de prévention comprenant un dépistage chez les patients porteurs de plaies cutanées, un renforcement de l'hygiène personnelle et des soins des plaies ont été mises en place et ont permis d'éradiquer l'épidémie. Une étude cas-témoins a permis d'identifier deux facteurs de risque : les détenus chargés du ménage et de la mise en ordre des dortoirs (odds ratio = 9,8) et une durée de séjour en cours > 36 jours (OR=6,9). Le fait d'être en charge de l'entretien des dortoirs était associé à de nombreux contacts avec la literie des autres détenus et à une fréquence de changement de tenue seulement hebdomadaire.

Ces cas groupés d'infections à SARM ont également été rapportés dans une prison d'état du Mississippi (43). L'investigation qui a été conduite a montré l'existence de pratiques à hauts risques. Par exemple, 58% des détenus perçaient leurs furoncles eux-mêmes ou perçaient ceux d'autres détenus et que 89% d'entre eux partageaient des objets personnels.

5.3.3.2. *L'armée.*

Plusieurs études très récentes ont rapporté des épidémies de SARM dans des structures militaires aux Etats-Unis.

Dans un centre d'entraînement militaire de 812 stagiaires, la prévalence du portage nasal de SARM à l'entrée a été évaluée à 3% (74). Ce portage n'était associé ni à une hospitalisation dans l'année précédente, ni au fait de vivre sous le même toit qu'un professionnel de santé ou une personne admise dans un hôpital au cours de l'année précédente. En revanche, une antibiothérapie dans les 6 derniers mois a été identifiée comme un facteur de risque de portage ($p=0,03$). Parmi ces porteurs à l'entrée dans le centre, 38% ont développé une infection cutanée ou des tissus mous au cours de leur stage, alors que seulement 3% des porteurs de *S. aureus* sensibles ont contracté une infection clinique à SARM. L'analyse en champ pulsé des SARM a montré 8 profils différents. Cependant, plus de la moitié des souches présentaient le même profil.

Une augmentation des cas d'infections de la peau ou des tissus mous a été identifiée dans un autre camp d'entraînement : 47 entre octobre 2000 et juillet 2002, et 235 de juillet à décembre 2002 (338). Pour les personnes infectées dont le dossier a été étudié, aucun antécédent d'hospitalisation récente n'a été trouvée. Il est apparu que l'intensité de la transmission a augmenté avec la durée et l'intensité de l'entraînement. Les auteurs ont retenus l'hygiène défectueuse de certaines recrues et certaines pratiques comme le partage des mouchoirs comme des causes possibles de la dissémination des souches par transmission directe. La survenue de cas dans l'ensemble de ce camp de grande taille est

en faveur de sources multiples. Là encore, la mise en place de mesures préventives (encouragement à l'hygiène des mains, distribution de flacons de solutions hydro-alcooliques, utilisation de savons antiseptiques) ont permis de diminuer la fréquence de survenue de nouveaux cas après décembre 2002.

Ces phénomènes épidémiques ne concernent pas seulement les camps d'entraînement. En effet, une épidémie d'infections cutanées à SARM a été décrite parmi les marins d'un navire de guerre de la marine américaine (164). Comme le soulignent les auteurs, ce type d'épidémies à germes résistants pourrait avoir des conséquences sur la disponibilité d'une unité militaire appelée à intervenir en urgence.

5.3.3.3. Les collectivités d'enfants.

Dans une étude récente menée dans 7 collectivités d'enfants au Japon, Hisata *et al.* (134) ont montré une prévalence de 4,3%, avec des souches distinctes de celles habituellement isolées dans les hôpitaux. La prévalence importante du portage nasal de staphylocoques à coagulase négative résistant à la méticilline parmi ces enfants pourrait suggérer que ces bactéries puissent servir de réservoir pour le déterminant SCC*mec*, avec un risque de transmission à des souches de *S. aureus* pouvant disséminer en milieu communautaire.

5.3.3.4. Les rencontres sportives.

A la fin des années 1990, la transmission de SARM au cours d'activités sportives caractérisées par des contacts physiques importants (rugby, lutte) a été clairement démontrée (176, 284).

Entre 2000 et 2003, plusieurs rapports ont présentés des épidémies de furoncles et d'abcès à SARM dans des clubs de football américain (18, 44, 158, 224), mais également au cours d'activités sportives où les contacts physiques directs sont beaucoup moins importants ou absents : escrime (44), althérophilie, volleyball (54). Ces épidémies sont survenues dans plusieurs Etats différents localisés dans des régions éloignées entre elles (Pennsylvanie, Indiana, Californie...). Dans la grande majorité des cas, les sujets concernés ne présentaient pas de facteurs de risque classiques de portage de SARM. Dans le cas du football américain, il a été montré que les joueurs occupant les postes où les contacts étaient les plus fréquents sur les terrains (cornerback, wide receivers, linebacker, linebacker) étaient plus souvent concernées par ces infections (18, 158). Pour l'escrime, l'origine la plus probable de la transmission serait l'utilisation collective des tenues spéciales, des masques et des dispositifs permettant l'émission d'un signal sonore et lumineux pour chaque assaut gagnant. De plus, le club où les cas ont été identifiés ne disposait pas de douche (44). Dans tous les cas, la présence de coupures, plaies ou abrasions cutanées était fortement liée à la survenue d'une infection. Les terrains synthétiques utilisés pour le football américain favorisent ces abrasions et brûlures cutanées. L'utilisation collective des mêmes pains de savons a également été impliquée dans la transmission. D'après l'étude de Nguyen *et al.* (224) réalisée dans un club professionnel de football américain (Saint-Louis), la possession d'un vestiaire à proximité immédiate de celui d'un sujet infecté a été associé significativement au portage asymptomatique de SARM. Dans certaines investigations, un portage nasal a également été identifié dans l'encadrement du club (158). Enfin, certaines pratiques comme le rasage corporel ont été identifiées comme étant à risque (18).

Dans la plupart de ces études, les SARM identifiés appartenaient au clone USA300, retrouvé dans d'autres situations de transmissions communautaires aux Etats-Unis, et producteur de la leucocidine de Panton-Valentine (LPV).

5.3.4. Transmission au domicile des patients porteurs.

Calfee *et al.* (34) ont étudié la transmission de SARM par les patients porteurs lors de leur retour au domicile après une hospitalisation. Parmi les personnes au contact de ces patients porteurs qui ont été incluses dans l'étude, près de 15% ont acquis un SARM. Ceci peut avoir pour conséquence un entretien de la colonisation des différentes personnes vivant sous le même toit par transmission réciproque (effet « ping-pong »). De plus, ce phénomène peut

aboutir à de faux échecs ou de fausses rechutes à la suite d'un traitement d'éradication du portage (mupirocine intra nasale et/ou bains antiseptiques).

Ainsi, la transmission des SARM au domicile des patients ayant acquis cette bactérie en milieu hospitalier peut aboutir à la contamination de personnes n'ayant aucun facteur de risque classique de portage (en particulier aucun contact avec des établissements de soins).

5.3.5. Prévalence dans la population générale.

L'augmentation des cas de portage de SARM chez des patients sans facteurs de risques connus ni d'antécédents d'hospitalisation pourrait laisser supposer une augmentation de la prévalence dans la population générale. Pour répondre à cette question, des enquêtes de prévalence du portage de SARM dans la population générale ont été réalisées dans trois grandes villes du Royaume-Uni (2, 112, 194). Leurs résultats ont été homogènes, montrant une faible prévalence (tableau II), alors que la prévalence du SARM était élevée dans les hôpitaux de ces villes. Ainsi, le dépistage systématique des porteurs de SARM en ville ne semble pas utile (194). Ces résultats sont concordants avec ceux de la méta-analyse réalisée par Salgado *et al.* (269) qui indiquent qu'en l'absence de risques liés aux soins, la prévalence du SARM en milieu communautaire reste faible.

Tableau II

Caractéristiques des études	Londres (Maudsley et al.)	Nottingham (Grundmann et al.)	Birmingham (Abudu et al.)
Population étudiée	258 patients âgés vivant à leur domicile	962 patients âgés	280 patients d'âge variable
Proportion de patients admis récemment à l'hôpital	17%	16%	13%
Proportion de patients ayant reçu une antibiothérapie récente	36% (dans les 12 mois précédents)	22% (dans les 6 mois précédents)	10% (dans le mois précédent)
Prévalence	0,8%	0,8%	1,5%
Caractéristiques associées au portage	Antécédent de portage de SARM	Diabète, hospitalisation récente	Aucune

5.4. Caractéristiques des vrais SARM communautaires ("natifs de la communauté").

5.4.1. Caractéristiques génomiques.

Le séquençage d'une souche de SARM communautaire par Baba *et al.* (12) a montré l'existence d'un nouveau variant du locus de la résistance à la méticilline, le SCC*mec* IVa, et la présence des gènes codant pour la LPV. Le locus correspondant à la LPV est porté par un bactériophage et est présent dans un faible pourcentage des souches isolées en France (71).

En France, les infections à SARM communautaire sont souvent dues à un clone unique produisant la LPV et présentant l'allèle *agr3* (71). L'analyse par électrophorèse en champ pulsé de 16 souches productrices de LPV et portant la cassette SCC*mec* IV isolées sur 3 ans au CHU Kremlin Bicêtre a montré qu'elles appartenaient à ce clone (220). Cependant, elles présentaient 7 profils différents (sous-types). En revanche, l'analyse d'un échantillon de souches communautaires isolées aux Etats-Unis et en Australie a confirmé la présence de la

cassette SCCmec IV pour la plupart d'entre elles, mais a montré qu'elles provenaient de 5 complexes clonaux dont deux étaient prédominants (233). Ceci n'est pas en faveur de l'existence d'un clone unique qui aurait disséminé dans le monde entier, mais plutôt de l'émergence de souches provenant de fonds génétiques différents.

L'étude réalisée par Vandenesch *et al.* (312) sur des souches isolées en Europe (France et Suisse), aux Etats-Unis, en Océanie et en Australie a montré que toutes portaient la cassette SCCmec IV et les gènes de la LPV, alors que la répartition des autres toxines (hémolysines, entérotoxines) était plus spécifique de la provenance géographique des souches. Ces résultats suggèrent que la LPV et le SCCmec IV pourraient conférer un avantage sélectif pour les SARM communautaires. Enfin, les mêmes auteurs ont montré qu'à l'intérieur d'un même continent, l'origine génétique des SARM communautaires ne correspondait pas avec celle des SARM hospitaliers. Ceci permet de penser que les SARM communautaires n'auraient pas émergé à partir des SARM hospitaliers locaux. Le clone communautaire majoritaire en Europe présente l'allèle *agr* de type 3 et le "sequence type" 80 en MLST.

5.4.2. Pouvoir pathogène

Les principales pathologies associées aux SARM communautaires typiques produisant la LPV sont les infections de la peau et des tissus mous et les pneumonies nécrosantes hémorragiques (plus rares).

L'analyse de 172 souches envoyées au Centre National de Référence des toxémies à staphylocoques à Lyon entre 1985 et 1998 a permis d'identifier les gènes de la LPV dans 93% des souches responsables de furonculoses et 85% des souches responsables de pneumonies sévères hémorragiques et nécrosantes. En revanche, ces gènes n'ont pas été identifiés chez les souches responsables d'autres types d'infections comme les endocardites, les médiastinites, les pneumopathies nosocomiales, les infections urinaires ou les entérocolites.

La mortalité associée aux pneumopathies hémorragiques et nécrosantes est habituellement supérieure à 50% (27, 71, 141). Francis *et al.* (85) ont rapporté récemment quatre cas de pneumopathies communautaires nécrosantes à SARM. Pour ces quatre patients, un syndrome grippal ou pseudo-grippal avait précédé la survenue de l'infection (un diagnostic de grippe a été posé dans deux cas). Le tableau clinique présentait une fièvre élevée, une leucopénie, une détresse respiratoire et un tableau de choc septique. Alors que ces patients n'avaient pas été en contact auparavant, les souches responsables présentaient toutes un profil électrophorétique en champ pulsé identique, de type USA-300. Ce pulsotype a été identifié pour les SARM responsables de plusieurs épidémies d'infections de la peau et des tissus mous dans des prisons, des clubs sportifs et des crèches (195).

5.4.3. Profils de résistance aux antibiotiques

De nombreuses études ont montré que les SARM communautaires présentaient un profil de résistance beaucoup moins large que les souches nosocomiales (1, 142, 221, 276). Ce type de profil peut s'expliquer par la présence de la cassette SCCmec IV, qui au contraire des cassettes SCCmec I, II et III, de plus grande taille et identifiées dans la plupart des souches nosocomiales, ne contient pas les gènes conférant un caractère de résistance aux autres classes d'antibiotiques (183, 233).

Cependant, en France, les SARM communautaires ont un profil de résistance un peu plus large qui touche la kanamycine, la tétracycline et l'acide fusidique (312).

5.4.4. Tendances actuelles des SARM communautaires.

5.4.4.1. Evolutions épidémiologiques.

Alors que les premiers SARM producteurs de la LPV et porteurs du SCCmec IV étaient strictement communautaires, ces souches ont été décrites comme responsables d'épidémies hospitalières (229, 268). L'introduction et le risque de diffusion des souches communautaires en milieu hospitalier constituent un problème important en raison de leur pouvoir pathogène élevé. Ces risques sont d'autant plus importants qu'une étude récente (129) a identifié un portage nasal de SARM communautaires chez des patients lors de leur admission à l'hôpital.

Un autre signe d'évolution est le nombre important de sous-types identifiés par Naas *et al.* (220) par électrophorèse en champ pulsé. De plus, ces auteurs ont également identifié 2 souches provenant d'un autre hôpital parisien et appartenant à un autre clone peut être relié à celui qui est retrouvé habituellement aux Etats-Unis (312).

5.4.4.2. Acquisition de résistance supplémentaires.

Le profil de résistance assez étroit décrit en France pour les souches communautaires (bêta-lactamines, acide fusidique, kanamycine, tétracycline) pourrait s'élargir prochainement. Naas *et al.* (220) ont en effet mis en évidence des SARM communautaires résistants à l'érythromycine.

L'association d'une évolution vers des souches à forte potentialité pathogène plus résistantes et pouvant diffuser en milieu hospitalier est donc particulièrement préoccupante.

DEUXIÈME PARTIE

MAÎTRISE DE LA DIFFUSION DES SARM.

Certains auteurs ont pu suggérer que le problème du SARM à l'état endémique ne nécessitait pas de mesure de prévention particulière (294) et d'autres considèrent que la maîtrise de la diffusion des SARM peut poser plus de problèmes qu'en résoudre (15). De même, les mesures de prévention de la transmission du SARM ayant des conséquences économiques importantes pour les hôpitaux, la nécessité de les maintenir en continu a été remise en question (254). Malgré ces réticences, la plupart des spécialistes reconnaissent qu'il est nécessaire de mettre en place une politique de lutte contre la diffusion des SARM (128). Les différentes recommandations internationales sont d'ailleurs unanimes sur les grandes lignes de cette politique (31, 204, 219).

1. LES DIFFÉRENTES MESURES HABITUELLEMENT RETROUVÉES DANS LES PROGRAMMES DE PRÉVENTION.

1.1. Prévention de la sélection des SARM par l'utilisation d'une politique raisonnée de l'antibiothérapie.

1.1.1. Absence de conformité dans l'utilisation des antibiotiques.

1.1.1.1. En antibiothérapie curative.

Il est aujourd'hui bien établi qu'une large proportion des traitements antibiotiques administrés à l'hôpital est soit inutile, soit inappropriée (90). Ceci a été montré en pédiatrie (171) mais c'est principalement dans les établissements de long séjour où les antibiotiques représentent environ 40% de l'ensemble des médicaments administrés par voie générale (325), que le phénomène a particulièrement été bien étudié. Il a été montré que la probabilité pour un résident de recevoir au moins un traitement antibiotique en un an était de 50 à 70% (323). De plus, d'après certains auteurs, 25 à 75% des antibiotiques administrés par voie générale seraient prescrits de manière inappropriée (156, 212, 239). L'exemple des fluoroquinolones en long séjour illustre bien ce problème. Une étude menée dans une maison de retraite médicalisée a montré que leur prescription n'était appropriée que dans 25% des cas (239). De plus, lorsque la prescription était appropriée, la durée du traitement ou la posologie ne l'était pas dans la plupart des cas. D'après une étude récente (123) réalisée aux Etats-Unis dans un hôpital universitaire, 30% des journées de traitement antibiotique administrés chez 129 patients étaient inutiles. Les principales raisons identifiées étaient des durées trop longues de traitements, des indications non bactériennes ou non infectieuses, et le traitement de simples colonisations.

1.1.1.2. En antibioprophylaxie.

Plusieurs études ont également identifié des pratiques non-conformes en antibioprophylaxie chirurgicale (103, 291, 310). L'une des principales causes de non-conformité est la prolongation de l'administration des antibiotiques au-delà de 48 heures (73). Or, l'antibioprophylaxie prolongée représente un risque de sélection de bactéries résistantes. Une étude récente (251) réalisée en France sur la conformité cumulée de

l'antibioprophylaxie des prothèses totales de hanche en première intention évaluée sur 5 critères (administration d'un antibiotique, approprié, posologie, délai entre l'administration et l'incision, durée totale de l'antibioprophylaxie) était de 66,9%. De plus, cette conformité chutait à 29,4% pour les patients allergiques aux bêta-lactamines.

1.1.2. Association entre consommation des antibiotiques et émergence des SARM.

Il existe des preuves indirectes de l'existence de relations entre l'utilisation des antibiotiques et l'émergence de la résistance aux antibiotiques dans les hôpitaux. D'après McGowan (196), ces preuves peuvent être classées en 4 catégories : existence d'associations entre consommation et résistance, existence de relations dose-effet, existence de variations concomitantes, existence d'une explication biologique à ce phénomène (phénomène de sélection).

L'étude de la corrélation entre l'utilisation des antibiotiques et l'augmentation de l'incidence des SARM peut être réalisée à l'échelon individuel ou à l'échelon collectif.

1.1.2.1. Etude à l'échelle du patient.

A l'échelle du patient, de nombreuses études cas-témoins (7, 11, 107, 140) ont montré l'existence d'une telle relation, en particulier avec les fluoroquinolones (35, 72, 326). Cependant, ce type d'études présente l'inconvénient de ne pas prendre en considération le problème de la consommation des antibiotiques dans sa globalité (210), et en particulier l'impact écologique de l'administration d'antibiotiques à certains patients d'un service sur l'ensemble des patients hospitalisés dans ce service (105). D'autre part, Ernst *et al.* (77) ont montré récemment que le fait d'inclure dans le groupe témoin des patients non infectés ou des patients présentant des bactériémies à SARM (les cas étant les patients ayant des bactériémies à SARM) pouvait aboutir à des conclusions différentes quant à l'association entre les antibiotiques et les SARM. Dans cette étude, les cas avaient significativement plus souvent reçu un traitement par fluoroquinolones que les témoins infectés alors qu'il n'y avait pas de différence entre les cas et les témoins non infectés. D'après certains auteurs, l'utilisation de témoins infectés avec la forme sensible des bactéries infectant les cas entraîne une surestimation de l'association entre la résistance et ses facteurs de risque potentiels (120, 121).

1.1.2.2. Etude à l'échelon collectif.

La relation entre consommation des antibiotiques et la proportion de souches résistantes à la méticilline chez *S. aureus* a également été montrée à l'échelon collectif (services, hôpitaux). Aux Etats-Unis, Monnet *et al.* (208) ont montré l'existence d'une corrélation positive entre la fréquence de la résistance à la méticilline et la consommation des carboxypénicillines et des uréido-pénicillines en comparant plusieurs services. Dans le même type d'étude réalisé dans des hôpitaux belges, Crowcroft *et al.* (67) ont mis en évidence cette même corrélation avec la consommation d'autres bêta-lactamines (ceftazidime, cefsulodine, association amoxicilline et acide clavulanique, et fluoroquinolones). Les modalités d'étude des relations entre consommation et résistance ont été modifiées il y a quelques années par l'analyse par séries temporelles développée par Lozano *et al.* (178, 209). Contrairement aux méthodes statistiques classiques qui reposent sur l'hypothèse que les données observées sont des variables indépendantes, cette méthode prend en considération les relations pouvant exister entre les observations réalisées sur des intervalles de temps consécutifs. Dans une étude récente réalisée au CHU de Besançon (215), une association significative a été trouvée à l'échelle des services (comprenant des services de soins intensifs et non-intensifs) entre consommation d'antibiotiques et l'incidence d'acquisition des SARM. Ainsi, l'incidence des SARM acquis dans les services était significativement plus élevée dans les services à forte consommation en antibiotiques que dans les services en consommant peu. Cette association restait significative lorsque la variable consommation en antibiotique était intégrée en analyse multivariée avec d'autres facteurs de risque connus d'acquisition de SARM (la pression de colonisation et la charge en soins). Les auteurs n'ont pas pu

hiérarchiser clairement les différentes classes d'antibiotiques dans leur association avec l'évolution de l'incidence des SARM. Cependant, une corrélation effet/dose linéaire a été décrite entre les céphalosporines, les fluoroquinolones et l'augmentation de l'incidence. L'utilisation de ces classes d'antibiotiques inefficaces sur le SARM pourrait favoriser l'acquisition de SARM en augmentant la « réceptivité » des patients et ainsi favoriser l'évolution vers la colonisation, ou même l'infection (215).

En conclusion, si la dissémination épidémique des SARM peut se développer sans la pression de sélection des antibiotiques, leur utilisation peut contribuer à cette dissémination.

1.2. Prévention de la transmission des SARM

L'évaluation récente d'une politique de maîtrise de la diffusion des SARM (comportant à la fois une campagne de promotion de l'hygiène des mains, la mise en place de prélèvements de dépistage ciblé des porteurs de SARM à l'admission, le respect systématique des précautions contacts et de l'isolement géographique, et la décontamination systématique des patients porteurs) dans un établissement à forte endémie s'est avérée particulièrement efficace (307).

1.2.1. Politique de dépistage des patients porteurs à l'admission.

La surveillance des SARM peut présenter deux aspects : d'une part, la surveillance passive uniquement basée sur les résultats des prélèvements à visée diagnostique (prescrits par un clinicien dans le but de rechercher l'existence d'une infection), et d'autre part la surveillance active caractérisée par la mise en place d'un programme de dépistage pour identifier les patients colonisés et non infectés.

1.2.1.1. Intérêt du dépistage.

L'intérêt du dépistage réside dans la possibilité d'identification précoce du réservoir de SARM constitué des patients porteurs qui permet de mettre en place rapidement des mesures de prévention de la transmission croisée.

De nombreuses études réalisées dans différents types de services ont montré qu'en absence de politique de dépistage à l'admission des patients, une proportion importante de porteurs de SARM (partie immergée de l'iceberg) restait non identifiée.

Dans une étude multicentrique française comprenant 14 services de réanimation, Lucet *et al.* (180) ont montré que 54,3% des patients identifiés comme porteurs n'auraient pas été détectés en absence de dépistage. Les mêmes auteurs (181) ont dépisté de manière systématique les patients de plus de 75 ans lors de leur admission dans un centre hospitalier universitaire parisien. En l'absence de dépistage, la proportion de porteurs non identifiés à l'admission aurait été de 84,1% et 76,2% n'aurait pas été identifiés tout au long de leur hospitalisation. Au cours d'une étude (270) de plus de 4 ans dans un hôpital universitaire de Virginie pratiquant une surveillance active, 85% des patients colonisés par du SARM (représentant 3247 jours d'hospitalisation cumulés) n'auraient pas été identifiés en l'absence de prélèvements de dépistage. Enfin, d'après Girou *et al.*, (95) la proportion de patients porteurs de SARM non identifiés à l'admission dans un service de dermatologie en l'absence de dépistage était de 96%.

1.2.1.2. Quels patients prélever ?

Les modalités du dépistage des patients porteurs à l'admission sont variables, tant en ce qui concerne le choix des patients qu'en ce qui concerne les sites anatomiques à prélever.

Alors que dans l'étude de Girou *et al.*, (95) un dépistage sélectif a été suffisant pour détecter tous les patients colonisés, Lucet *et al.* ont montré dans une étude multicentrique réalisée dans des services de réanimation que la stratégie de dépistage généralisé à tous les patients admis était la plus rentable sur le plan économique en prenant en compte les risques d'infection à SARM (180). Les recommandations récentes de la Society for

Healthcare Epidemiology of America (SHEA) préconisent des prélèvements de dépistage lors de l'admission à l'hôpital des patients à haut risque de portage de SARM (219). Cependant, il semble difficile d'envisager en dehors des services de réanimation un dépistage généralisé des patients à l'admission. Les recommandations actualisées de l'Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) vont dans ce sens puisqu'elles ne considèrent pas les prélèvements systématiques à l'admission de tous les patients comme une mesure utile (45).

1.2.1.3. Quel(s) site(s) anatomique(s) ?

De nombreuses études ont tenté d'identifier le site anatomique ou une combinaison de sites anatomiques à prélever pour obtenir un bon compromis entre sensibilité et faisabilité du dépistage des patients porteurs de SARM. La sensibilité du prélèvement nasal seul varie de 78% (52, 180) à 93% (271). D'après Manian *et al.* (188), le dépistage périnéal n'est positif que chez 2% des patients ayant un dépistage nasal négatif. Cependant, pour ces mêmes auteurs, 16,7% des patients présentant des plaies cutanées ont un dépistage nasal négatif et un dépistage positif sur ces plaies. Il semble donc qu'une attitude raisonnable soit d'adopter une stratégie comprenant un prélèvement nasal et au moins un prélèvement sur un autre site (190). Les plaies cutanées ayant été identifiées comme étant des facteurs de risque de portage de SARM à l'admission dans de nombreuses études (80, 135, 180, 181), ce site doit être probablement privilégié lorsqu'il existe. La fréquence du portage rectal en absence de colonisation nasale est encore mal évaluée.

1.2.1.4. Quelle méthodologie microbiologique ?

Peu de données sont actuellement disponibles sur la nécessité de réaliser un enrichissement en milieu liquide avant ensemencement sur milieux gélosés, et sur la durée optimale de cet enrichissement. L'avantage attendu est une amélioration de la sensibilité de la technique. L'inconvénient prévisible est le retard dans le rendu des résultats. Un autre inconvénient pourrait être l'inhibition ou le ralentissement de la multiplication des SARM par la présence d'autres espèces bactériennes de croissance plus rapide ou en quantité plus importante sur les prélèvements de départ (125, 149, 257).

D'après une étude récente (109), le « poolage » (mélange avant mise en culture) des prélèvements des différents sites anatomiques d'un même patient n'est pas recommandé car il induit une diminution de la sensibilité par rapport au traitement séparé de chaque prélèvement. Cette diminution est particulièrement importante lorsqu'un seul des prélèvements est positif, probablement par effet de dilution de l'inoculum.

1.2.1.5. Efficacité du dépistage sur le contrôle de la transmission croisée.

Le dépistage des patients porteurs de SARM à l'admission fait partie des recommandations pour la prévention de la transmission des SARM à l'hôpital (219).

Dès le début des années 80, Thompson *et al.* (301) avaient montré que l'isolement systématique des patients porteurs de SARM identifiés par les prélèvements à visée diagnostique n'avait pas permis d'enrayer une épidémie ayant commencé trois ans auparavant. En revanche, après la mise en place d'une politique de dépistage des patients porteurs, l'incidence de la transmission des SARM avait diminué de manière significative en un an. Depuis, il a été montré que des programmes de prévention incluant un dépistage des patients porteurs ont abouti à une diminution de la transmission croisée (47, 205, 235, 241, 320). A l'inverse, peu d'études rapportent l'efficacité de programmes de prévention ne contenant pas de prélèvement de dépistage à l'admission. La diminution de l'incidence des SARM acquis au centre hospitalier universitaire d'Amiens n'a été observée que sur une période de 12 mois (79). Cependant, une étude publiée très récemment (226) pourrait apporter un doute sur l'utilité de l'association dépistage-prévention précoce dans certaines situations. Des prélèvements de dépistage (nez et aspirations trachéales chez les patients intubés) ont été réalisés à l'admission, puis tous les jours chez les patients hospitalisés dans un service de réanimation médicale. Les résultats de ces cultures n'ont pas été rendus dans le service et des mesures spécifiques n'ont donc pas été mises en place pour les 9 patients admis avec un SARM pendant les 10 semaines d'étude. Malgré cela, aucune transmission

de SARM n'a été observée. Les auteurs ont conclu que si les résultats avaient été rendus et les mesures barrières appliquées, l'absence de transmission aurait été faussement attribuée à la politique de prévention mise en place. Ils ont également limité la portée de leur étude, et en particulier la possibilité de généralisation des résultats à d'autres types de services ou même à d'autres services de réanimation.

1.2.1.6 Efficacité du dépistage du point de vue économique.

Peu de travaux ont étudié les bénéfices économiques pouvant être obtenus avec une politique de dépistage à l'admission. Une étude récente (50), prenant en considération la diminution de l'incidence des infections à SARM après mise en place du dépistage (à l'admission et hebdomadaire) dans trois services de soins intensifs et le coût de différents paramètres du programme de prévention (matériel et personnel pour le dépistage, mesures barrières), a montré une économie de 19714 dollars par mois pour l'ensemble des trois services.

1.2.1.7. Vers une évolution des pratiques de dépistage.

- Apports de la biologie moléculaire.

Depuis quelques années, des techniques de PCR en temps réel ont été mises au point afin d'identifier les porteurs de SARM de manière précoce (résultats disponibles en moins d'une heure) par rapport aux délais nécessaires avec les cultures classiques (87, 138, 139). Leur évaluation a montré qu'elles étaient spécifiques, sensibles et avaient une bonne valeur prédictive positive. Elles pourraient ainsi être très utiles pour la prescription d'une antibiothérapie adaptée et précoce chez les patients atteints d'infections staphylococciques sévères, ou d'une antibioprophylaxie adaptée chez les patients à risque de portage de SARM devant bénéficier de certains types d'interventions chirurgicales (prothèses articulaires par exemple). L'utilisation de ces techniques en routine pourrait également présenter l'intérêt d'identifier précocement les patients porteurs afin de mettre en place des mesures barrières aussi rapidement que possible, et de ne les mettre en place que pour les patients réellement porteurs. Cependant, en raison de leur coût encore élevé, il serait intéressant de mettre en place des études coût/efficacité pour comparer l'utilisation de ces techniques avec la technique classique associée à la mise en place préventive de mesures barrières chez tous les patients prélevés (et non obligatoirement porteurs) en attendant les résultats des cultures. De plus, la présence simultanée de souches de *S. aureus* sensibles à la méticilline et de staphylocoques à coagulase négative résistantes dans les fosses nasales ou sur la peau peut représenter un risque de faux positifs. En effet, les tests sur échantillon biologique, basés sur la détection du gène *nuc* (spécifique de *S. aureus*, donc positif en présence d'une souche sensible) et du gène *mecA* (marqueur de la résistance à la méticilline, donc positif en présence d'un staphylocoque à coagulase négative résistant) peuvent être positifs en cas de coexistence de ces bactéries, même en absence de SARM. Dans une étude récente (17) réalisée sur 235 prélèvements de nez chez des patients admis en chirurgie cardio-thoracique, une proportion de 3,4% de faux positifs à SARM a été retrouvée. En cas de faible prévalence du portage de SARM, la valeur prédictive positive du test peut donc être faible.

- Développement des systèmes d'information.

Enfin, afin de compléter les stratégies de dépistage à l'admission, des systèmes d'alerte automatique déclenchés au moment de la ré-admission des patients déjà identifiés comme porteurs de SARM lors d'une hospitalisation antérieure ont été développés et sont utilisés dans certains hôpitaux (243, 274). Les patients identifiés par ce type de systèmes doivent être considérés comme porteurs jusqu'à preuve du contraire. Pour des hospitalisations de courte durée, le dépistage de ces patients pourrait alors être remis en question.

1.2.2. Les précautions contact (mesures barrières).

La supériorité des mesures barrières sur les précautions standard pour la maîtrise de la transmission du SARM a été démontrée dans plusieurs études.

D'après Jernigan *et al.* (148), la fréquence de la transmission serait 15,6 fois plus élevée à partir de patients porteurs non identifiés et pour lesquels les précautions standard sont utilisées, qu'à partir de patients porteurs identifiés pour lesquels des précautions barrières sont mises en place. Dans une étude réalisée dans un service de réanimation des Pays-Bas, la fréquence de la transmission a été estimée à 38 fois supérieure à partir des porteurs non identifiés (320). L'étude de Nijssen *et al.* (226) précédemment citée pourrait remettre en question l'utilité des mesures barrières. Ces résultats doivent cependant être analysés avec prudence, dans l'attente de confirmation par d'autres investigations réalisées dans des contextes différents.

1.2.2.1. L'hygiène des mains.

L'hygiène des mains est considérée comme la pierre angulaire de la prévention de la transmission des micro-organismes (166) et sa promotion présente une importance majeure pour de nombreux spécialistes (29, 101). Un modèle mathématique a montré qu'une augmentation de 12% de l'observance de l'hygiène des mains pouvait compenser l'influence sur la transmission des SARM de la surcharge de travail due à une diminution des effectifs en personnel dans un service de réanimation (111). Cependant, de nombreuses études ont montré que son observance était faible (108, 145, 300). Dans une étude réalisée dans les hôpitaux de Genève, Pittet *et al.* (242) ont montré que cette observance diminuait lorsque la fréquence des opportunités de lavage des mains augmentait. Les principales raisons identifiées pour ce défaut d'observance sont le manque de temps, la mauvaise tolérance aux agents antiseptiques et la difficulté d'accès aux installations prévues pour le lavage des mains. Cependant, plusieurs études ont montré que la pratique de la désinfection des mains par friction utilisant des solutions hydro-alcooliques (SHA) permettait d'obtenir une bonne efficacité sur la réduction de la contamination microbienne des mains et facilitait l'amélioration de l'observance de l'hygiène des mains. La supériorité de l'efficacité de la friction alcoolique sur le lavage simple des mains (savon non-antiseptique) a été démontrée par deux études (240, 336). Plus récemment, la supériorité de la friction alcoolique sur le lavage antiseptique des mains a été mise en évidence par un essai clinique randomisé réalisé dans 3 services de réanimation (97). Dans cette étude, la diminution de la contamination des mains était significativement plus importante en cas de friction alcoolique (83% vs. 58%). Après la mise en place d'un programme d'information et la mise à disposition de SHA, Bischoff *et al.* (22) ont noté une amélioration significative de l'hygiène des mains dans deux unités de soins intensifs et un service de médecine d'un hôpital de Virginie. De plus, cette observance a augmenté lorsque le nombre de dispositifs distributeurs de SHA est passé de 1 pour 4 lits à 1 par lit. Dans les hôpitaux de Genève, Hugonnet *et al.* (137) ont organisé une campagne de promotion de l'hygiène des mains, avec affichage de posters, distribution de flacons individuels de SHA, évaluation de l'observance de l'hygiène des mains, et restitution des résultats de cette évaluation aux services de soins. A la suite de ces mesures, la consommation des SHA a été multipliée par 4 alors que la fréquence du lavage des mains classique est restée stable.

1.2.2.2. Le port de gants.

Le port des gants fait partie des précautions standard recommandées pour la protection du personnel vis-à-vis du sang et des liquides biologiques. Lorsqu'ils sont utilisés correctement, les gants peuvent également participer à la réduction de la transmission croisée des micro-organismes. Ceci a par exemple été montré chez des patients immunodéprimés (21, 280) et pour les entérocoques résistant à la vancomycine (279, 297). Cependant, le port de gants ne dispense pas de l'hygiène des mains après leur retrait. De plus, le mauvais usage des gants peut augmenter les risques de transmission. Une étude récente (96) menée dans 5 services de l'hôpital Henri Mondor a montré que le personnel portait des gants dans 93,5% des contacts avec les patients alors que le port de gants n'était indiqué que dans 58% de ces contacts. Dans cette même étude, l'observance de l'hygiène des mains après retrait des gants n'était que de 51,5%. Pour les auteurs, ces résultats pourraient remettre en cause le principe du port des gants dès (ou avant) l'entrée dans la chambre d'un patient colonisé ou infecté par du SARM, et amener le personnel soignant à changer ses habitudes concernant

cette pratique, en la réservant peut être à certaines situations à risque. Une étude plus ancienne avait déjà mis en évidence la contamination de 58% des gants des infirmières après qu'elles aient été en contact avec un patient et 42% des gants après contact avec l'environnement du patient (28). Plus récemment, une augmentation de la transmission de SARM pendant l'épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) a été décrite au Canada et à Hong-Kong (248, 334). Selon les auteurs, l'utilisation systématique des gants pendant l'épidémie a entraîné des problèmes d'approvisionnement ayant eu pour conséquence la réutilisation des gants et des surblouses. Cependant, d'autres hypothèses ont été envisagées. Par exemple, les précautions prises pour les patients atteints de SRAS auraient pu avoir un effet négatif sur l'hygiène des mains lors de la prise en charge des autres patients.

En ce qui concerne le port de surblouse (ou les tabliers à usage unique), peu de données indiquent clairement qu'elles ont une réelle utilité. Cependant, Puzniak *et al.* (250) ont comparé récemment l'acquisition des entérocoques résistants à la vancomycine lors de 3 périodes (2 périodes pendant lesquelles le personnel portait systématiquement une surblouse et des gants pour la prise en charge des patients porteurs et une période avec gants mais sans blouse). L'acquisition était significativement plus faible pendant les périodes de port de surblouse. Cependant, un audit des pratiques réalisé dans la même étude a montré que le port de surblouse était associé à une meilleure observance du port de gants et à une meilleure organisation des soins, ce qui rend l'interprétation du rôle de la surblouse plus difficile.

1.2.2.3. Le port du masque.

Depuis 1996 et la nouvelle définition des précautions contact par les Centers for Disease Control, le port du masque ne fait plus partie des précautions barrières recommandées pour la maîtrise de la diffusion du SARM, sauf en cas d'infection respiratoire avec sécrétions potentiellement contaminantes (expectorations ou aspirations trachéo-bronchiques). Cependant, un certain nombre de données publiées suggèrent que le port du masque pourrait présenter un intérêt dans la prévention de la colonisation des membres du personnel (163, 277), avec pour conséquence possible une diminution de la transmission du personnel aux patients. Ainsi, l'utilité des masques reste controversée.

1.2.3. L'isolement géographique.

La nécessité de l'isolement géographique (hospitalisation en chambre individuelle) est discutée. L'hospitalisation des patients en chambre individuelle présente l'inconvénient majeur d'immobiliser des chambres et d'entraver le bon fonctionnement des services.

Harstein *et al.* (122) ont rapporté une réduction de la transmission nosocomiale de SARM avec une politique de prévention basée sur l'isolement en chambre individuelle et le port de gants, sans mise en place d'une stratégie de dépistage à l'admission. Cependant, malgré la diminution des cas acquis, des épisodes épidémiques ont continué à survenir. L'isolement géographique a également fait partie des mesures mises en place dans d'autres politiques de prévention ayant montré leur efficacité au moins de manière transitoire (63, 79, 81, 223).

En 2001, une étude multicentrique sur questionnaire (93), réalisée dans 164 services de soins intensifs allemands, a montré que l'isolement des patients porteurs de SARM en chambre individuelle était significativement moins souvent pratiqué dans les services où l'incidence était supérieure à 0,3 SARM pour 1000 jours d'hospitalisation (percentile 75% des incidences rapportées).

En revanche, une étude prospective réalisée plus récemment dans deux services de réanimation britanniques (46) a montré l'absence de différence du niveau de transmission nosocomiale de SARM entre deux périodes de 3 mois où l'isolement géographique était pratiqué et une période de 6 mois au milieu des deux autres, dans laquelle les patients porteurs n'étaient pas hospitalisés en chambre individuelle. L'hygiène des mains a été observée pendant toute la durée de l'étude et aucune différence de cette pratique n'a été relevée entre les différentes périodes.

D'autres études prospectives de ce type sont nécessaires pour confirmer ces résultats en réanimation et évaluer l'importance de l'isolement géographique dans d'autres types de services (médecine, chirurgie).

1.2.4. Principes et limites de la décolonisation.

Parmi les nombreuses modalités d'éradication de la colonisation nasale à SARM qui ont été testées, l'utilisation de la mupirocine par voie intra-nasale est aujourd'hui considérée comme la plus efficace (30).

1.2.4.1. Efficacité de la mupirocine.

Elle a fait preuve de son efficacité versus placebo dans l'éradication du portage nasal de SARM parmi le personnel soignant (258), chez les patients en hémodialyse (26) ou en dialyse péritonéale (216), et chez les patients infectés par le virus de l'immuno-déficience humaine (191). En revanche, dans un essai randomisé en double aveugle, la mupirocine n'a pas fait la preuve de son efficacité dans l'éradication des colonisations à SARM sur sites multiples (116). Les auteurs ont ainsi suggéré que l'usage de la mupirocine soit réservé aux patients exempts de colonisations chroniques extra-nasales (116).

Il n'existe pas de consensus pour l'utilisation de la mupirocine pour la décolonisation systématique des patients porteurs. L'utilisation de mupirocine a été associée à une diminution significative des infections nosocomiales endogènes à SARM dans un service de réanimation du CHU de Besançon (292) et elle a également été associée à une réduction de l'incidence des bactériémies à SARM (25). De plus, une étude randomisée en double aveugle (207) a montré qu'un traitement de 2 semaines permettait la diminution de la colonisation et la prévention des infections à SARM. Cependant, des politiques de maîtrise de la diffusion des SARM n'utilisant pas le traitement par la mupirocine ont permis de réduire la fréquence des infections et du portage (63, 79). Le caractère indispensable de cette mesure reste donc à démontrer, d'autant plus qu'elle n'est pas sans inconvénient.

1.2.4.2. Acquisition de résistances.

L'utilisation prolongée et non raisonnée de la mupirocine pour l'élimination du portage de SARM a été associée à l'apparition de souches résistantes à bas et à haut niveau (157). Il semble que les risques de sélection de ces résistances soient plus importants lorsque cette pratique est appliquée systématiquement pour chaque patient, qu'il soit porteur ou non (203), ou lorsque la mupirocine est appliquée pendant de longues périodes (60, 157, 253). Cependant, des résistances sont également apparues dans des hôpitaux où le traitement de 5 jours habituellement recommandé était respecté et réservé aux patients colonisés (69, 313). Dans l'étude de Vasquez *et al.*, (313) sur un total de 532 souches pour lesquelles la sensibilité à la mupirocine a été testée, 23,6% étaient résistantes. Parmi celles-ci, 58% présentaient une résistance de faible niveau et 42% une résistance de haut niveau (CMI>512µg/ml). La présence d'escarre a été retrouvée comme significativement associée à l'isolement des souches de haut niveau de résistance. Il a été prouvé que la mupirocine était beaucoup plus efficace pour l'éradication des souches sensibles ou à faible niveau de résistance (78,5% et 80,0% d'éradication du portage 3 jours après la fin du traitement) que pour celle des souches présentant un haut niveau de résistance (27,7% d'éradication) (322). De plus, les risques de rechutes se sont avérés beaucoup plus importants avec les souches résistantes (9% pour les souches sensibles, 75% pour les souches résistantes quelque soit leur niveau de résistance). Enfin, une étude récente a montré que la diminution de l'utilisation de la mupirocine entraînait une diminution parallèle de la fréquence de la résistance à cet antibiotique (317).

1.2.5. L'entretien de l'environnement.

D'une manière générale, les établissements doivent mettre en place des protocoles de nettoyage et de désinfection pour maîtriser la contamination environnementale par des germes multirésistants (40). Le nettoyage doit être plus fréquent et minutieux pour les surfaces fréquemment en contact avec les mains des patients et du personnel, comme les barres de lits et les poignées de portes (40) mais également les téléphones et les claviers d'ordinateurs. L'utilisation de produits détergents désinfectants courants est suffisante. En effet, la résistance aux antibiotiques n'est pas associée à la résistance aux produits désinfectants (266). L'efficacité de cette mesure n'a pas été prouvée par des études contrôlées. Cependant, l'addition d'un nettoyage énergique de l'environnement à un programme de lutte contre les SARM déjà très complet a permis de contrôler une épidémie de SARM (256). Parallèlement, de nouvelles techniques de décontamination par la vapeur de peroxyde d'hydrogène ont été décrites et ont fait la preuve de leur efficacité (89, 146), en particulier dans l'éradication de SARM persistant dans l'environnement.

Certaines études ont mis en évidence une contamination fréquente des surfaces dans les chambres des patients porteurs. Oie *et al.* (232) ont étudié la contamination des poignées de portes de 196 chambres de patients. Un SARM a été isolé sur 11,3% des prélèvements, avec une quantité variant de 10^3 à 10^6 bactéries par poignée. La contamination des poignées de portes des chambres des patients porteurs était 2,5 fois plus importante que celles des patients non porteurs. En revanche, leur présence sur les portes des patients non porteurs souligne l'étendue de leur dissémination dans l'environnement hospitalier. Sexton *et al.* (275) ont prélevé avec une fréquence bi-hebdomadaire l'environnement de 25 chambres de patients porteurs de SARM en isolement géographique pendant une période pouvant atteindre 4 semaines. En moyenne, 53,6% des surfaces prélevées étaient positives à SARM et ce pourcentage augmentait avec le temps (maximale à la quatrième semaine pour les patients toujours présents). Enfin, des prélèvements de surface ont été réalisés régulièrement pendant 14 mois dans un service de réanimation de 9 lits (au total, toutes les chambres ont été prélevées 24 fois sur 4 sites). Dans chaque chambre prélevée, un prélèvement au moins a été retrouvé positif à SARM. Au cours de la même période, 26 patients ont été identifiés comme porteurs de SARM. Le typage des souches en champ pulsé a montré que 14 d'entre eux avaient des SARM de profils différents de ceux des autres patients porteurs au même moment dans le service. Parmi eux, 3 avaient en revanche des profils voisins de ceux des souches isolées dans l'environnement au même moment. Cette étude souligne ainsi la large diffusion des SARM dans l'environnement en situation endémique, et suggère l'hypothèse d'une acquisition à partir d'un foyer environnemental pour 3 patients (118).

Actuellement, la réalisation de prélèvements environnementaux en routine n'est pas recommandée (40).

2. COMMENT AMÉLIORER L'OBSERVANCE DE L'HYGIÈNE DES MAINS ? INTÉRÊT DE LA PRISE EN CONSIDÉRATION DES DONNÉES SOCIOLOGIQUES.

La microbiologie et l'épidémiologie ont apporté une contribution importante dans le domaine de la lutte contre les infections nosocomiales. Cependant, la plupart des infections liées aux soins sont endémiques et sont la conséquence de pratiques de soins inappropriées. Pour améliorer l'observance des différentes catégories de personnel impliquées dans les soins pour les bonnes pratiques et l'hygiène des mains en particulier, les équipes chargées de la maîtrise du risque infectieux doivent s'inspirer des sciences du comportement (245).

2.1. Entraves à l'observance de l'hygiène des mains.

Des facteurs de risque de non observance de l'hygiène des mains ont été identifiés dans de nombreuses études d'évaluation de programmes d'amélioration de cette observance (29,

59, 70, 145, 161, 166, 283). Ces facteurs de risque concernent la catégorie professionnelle (plus de risque avec les médecins qu'avec les infirmières), le sexe (moins bonne observance pour les hommes), le type de services de soins (plus de risques avec les soins intensifs), la période de travail (meilleure observance le week-end), le type de soins réalisés (moins bonne observance avec les soins à risque de transmission croisée), fréquence des opportunités de pratiquer une hygiène des mains, et port de gants. Dans une étude ayant porté sur 2834 opportunités d'hygiène des mains (242), l'observance moyenne était de 48%. L'absence d'observance était plutôt décrite dans les USI (OR=2,0), au cours des actes à haut risque de contamination (OR=1,8), et lorsque l'intensité des soins était plus élevée. En effet, au-delà de 10 opportunités d'hygiène des mains par heure, l'observance diminuait de 5% par tranches de 10 opportunités. De même, l'observance la plus faible (36%) a été mise en évidence en soins intensifs où la densité des soins est élevée et l'observance la plus forte (59%) a été décrite en pédiatrie où le nombre d'opportunités d'hygiène des mains est plus faible.

Un certain nombre de freins à la bonne observance de l'hygiène des mains ont été identifiés (29, 59, 70, 161, 166, 242, 283) : mauvaise tolérance cutanée, mauvaise accessibilité des points d'eau, sentiment d'interférence dans la relation soignant-soigné, port de gants, oubli, ignorance des recommandations, manque de temps, charge de travail élevée, et manque d'arguments scientifiques montrant le bénéfice réel de l'hygiène des mains sur la diminution de la fréquence des infections nosocomiales.

2.2. Mesures destinées à l'amélioration de l'observance.

Les premières interventions destinées à modifier le comportement des professionnels vis-à-vis de l'hygiène des mains ont été focalisées sur les facteurs comportementaux individuels et se sont avérées insuffisantes pour permettre des changements significatifs (161, 295, 296). Par exemple, alors que la formation a toujours constitué une partie intégrante des programmes de lutte contre les infections nosocomiales, plusieurs études ont montré un faible niveau de connaissance sur les mesures de prévention chez les professionnels formés (49, 286, 308). De plus, le niveau de connaissance concernant la prévention de la transmission des infections n'est pas obligatoirement associé à un comportement approprié (5, 184). En 1998, Kretzer et Larson (161, 165) ont révisé les théories du comportement vis-à-vis de l'hygiène des mains afin de pouvoir élaborer et mettre en place des actions efficaces. Ils ont en particulier souligné l'importance de considérer la complexité des interactions entre les facteurs individuels et institutionnels.

Les facteurs influençant l'observance à l'échelle du groupe d'individus sont l'absence de formation, l'absence d'évaluation des pratiques ou de restitution des résultats de ces évaluations, les conditions de travail difficiles (charge de travail), et le manque d'encouragements et d'exemples parmi les leaders du groupe. Les facteurs agissant à l'échelle de l'institution sont le manque de procédures écrites, de matériels et de produits nécessaires pour la pratique de l'hygiène des mains, et l'absence de produits destinés à protéger la peau. De plus, l'absence de culture de l'observance et d'implication de l'administration jouent également un rôle important (244). Enfin, l'absence d'un environnement institutionnel favorisant la sécurité des soins est également un frein non négligeable à l'observance de l'hygiène des mains. Pour lutter contre ce dernier, les institutions doivent mettre en place des programmes de prévention efficaces, rendre acceptable la charge de travail du personnel, adopter une attitude positive et de soutien vis-à-vis des problèmes rencontrés, et engendrer la confiance dans l'efficacité des stratégies de prévention (29, 161, 296, 327).

Ainsi, la mise en place d'une dynamique complexe du changement de comportement exige l'association de programmes de formation et de motivation des professionnels, et des changements institutionnels. L'observance de l'hygiène des mains pourrait faire partie intégrante d'une culture de la sécurité du patient, dans laquelle plusieurs éléments interagiraient pour atteindre un objectif commun (238).

Les facteurs psychosociaux pouvant influencer le comportement vis à vis de l'hygiène des mains comportent l'intention (étape précédant immédiatement l'action, donc le comportement), la perception de l'existence de normes ou de référentiels, la perception du risque infectieux, les habitudes existant en terme de pratique de l'hygiène des mains, l'existence de personnes ressources pouvant avoir valeur d'exemple dans un service (ce qui peut être le cas des correspondants en hygiène et de l'encadrement) et la manière avec laquelle ils sont perçus par les autres professionnels, et la motivation (161). Le tableau III présente les mesures ayant montré leur efficacité dans des campagnes de promotion de l'hygiène des mains.

Tableau III. (Adapté de Pittet, 244)

Mesures	Instruments du changement	Références
Formation	F (M, I)	70, 302, 241, 168
Audits d'observation et restitution des résultats	I (F, M)	108, 70, 302, 241, 8
Facilitation de la pratique de l'hygiène des mains	I	241, 168, 153, 252
Mise à disposition des solutions hydro-alcooliques	I	241, 8
Information des patients	I (M)	197
Posters, affichettes sur le lieu de travail	I	160, 241
Système de sanctions et de récompenses	I	29, 145
Changement du produit utilisé pour l'hygiène des mains	I (F)	167, 315
Mise à disposition de produit pour la protection des mains	I (F)	167, 241, 337
Obtention d'une participation active aux échelons individuel et institutionnel	F, M, I	161, 241
Assurer, au niveau institutionnel, une culture de la sécurité du patient.	I (M)	161, 241
Eviter la surcharge de travail, les situations de manque de personnel	I	117, 240, 241
Combinaison de ces stratégies	I, M, F	70, 161, 167, 241 302,

F : Formation ; M : Motivation ; I : Institution.
() : effet mineur

Plus récemment, deux études ont montré l'intérêt de l'utilisation de feuillets d'information pour l'amélioration des pratiques. La diffusion par Robert *et al.* (265) d'une fiche d'information appelée « Mesures d'isolement en un coup d'œil » agrafée à chaque feuille de résultat positif à SARM du laboratoire de bactériologie a permis une amélioration générale du respect des précautions contacts pour les patients porteurs dans l'établissement. De même, Thomas *et al.* (299) ont diffusé des affiches contenant des messages ciblés, élaborées et révisées régulièrement par les professionnels de l'hôpital. Cette politique s'est également accompagnée d'une amélioration de l'observance de l'hygiène des mains.

Concernant l'influence des facteurs psychosociaux, Pessoa-Silva *et al.* (237) ont très récemment souligné l'importance de l'opinion de l'encadrement comme facteur pouvant influencer l'observance de l'hygiène des mains dans un service de réanimation pédiatrique. De même, la pratique de l'hygiène des mains par les enseignants a été identifiée comme le principal facteur prédictif de l'observance de l'hygiène des mains par les étudiants (281). Enfin, certains facteurs influençant la manière avec laquelle les infirmières considèrent le lavage des mains en milieu de soins ont été identifiés dans une étude récente (328) : la nature du contact motivant l'opportunité d'hygiène des mains (les contacts avec des objets ou des sites anatomiques non perçus comme "sales" ne favorisent pas le lavage des mains), la charge de travail et les caractéristiques des patients. La même étude a montré que le comportement d'enfants de 9 à 10 ans et de leurs mères était influencé par le contexte familial ou extra-familial des contacts, soulignant une fois de plus l'importance de la perception du risque.

3. LES DIFFICULTÉS D'INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS DES ÉTUDES D'ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ DES MESURES.

Malgré le nombre important d'études d'évaluation des mesures de maîtrise du SARM réalisées depuis une vingtaine d'années, il est souvent difficile d'en tirer des conclusions valides en raison des difficultés d'interprétation des résultats (190). Les causes de ces difficultés sont multiples. L'évaluation des programmes de lutte contre les SARM est souvent réalisée à l'aide d'études d'observation rétrospectives et très peu par de véritables études évaluatives construites dans ce but. Ceci induit de nombreux biais. De plus, certains phénomènes statistiques comme la régression vers la moyenne peuvent également perturber l'interprétation des résultats. Le caractère plus ou moins épidémique des souches peut également intervenir, surtout si les souches changent en cours d'étude. Les programmes de maîtrise étant en général composés de plusieurs mesures, il est difficile d'attribuer une réussite éventuelle à une mesure particulière. La prise en considération de la situation épidémiologique locale au moment de l'intervention est également importante. Enfin, il est très difficile d'affirmer que des mesures de prévention efficaces dans une structure le seront également dans une autre (généralisation des résultats). Reste le problème des indicateurs de surveillance utilisés pour l'évaluation de l'efficacité des programmes de lutte contre les SARM. En effet, ceux qui sont utilisés le plus couramment ne sont pas obligatoirement les plus pertinents dans toutes les situations.

3.1. Les biais et les phénomènes statistiques interférant sur les résultats.

3.1.1. Les biais

Dans une revue récente, Cooper et al. ont présenté les problèmes d'interprétation des résultats des études évaluatives sur l'efficacité des programmes de lutte contre le SARM à partir de 46 études sélectionnées (61). Des biais de sélection (différence des patients inclus dans les différents groupes) ont été retrouvés pour 39 études sur 46. La raison majeure de l'existence de ce type de biais était l'absence de randomisation. La comparabilité des services ou des périodes d'étude peut être affectée par différents facteurs de confusion comme un changement dans la politique de l'antibiothérapie (31/46), des variations du ratio soignants/patients (31/46) ou des modifications des durées de séjour (29/46). Lorsque ces différents aspects ne sont pas pris en compte dans l'étude, il est impossible de les inclure dans des modèles d'analyses multivariées.

3.1.2. Tendances, régression vers la moyenne, effets saisonniers.

Ces mêmes auteurs ont également identifié 13 études pour lesquelles des tendances étaient repérables, en particulier lorsqu'il existait une augmentation de l'incidence des SARM avant la mise en place des programmes de prévention évalués. Si une inversion de tendance intervient au moment de cette mise en place, il existe un risque de conclure par erreur à l'efficacité des mesures. D'autres auteurs comme Goetz *et al.* (100) ont également montré que les taux endémiques du SARM n'étant pas stables dans le temps, avec des augmentations et des diminutions spontanées, il était difficile d'affirmer qu'une diminution de la transmission s'explique par la ou les intervention(s) de prévention mise(s) en place (100). Le phénomène de régression vers la moyenne peut intervenir lorsque des données d'incidence inhabituellement élevées de SARM précèdent l'intervention et sont incluses dans

une étude. Cooper *et al.* (61) ont considéré que ce phénomène pouvait influencer de manière importante les résultats de 7 études.

Enfin, des effets saisonniers peuvent aussi interférer avec les résultats des évaluations. Cependant, même s'ils existent, ils ne peuvent en général pas être détectés dans les études d'une durée inférieure à 18 mois.

3.2. Influence du potentiel épidémique des souches.

De nombreuses études ont montré que certaines souches avaient une forte potentialité épidémique alors que d'autres restaient sporadiques. La souche épidémique E-MRSA 16 a été probablement l'une de celles qui ont été les plus étudiées. Initialement isolée en 1992 en Grande-Bretagne dans la ville de Kettering où elle a colonisé ou infecté 400 patients et 27 membres du personnel des 3 principaux hôpitaux concernés, elle a rapidement diffusé jusqu'à Londres, puis le sud de l'Angleterre en 1993 (65). Une étude plus récente (217) a montré dans les années suivantes la diffusion d'une grande diversité de variants phagiques dérivés de la souche de base dans l'ensemble de l'Angleterre et du Pays de Galles. Dans une étude réalisée en Suisse, Blanc *et al.* (24) ont montré que sur 288 souches de SARM isolées en 1997, 65% appartenaient à 4 clones prédominants dont 3 concernaient principalement les hôpitaux de Genève. Les 35% restant correspondaient à 62 pulsotypes différents (24). Dans un pays très épargné par le problème des SARM comme la Norvège, une étude récente a montré que sur un total de 13 clones identifiés, 2 clones prédominants représentaient 59% des souches retrouvées entre 1995 et 2003 (115). Des résultats comparables ont été rapportés de plusieurs régions des Etats-Unis (228, 288) et de pays d'Europe centrale (174). L'introduction de souches ayant un potentiel épidémique plus important a été l'une des hypothèses retenues pour expliquer l'échec d'une politique de prévention de la diffusion des SARM dans un grand hôpital britannique où après plusieurs bouffées épidémiques maîtrisées avec succès, cette bactérie a fini par s'installer de manière endémique (81).

3.3. Difficulté d'évaluation des mesures de manière individuelle au sein des programmes de prévention.

La plupart des programmes de prévention de la dissémination des SARM sont complexes et comprennent de nombreuses mesures parmi lesquelles la maîtrise de la prescription des antibiotiques, la décolonisation des patients porteurs, le dépistage des patients porteurs à l'admission, les précautions contact et l'isolement en chambre individuelle sont en général les plus souvent citées. Ces différentes mesures étant souvent mises en place simultanément, il paraît peu envisageable de les évaluer chacune de manière individuelle, en particulier avec les études d'observation qui sont généralement employées. Ceci rend la simplification des programmes de prévention hasardeuse puisqu'il est difficile de hiérarchiser les différentes mesures en fonction de leur efficacité. Une exception notable est l'étude récente (46) ayant montré l'inutilité de l'isolement en chambre individuelle des porteurs de SARM dans deux services de réanimation britanniques. Elle a en effet été planifiée dans le but d'évaluer cette mesure de manière spécifique.

Cependant, il faut signaler que d'après certains auteurs (319), les différentes mesures incluses dans les programmes de prévention ne sont efficaces que lorsqu'elles sont associées entre elles.

3.4. Le problème de la généralisation des résultats des études d'évaluation.

3.4.1. Influence de la situation épidémiologique.

La capacité à maîtriser une augmentation brutale de l'apparition de nouveaux cas de patients colonisés ou infectés par du SARM dans un établissement où ces bactéries sont habituellement absentes ou peu nombreuses est probablement différente de la capacité à réduire l'incidence des SARM dans une structure où les taux sont déjà endémiques. En effet, la mise en place de programmes de prévention complexes et coûteux est plus facile sur une période courte à l'échelle d'un service qu'en continu sur plusieurs années à l'échelle d'un hôpital (190).

3.4.2. Influence de la localisation de l'étude.

Il semble également important de prendre en considération le type de service où le programme de prévention est mis en place. En effet, les modalités de la transmission ne sont probablement pas les mêmes dans un service de réanimation, dans un service de court séjour hors réanimation (médecine ou chirurgie) et dans un service de long séjour (190).

3.5. Les indicateurs de surveillance des SARM et leurs limites.

L'évaluation de l'efficacité des politiques de lutte contre le SARM doit être basée sur l'utilisation d'indicateurs fiables, représentatifs de l'intensité de la transmission croisée, et reproductibles. Cette reproductibilité ne peut être garantie que par l'utilisation de définitions homogènes.

3.5.1. Les indicateurs couramment utilisés.

En France, les indicateurs les plus souvent utilisés sont la proportion de SARM parmi l'ensemble des souches de *Staphylococcus aureus* isolées (proportion de souches résistantes dans l'espèce), et surtout l'incidence des SARM exprimée soit pour 100 admissions, soit pour 1000 jours d'hospitalisation. En général, ces indicateurs sont calculés en ne prenant en compte que les souches isolées à partir de prélèvements à visée diagnostique chez des patients en hospitalisation complète. Ceci exclut la prise en compte des souches isolées de prélèvements de dépistage et les souches retrouvées chez des patients en hôpital de jour, en consultation ou en cours de séances de dialyse, de chimiothérapie, de radiothérapie ou de transfusion. Ces indicateurs dépendent de la politique de prélèvement qui peut varier suivant les services et des établissements. La mise en évidence d'un SARM dans un prélèvement clinique sera plus probable dans un service réalisant beaucoup de prélèvements (réanimation) que dans un service prélevant peu (soins de longue durée).

Dans le projet COMPAQH, l'indicateur choisi pour la surveillance des SARM est le taux annuel de SARM (issus de prélèvements à visée diagnostique et après dédoublement) pour 1000 journées-patient (136). Cet indicateur devrait donc être utilisé par tous les établissements pour permettre une homogénéisation de l'expression des résultats et être intégré dans le tableau de bord des infections nosocomiales qui doit être rempli par tous les établissements depuis 2008.

3.5.2. Les doublons.

Dans la construction des indicateurs, les doublons doivent être exclus, c'est ce qui est appelé dédoublonnage. Le problème qui se pose est l'hétérogénéité des définitions des doublons. En particulier, la définition utilisée pour le tableau de bord du ministère de la santé est différente de celles de l'ONERBA (231) et des réseaux BMR-RAISIN (259) qui étaient utilisées généralement auparavant en France.

3.5.3. Des indicateurs plus pertinents ?

L'un des objectifs de la surveillance des SARM est d'essayer d'évaluer la qualité des soins dans le domaine de l'hygiène. Pour cela, il est nécessaire d'utiliser des indicateurs pertinents. L'indicateur du tableau de bord ministériel présente deux inconvénients qui limitent son intérêt pour cet objectif :

- l'absence de différenciation des cas acquis et des cas importés. Or, seuls les cas acquis sont attribuables à la qualité des soins dans l'établissement considéré.
- L'absence de prise en compte de la pression de colonisation représentée par le nombre de jours cumulé de portage de SARM pendant une période donnée, soit pour le court séjour le nombre de jours d'hospitalisation des patients porteurs).

La mise en place d'indicateurs capables de pallier à ces limites et la définition de leur domaine d'application pourrait être utile.

TRAVAIL PERSONNEL

1. Diversification des facteurs de risque de portage à l'admission.

1.1. Introduction.

Les facteurs de risque de portage de SARM reconnus classiquement sont l'existence d'une hospitalisation récente, d'un antécédent de portage connu, l'institutionnalisation en maison de retraite ou en établissement de long séjour, l'hémodialyse chronique, l'existence d'escarres ou de lésions cutanées chroniques.

Cependant, de nombreuses études réalisées dans les 10 dernières années ont identifié des patients porteurs à l'admission sans facteurs de risque classiques, et en particulier sans hospitalisation récente (33, 42, 83, 102, 192). Ceci souligne la possibilité de transmission de SARM en dehors des établissements de soins et l'émergence de nouveaux facteurs de risque de portage.

Nous avons étudié les facteurs de risque émergents de portage de SARM à l'admission selon deux axes.

Le premier axe de travail a consisté à identifier certaines caractéristiques des patients associées de manière indépendante et significative (analyses multivariées par régression logistique) au portage de SARM à l'admission à l'hôpital. Pour cela, nous avons réalisé deux différents types d'études.

- D'une part, une étude de la prévalence du portage de SARM par dépistage systématique à l'admission dans deux services de gériatrie aiguë, avec une comparaison des caractéristiques des patients porteurs et non porteurs.
- D'autre part, une étude cas-témoins comparant les caractéristiques des patients colonisés ou infectés par du SARM et les patients colonisés ou infectés par du *S. aureus* sensible à la méticilline (SASM) au cours des 48 premières heures d'hospitalisation dans l'ensemble d'un centre hospitalier universitaire. Cette étude était basée sur les résultats des prélèvements à visée diagnostique.

Dans notre deuxième axe de travail, nous avons évalué les risques de dissémination de SARM à l'extérieur de l'hôpital à partir du personnel hospitalier. Pour cela, nous avons étudié la prévalence du portage de SARM parmi le personnel et les risques de transmission familiale.

1.2. Importance des facteurs de risque classiques.

Article n°1 : M. Eveillard, C. Ernst, S. Cuviller, F-X Lescure, M. Malpoux, I. Defouilloy, M. Grésanleux, M. Duboisset, J. Liénard, F. Eb. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage at the time of admission in two acute geriatric wards. *J Hosp Infect* 2002; 50: 122-126.

1.3. Autres sujets à risque

1.3.1. Soins à domicile.

Article 2 : F-X. Lescure, G. Locher, M. Eveillard, M. Biendo, S. Van Agt, G. Le Loup, Y. Douadi, O. Ganry, F. Vandenesch, F. Eb, J-L. Schmit, J. Etienne. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in the community. Role of nursing home care. Article accepté pour publication dans *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 1213-1218.

1.3.2. Personnels hospitaliers et leurs familles.

Article 3 : M. Eveillard, Y. Martin, N. Hidri, Y. Boussougant, M-L. Joly-Guillou. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among hospital employees: prevalence, duration, and transmission to households. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 114-120.

1.4. Discussion.

1.4.1. Identification de facteurs de risque de portage de SARM à l'admission à l'hôpital.

Dans l'étude réalisée dans deux services de gériatrie aiguë (article n°1), nous avons mis en évidence une forte prévalence (14,6%) du portage de SARM à l'admission des patients, entraînant un risque probablement important de transmission croisée en l'absence de dépistage.

Les deux caractéristiques associées indépendamment et significativement au portage étaient l'existence d'une hospitalisation dans le même établissement au cours des 6 mois précédents (odds ratio ajusté (ORa) = 4,6) et la présence de plaies cutanées ou d'escarres (ORa = 2,9). Le portage d'une sonde urinaire à l'admission était associé au portage de SARM en analyse univariée. Cependant, cette étude descriptive transversale ne pouvait pas permettre d'identifier réellement des facteurs de risque. De plus, l'analyse des dossiers des patients a été limitée aux facteurs de risque de portage habituellement identifiés, et n'a donc pas permis la mise en évidence de groupes de patients à risque moins conventionnels.

L'étude analytique menée dans l'ensemble de l'établissement avait pour objectif principal l'identification de facteurs de risque de portage à l'admission (article 2). Le nombre de caractéristiques des patients étudiées était beaucoup plus important que dans l'étude précédente. Des situations ou des pratiques récemment associées au portage de SARM ont été incluses dans l'analyse (tableau 1, article 2). Parmi ces facteurs de risque potentiels étudiés, on peut souligner en particulier les contacts familiaux, la pratique de sports de contact, et la toxicomanie par voie intra-veineuse. De plus, les contacts avec la médecine de ville et les soins à domicile ont été relevés et différenciés en perfusions ou injections, soins de plaies, et manipulation de sonde urinaire.

L'analyse univariée a permis d'identifier des facteurs de risque classiques comme les antécédents d'hospitalisation ou le transfert d'un autre établissement, et les antécédents médicaux ou chirurgicaux (en particulier les broncho-pneumopathies chroniques obstructives et les implantations de prothèses orthopédiques). En revanche, les contacts familiaux, les sports de contact et la toxicomanie n'ont pas été identifiés comme des facteurs de risque. Pour ces deux dernières variables, l'absence d'association peut aisément s'expliquer par la faiblesse des effectifs concernés. Les soins à domicile étaient associés au portage de SARM, et le risque de portage augmentait avec la fréquence de ces soins. L'analyse multivariée a principalement identifié deux caractéristiques indépendamment liées au portage à l'admission, l'existence d'une hospitalisation et l'existence de soins à domicile au cours des trois années précédentes, avec des forces d'association voisines (ORa = 3,8 et ORa = 3,7 respectivement).

Toutes les souches de SARM isolées avaient pour caractéristiques microbiologiques la présence du gène *sea* de l'entérotoxine A, de l'allèle *agr1* et du "sequence type" 8 en MLST, retrouvés dans le clone majoritaire français de SARM hospitalier (plus de 80% des souches hospitalières). Il s'agissait donc bien de souches "évadées de l'hôpital".

Lors de l'élaboration de la méthodologie de cette étude étiologique, le choix s'est porté sur une comparaison des patients infectés à SARM et des patients infectés à SASM. Cette stratégie a depuis été contestée par plusieurs auteurs (77, 120, 121) qui considèrent que l'utilisation de témoins infectés avec la forme sensible des bactéries infectant les cas surestime l'association entre la résistance et ses facteurs de risque potentiels. Selon Gould (ref), les groupes témoins doivent être constitués de patients non infectés (ou non colonisés) car les infections à SARM ne se substituent pas aux infections à SASM, mais s'y ajoutent.

De plus, il aurait probablement été intéressant de noter si les patients bénéficiaient d'hémodialyse chronique, cette pratique pouvant constituer un facteur de confusion pour les deux principaux risques identifiés de manière significative et indépendante.

Cependant, la force et la stabilité de ces associations autorisent probablement une interprétation des résultats avec une certaine marge d'erreur.

Comme dans de nombreuses autres études (150, 290), l'hospitalisation récente est apparue comme un facteur fortement et significativement associé au portage de SARM dans nos deux études. Ceci souligne le caractère primordial de ce facteur de risque et l'importance du dépistage des patients lors de leur(s) réadmission(s) à l'hôpital.

En revanche, le traitement récent par des antibiotiques n'a été retrouvé comme un facteur prédisposant dans aucune de nos deux études, contrairement à ce qui a pu être décrit par d'autres auteurs (11, 35, 72, 107, 140, 326). Ceci pourrait s'expliquer en partie par la difficulté d'obtenir cette information chez des patients qui ne sont pas institutionnalisés en permanence.

Les soins à domicile ont déjà été identifiés comme des pratiques à risque de portage de SARM (293, 309). D'après notre étude, la mise en évidence de diverses interactions montre que les effets de l'exposition aux soins à domicile sont potentialisés par les antécédents médicaux et chirurgicaux et un âge > 65 ans. La transmission de l'information concernant les patients colonisés ou infecté au moment de leur transfert d'un établissement à un autre constitue l'une des mesures de base contre la dissémination des SARM. Cette information devrait également être transmise aux infirmières à domicile qui prennent en charge les patients au moment de leur retour de l'hôpital. Ceci étant probablement rarement réalisé (absence de recommandations, mise en œuvre pratique plus difficile, déficit d'information ou de formation au sujet des bactéries multirésistantes), les infirmières à domicile ne peuvent pas mettre en place les mesures nécessaires pour la prévention (en particulier, l'hygiène des mains avec un produit désinfectant).

1.4.2. Portage de SARM par le personnel hospitalier et dissémination familiale.

L'étude présentée dans l'article 3 montre une prévalence non négligeable (6,2%) du portage de SARM par les membres du personnel hospitalier, avec une variabilité importante selon le lieu de travail (9,0% dans les services de soins contre 2,1% dans les autres services) et la fonction (9,6% parmi le personnel paramédical contre 6,0% parmi le personnel médical). La transmission de SARM a été évaluée dans les familles de 10 porteurs volontaires. La transmission intra familiale a concerné 6 patients sur 21 prélevés, dans 4 familles différentes sur 10. L'analyse moléculaire des souches en champ pulsé a montré que les SARM isolés chez les proches étaient présents chez le personnel soignant source.

Calfee *et al.* (34) avaient déjà montré la dissémination familiale de SARM à partir des patients porteurs lors de leur retour au domicile. Cette transmission au domicile peut être facilitée par différents facteurs comme la présence d'animaux de compagnie (39, 189) ou la contamination de l'environnement (193). Loeffler *et al.* (177) ont montré des prévalences importantes de portage de SARM dans un hôpital vétérinaire de Londres : 17,9% parmi le personnel et 9% parmi les chiens. La majorité des souches isolées présentaient des profils en champ pulsé identiques ou étroitement liés, ce qui souligne les possibilités de transmission entre humains et animaux contacts. D'autres études montrent que la mise en évidence des SARM chez les animaux n'est pas rare. Par exemple, la proportion de souches résistantes parmi l'ensemble des *S. aureus* isolés aux Etats-Unis dans 7 établissements vétérinaires universitaires était de 14% (202).

Notre étude n'a concerné que la transmission parmi les personnes vivant au domicile des soignants porteurs. Cependant, la transmission peut également s'étendre à l'extérieur du domicile, par la pratique de sports de contact par exemple (18, 158). Une étude récente (16) réalisée chez des étudiants volontaires et porteurs chroniques de *S. aureus* a montré que la dispersion dans l'air de ces bactéries était en moyenne deux fois plus importante après inoculation d'un rhinovirus, avec des pics pouvant atteindre 34 fois le niveau de dispersion de base (sans rhinovirus). Ceci pourrait avoir une implication directe sur la transmission de SARM en milieu communautaire pendant la période hivernale, au sein de la famille, mais également dans les collectivités comme les crèches, les écoles et les institutions pour personnes âgées. Johnston *et al.* (151) ont rapporté récemment la survenue de 2 infections à tissus mous à SARM communautaires produisant la LPV chez des soignants travaillant

dans un dispensaire accueillant des patients infectés par le VIH. La souche responsable a été isolée sur plusieurs prélèvements environnementaux réalisés dans ce dispensaire.

Ainsi, l'éventail des patients à risque de portage de SARM ne se limite plus aux sujets présentant les facteurs de risque classiques. Ceci a pour conséquence directe une diversification des caractéristiques des patients porteurs à l'admission et un intérêt probable d'adapter la politique de dépistage.

2. Adaptation de la politique de dépistage à l'admission.

2.1. Introduction.

Le dépistage des porteurs de SARM lors de l'admission des patients est considéré comme une mesure déterminante pour la prévention de la transmission croisée (219), en permettant la mise en place précoce des précautions contacts. Si ce dépistage concerne souvent l'ensemble des patients admis dans les services de réanimation, il doit être ciblé sur les patients considérés à risque de portage dans les autres types de services de court séjour. En raison de la diversification des facteurs de risque de portage à l'admission, nous avons envisagé les possibilités d'adaptation de la politique de dépistage à l'admission en évaluant trois aspects de notre propre programme.

L'une des incertitudes les plus importantes sur le dépistage concerne la conduite à tenir dans les services de soins aigus hors réanimation (médecine et chirurgie). Dans notre établissement, les patients présentant des facteurs de risque classiques sont prélevés à l'admission dans ces services. Afin d'évaluer la pertinence de cette stratégie dans un service de médecine interne, un dépistage systématique a été mis en place pendant 6 mois, en différenciant les patients présentant des facteurs de risque classiques et qui auraient été prélevés en routine, des patients sans facteur de risque qui n'auraient pas été prélevés.

Le dépistage des patients porteurs de SARM dans les services d'urgences est une pratique rarement réalisée dans les hôpitaux. Depuis plusieurs années, les patients provenant de maison de retraite ou d'institutions de long séjour sont systématiquement prélevés dans le service d'accueil urgences (SAU) de notre établissement. Des mesures barrières sont mises en place préventivement pour tous les patients prélevés. Notre objectif a été d'évaluer l'utilité de cette politique en terme d'identification des patients colonisés ou infectés et en terme de mise en place des mesures préventives, particulièrement dans le service d'hospitalisation de courte durée du SAU (service porte).

Enfin, nous nous sommes intéressés aux possibilités de réduire le nombre de prélèvements réalisés pour chaque dépistage, afin de compenser en termes de coût et de charge de travail, l'augmentation du nombre de patients prélevés à l'admission. Pour cela, la rentabilité des écouvillonnages nasal, rectal et cutané a été étudiée.

2.2. Quelle politique de dépistage dans un service de médecine interne ?

Article 4 : M. Eveillard, E. Mortier, E. Lancien, F-X Lescure, J-L Schmit, G. Barnaud, N. Lenfant, P. Vinceneux, M-L. Joly-Guillou. Consideration of age at admission for selective screening to identify methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriers to control dissemination in a medical ward. *Am J Infect Control* 2006; 34: 108-113.

2.3. Quel intérêt pour le dépistage aux urgences ?

Article 5 : M. Eveillard, C. Leroy, F. Teissiere, E. Lancien, C. Branger, A. de Lassence, M-L. Joly-Guillou, P. Brun. Appropriateness of screening methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriers in admission in an emergency department. *J Hosp Infect* 2006; 63: 380-384.

2.4. Quels sites anatomiques prélever ?

Article 6 : M. Eveillard, A. de Lassence, E. Lancien, G. Barnaud, J-D Ricard, M-L. Joly-Guillou. Evaluation of multiple-site screening of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on admission to a teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 181-184.

2.5 Discussion.

2.5.1. Quelle politique de dépistage dans un service de médecine interne ?

Les résultats de la première étude (article n°4) montrent que plus de la moitié des patients porteurs de SARM n'auraient pas été identifiés par le programme de dépistage ciblé réalisé en routine dans ce service de médecine. Plusieurs études avaient déjà souligné que le nombre de patients porteurs était fortement sous estimé en absence de dépistage (53, 95, 98, 180).

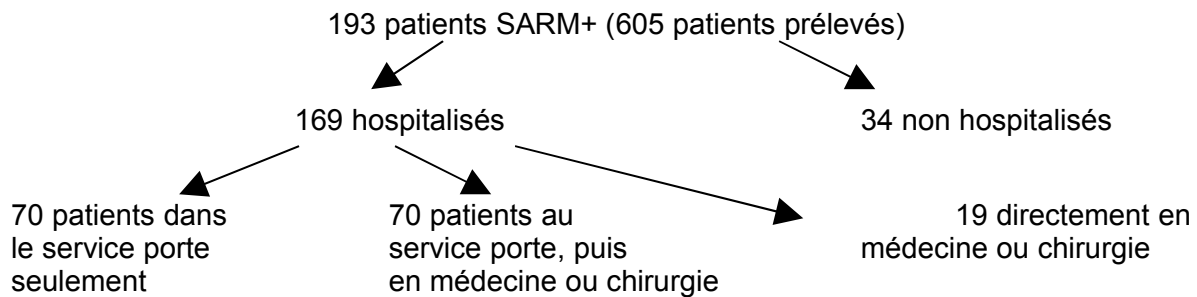
D'après nos résultats, le dépistage systématique des patients de plus de 80 ans sans facteur de risque permettrait d'augmenter de 50% le nombre de patients porteurs identifiés. La rentabilité du dépistage des patients de plus de 80 ans sans facteur de risque resterait convenable (9,1%). En effet, il correspondait pratiquement au double de la prévalence parmi l'ensemble des patients admis (5,5%). En revanche, la rentabilité n'est plus que de 4,8% pour les patients entre 70 et 80 ans, sans facteur de risque. Lucet *et al.* (181) ont montré une prévalence intermédiaire (8,6%) à l'admission des patients de plus de 75 ans. Ces résultats sont comparables à ceux de deux études ayant montré des prévalences de 9,3% et 8,8% dans un centre de long séjour de Slovénie chez des patients ayant un âge moyen de 78,6 ans (66). Le choix d'un âge seuil semble donc important pour tenter d'obtenir un bon compromis entre rentabilité du dépistage et identification des patients porteurs.

La diminution d'un facteur 8 de l'incidence des SARM acquis pour 1000 jours d'hospitalisation dans le service pendant les 6 mois d'étude, par rapport aux 6 mêmes mois de l'année précédente au cours desquels la politique de dépistage ciblée de routine avait été suivie est également un résultat intéressant. Si une politique active de dépistage fait souvent partie des programmes ayant permis de réduire l'intensité de la transmission croisée des SARM (63, 205, 241), peu d'études rapportent une telle diminution à la suite d'un renforcement du dépistage à l'admission, en l'absence de la mise en place ou du renforcement d'autres mesures.

2.5.2. Intérêt d'un dépistage aux urgences.

L'intérêt d'une politique de dépistage dans un SAU n'a à notre connaissance jamais été étudié. D'après les résultats présentés dans l'article n°5, il apparaît que le principal avantage d'une telle politique est de contribuer à la prévention de la transmission des SARM parmi les patients hospitalisés au service porte. En effet, cette unité peut constituer un secteur d'amplification de la transmission croisée dans l'ensemble de l'hôpital en raison de la durée de séjour de certains patients porteurs (un patient porteur sur 3 était hospitalisé plus de 48 heures) et des fréquents transferts des patients qui y sont hospitalisés dans plusieurs autres services (médecine et chirurgie principalement) (voir la figure suivante).

Figure 1 : Devenir des patients porteurs à l'admission et identifiés au SAU (d'après les résultats de l'article 5).



La mise en place de mesures barrières de manière préventive entre le prélèvement et l'obtention des résultats du dépistage est très importante, en particulier dans un service où la majorité des patients restent moins de 48 heures. D'après nos résultats, il apparaît que près de la moitié des jours où ces mesures ont été mises en place de manière préventive ont concerné des patients effectivement porteurs de SARM, ce qui rend la démarche assez efficace. Cependant, il pourrait être intéressant de comparer le rapport coût-efficacité de l'utilisation des techniques de PCR en temps réel récemment mises au point pour le dépistage du SARM (138, 139) qui permettrait d'éviter la mise en place de mesures barrières préventives inutiles (obtention d'un résultat en une heure ou deux), avec celui de notre politique actuelle (mesures barrières jusqu'à obtention des résultats des cultures classiques).

Le deuxième intérêt de cette politique est de renforcer la sensibilité du dépistage des patients porteurs. En effet, 20% des patients identifiés comme porteurs de SARM aux urgences et prélevés dans leur service d'hospitalisation après transfert ont été retrouvés négatifs lors du deuxième prélèvement. Ainsi, ces patients auraient faussement été identifiés comme non porteurs s'ils n'avaient pas été prélevés au SAU.

2.5.3. Quels sites anatomiques prélever ?

Il n'existe pas de consensus véritable sur le nombre de sites anatomiques différents à prélever lors d'un dépistage du portage de SARM. Le dépistage nasal est considéré comme incontournable, avec une sensibilité variant de 78% (53, 180) à 93% (271). De même, l'existence de plaies ou de lésions cutanées chroniques étant considéré habituellement comme un facteur de risque de portage majeur (80, 135, 180, 181), il semble logique de recommander leur écouvillonnage. En revanche, peu d'études ont évalué l'intérêt de prélever d'autres sites en routine.

Dans notre établissement, l'usage était de rechercher les SARM sur trois sites anatomiques : le nez, le rectum et la peau saine (aisselle), en plus des lésions cutanées le cas échéant. En raison de l'augmentation prévisible du nombre de patients à prélever à l'admission, notre objectif a été d'évaluer l'utilité de prélever ces trois sites. Les résultats sont présentés dans l'article 6. Si comme dans les études précédentes, l'écouvillonnage nasal a été identifié comme le plus sensible, l'écouvillonnage rectal a permis d'identifier près de 20% de porteurs qui n'auraient pas été détectés avec le prélèvement nasal seul. En revanche, la sensibilité du prélèvement d'aisselles était deux fois moins élevée que celle du prélèvement rectal. En raisonnant sur le nombre total d'écouvillons prélevés et donc en termes de charge de travail et de coût, l'élimination du prélèvement d'aisselles permettrait de prélever 290 patients en plus par an, et ainsi d'augmenter la proportion de patients prélevés à l'admission dans les services de médecine et de chirurgie de 17% à 25%, tout en conservant une sensibilité raisonnable.

Les prélèvements d'aisselles ont été supprimés dans ces services (maintenus en réanimation pour la recherche d'*Acinetobacter baumannii*) à partir de janvier 2004.

Ainsi, nous avons montré l'intérêt d'optimiser les stratégies de dépistage à l'admission à l'hôpital. Parallèlement, il semble également utile de différencier les cas acquis des cas importés dans les établissements de soins afin d'employer des indicateurs de surveillance plus pertinents, car mieux ajustés au risque.

3. Conséquences sur le choix des indicateurs de surveillance des SARM et leur interprétation.

3.1. Introduction.

Pour comparer la transmission des infections nosocomiales au cours du temps dans un même établissement et pour réaliser des comparaisons inter-hospitalières, les professionnels de lutte contre les infections nosocomiales doivent utiliser des indicateurs ajustés au risque (6, 53, 247). Les indicateurs classiquement utilisés pour la surveillance des SARM, en particulier l'incidence des SARM isolés de prélèvements à visée diagnostique pour 1000 jours d'hospitalisation, ne prennent pas en considération le véritable risque de transmission. Celui-ci est probablement mieux représenté par le nombre de patients porteurs à l'admission (SARM importés) et peut être de manière plus précise par le nombre de jours d'hospitalisation de ces patients.

Dans l'étude présentée dans l'article n°7, nous avons évalué l'intérêt de deux indicateurs peu employés de manière courante : le rapport « nombre de jours d'hospitalisation des patients porteurs de SARM à l'admission / nombre de jours d'hospitalisation de l'ensemble des patients admis » et l'incidence des SARM acquis pour 100 jours cumulés d'hospitalisation des patients porteurs à l'admission. Pour cela, nous avons comparé leur évolution par périodes de 4 mois sur une année avec l'évolution de deux indicateurs plus couramment utilisés : l'incidence des SARM acquis pour 1000 jours d'hospitalisation et la proportion de SARM acquis parmi l'ensemble des SARM isolés.

Parallèlement, nous avons tenté de déterminer les conditions d'utilisation de ces deux « nouveaux » indicateurs. En raison de la forte dépendance de leur dénominateur vis à vis de l'identification des porteurs à l'admission, nous avons évalué l'influence de la politique de dépistage sur la valeur de ces indicateurs (article 8). Pour cela, nous avons calculé ces indicateurs dans différentes situations. Le dénominateur a été calculé en tenant compte de l'ensemble de notre programme d'identification des porteurs à l'admission (dépistage généralisé en réanimation, dépistage ciblé dans les autres services, alerte automatique lors de la réadmission de patients déjà identifiés comme porteurs), puis en ne tenant compte que du dépistage et pas de l'alerte, en ne tenant compte que du dépistage en réanimation, et enfin en ne prenant en considération que les prélèvements cliniques.

3.2. Intérêt de l'utilisation d'indicateurs prenant en compte le risque lié à la colonisation à l'admission ?

Article 7 : M.Eveillard, E. Lancien, N. Hidri, G. Barnaud, S. Gaba, J-A. Benlolo, M-L. Joly-Guillou. Estimation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission by considering colonization pressure at the time of hospital admission. *J Hosp Infect* 2005; 60: 27-31.

3.3. Difficultés de l'interprétation de ces indicateurs.

Article 8 : M. Eveillard, E. Lancien, G. Barnaud, N. Hidri, S. Gaba, J-A. Benlolo, M-L. Joly-Guillou. Impact of screening for MRSA carriers at hospital admission on risk-adjusted indicators according to the imported MRSA colonization pressure. *J Hosp Infect* 2005; 59: 254-258.

3.4. Discussion.

La variation dans le temps des indicateurs prenant en compte la colonisation à l'admission a été très différente de celle des indicateurs classiques. La comparaison la plus pertinente concerne probablement l'incidence des SARM acquis pour 1000 jours d'hospitalisation (indicateur a) et l'incidence des SARM acquis pour 100 jours d'hospitalisation des patients porteurs de SARM à l'admission (indicateur b). L'indicateur b est deux fois plus élevé pendant la période estivale (mai - août) qu'au cours des deux autres périodes (janvier - avril et septembre - décembre). Il semble donc mieux refléter les problèmes liés aux départs en congés du personnel titulaire et des remplacements par du personnel intérimaire, moins familiarisé avec les procédures locales de prévention de la diffusion des SARM. Cette augmentation estivale de la transmission a également été identifiée en individualisant les services où le plus de SARM avaient été identifiés (un service de médecine et un service de chirurgie). De plus, l'indicateur a diminué presque de moitié entre la première période (janvier-avril) et la troisième (septembre-décembre) alors que l'indicateur b augmentait sensiblement. Ceci est le reflet des différences de durées moyennes d'hospitalisation des patients porteurs à l'admission entre la première période (21,4 jours) et la troisième (10,7 jours).

L'indicateur b pourrait donc constituer un marqueur plus fidèle de l'intensité de la transmission croisée que l'indicateur a.

Dans une étude conduite dans un service de réanimation, Merrer *et al.* (201) ont montré qu'il existait une relation entre la pression de colonisation à l'admission et la transmission croisée. Contrairement à ces auteurs qui ont calculé leur pression de colonisation en prenant en compte les SARM acquis et les SARM importés, nous avons choisi de ne considérer que les SARM présents à l'admission. En effet, si la durée d'hospitalisation des patients ayant acquis leur SARM en cours d'hospitalisation a indéniablement une influence sur la transmission croisée, sa prise en compte implique à la fois le numérateur (nombre de SARM acquis) et le dénominateur (nombre de jours d'hospitalisation des patients ayant acquis leur SARM), ce qui induit à notre avis une distorsion de l'indicateur.

Il existe un certain nombre de limites à l'utilisation de l'indicateur b.

- Les données nécessaires au calcul de son dénominateur (nombre de jours d'hospitalisation des patients porteurs à l'admission) sont plus difficiles à obtenir que pour les indicateurs plus classiques. En effet, il est indispensable de relever la durée d'hospitalisation de chaque patient porteur à l'admission (en considérant que les patients restent porteurs au moins jusqu'à leur sortie de l'hôpital).

- Cet indicateur ne prend pas en considération le nombre de patients exposés au risque d'acquisition de SARM, puisque son dénominateur ne comprend que les jours d'hospitalisation des patients porteurs à l'admission. Il mesure donc plus un risque de transmission qu'un risque d'acquisition, alors que c'est le contraire pour l'indicateur a.

- L'indicateur b ne dépend que d'un nombre de jours cumulés, et pas du nombre de patients porteurs à l'admission. Or, il n'est pas prouvé que pour un même nombre de jours cumulés, le risque de transmission soit le même pour 5 ou 10 patients.

- Cet indicateur n'est utilisable qu'en court séjour. En effet, le faible nombre d'admission et la longue durée du portage dans les autres types d'hospitalisation (soins de suite et de réadaptation, soins de longue durée) le rendent peu pertinent. De plus, il est plus difficile de considérer que le nombre de jour de portage est équivalent au nombre de jours d'hospitalisation, en raison là encore de la longue durée de séjour.

- Surtout, cet indicateur est complètement dépendant de la politique de dépistage à l'admission. C'est ce qui a été étudié dans l'étude suivante (article 8).

L'étude présentée dans l'article 8 montre une diminution d'un facteur 3 de l'indicateur b entre la situation où seuls les prélèvements cliniques sont pris en considération et la situation où le programme d'identification à l'admission est appliqué dans sa totalité. La proportion de souches importées parmi l'ensemble des SARM isolés varie de 35,4% en absence de politique de dépistage à 71,8% lorsque l'ensemble du programme est appliqué.

Cette variabilité a pour principale conséquence l'impossibilité d'utiliser ces indicateurs pour comparer les hôpitaux entre eux, la politique de dépistage à l'admission étant très différente d'un hôpital à un autre (190). L'élaboration de véritables recommandations sur ce sujet permettrait d'homogénéiser les pratiques et d'améliorer les possibilités de comparaison. De plus, l'utilisation de ces indicateurs semblerait être plus adaptée que celle des indicateurs habituels (et de l'indicateur a en particulier) pour suivre l'évolution de la transmission dans un même hôpital. Au total, il semblerait donc raisonnable d'envisager l'utilisation de ces deux types d'indicateurs. Dans tous les cas, en raison de l'utilisation obligatoire de l'incidence des SARM isolés de prélèvements cliniques pour 1000 jours d'hospitalisation pour les tableaux de bord des établissements de soins, l'emploi d'indicateurs classiques reste indispensable.

L'élargissement de la population à dépister à l'admission et la mise en place d'indicateurs plus complexes exigent un investissement financier et un investissement en temps non négligeables. Il paraît donc intéressant de se référer à des situations montrant des exemples de conséquences d'un tel choix sur le niveau de la transmission croisée.

4. Politique de dépistage et transmission croisée du SARM : à propos de deux exemples.

4.1. Introduction.

Afin d'illustrer l'intérêt d'une politique de dépistage des patients porteurs de SARM à l'admission à l'hôpital, nous avons présenté deux exemples basés sur des données de surveillance récentes. Les deux établissements concernés ont mis en place des politiques de maîtrise de la diffusion des SARM semblables (surveillance et restitution régulière des résultats, formation du personnel, mise en place des mesures barrières et isolement géographique si possible, signalisation des patients porteurs). Une exception notable est l'identification des patients porteurs à l'admission, active à l'hôpital Louis Mourier et pratiquement inexistante au CHU d'Amiens.

Dans les deux cas, les données ont été recueillies sur une durée de trois ans et leur évolution a été étudiée par périodes de 4 mois.

Au centre hospitalier universitaire d'Amiens (article 9), il n'existait pas de véritable politique de dépistage à l'admission. Seul le service de réanimation polyvalente réalisait des écouvillonnages pour recherche de bactéries multirésistantes. Au cours de la première année de surveillance, une politique de maîtrise très « interventionniste » a été suivie, avec déplacement des membres de l'unité d'hygiène dans les services pour chaque patient porteur nouvellement identifié. L'intensité de cette politique, très exigeante en temps infirmier, a été diminuée à partir de janvier 2000.

A l'hôpital Louis Mourier (article 10), centre hospitalier universitaire de proximité de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, la politique de dépistage, très importante dès le début de l'étude, s'est encore renforcée au cours des trois années, avec une systématisation du dépistage des patients transférés en interne d'un service à un autre. De plus, le programme de lutte contre les SARM s'est renforcé d'une manière plus globale avec l'augmentation de l'utilisation des solutions hydro-alcooliques, un programme d'information et de formation sur l'hygiène des mains, et la réalisation d'audits sur la transmission de l'information du portage de SARM au service d'imagerie médicale. Dans cette surveillance, nous avons utilisé des indicateurs classiques et des indicateurs prenant en considération la pression de colonisation à l'admission. Une comparaison de l'évolution de ces indicateurs sur le moyen terme a été réalisée pour compléter le travail présenté dans le chapitre précédent.

4.2. Absence de dépistage.

Article 9 : F-X. Lescure, M. Biendo, Y. Douadi, J-L. Schmit, M. Eveillard. Changing epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and effects on the cross-transmission in a teaching hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:205-207.

4.3. Politique de dépistage étendu.

Article 10 : M. Eveillard, E. Lancien, A. de Lassence, C. Branger, G. Barnaud, J-A. Benlolo, M-L. Joly-Guillou. Impact of the reinforcement of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* control programme : a 3-year evaluation by several indicators in a French University hospital. *Eur J Epidemiol* 2006; 21: 551-558.

4.4. Discussion.

Au CHU d'Amiens, la transmission croisée des SARM a diminué de manière importante au cours de la première année d'étude. Cependant, cette tendance s'est inversée dès le début de la deuxième année. Parallèlement, l'incidence des SARM importés a été multipliée par 4 entre le début et la fin de la période d'étude. Il paraît donc probable que cette augmentation de la pression de colonisation à l'admission ait participé à un phénomène d'échappement au contrôle obtenu initialement, conformément à ce qui a été rapporté par Merrer *et al.* (201) dans un service de réanimation. De même, selon les estimations de Jernigan *et al.*, (147, 148) le dépistage des patients transférés d'un autre établissement pourrait permettre d'éviter jusqu'à 40 infections à SARM par an dans son hôpital de 700 lits.

Dans l'étude menée à l'hôpital Louis Mourier, tous les indicateurs étudiés (à l'exception de la proportion des SARM parmi l'ensemble des souches de *S. aureus*) ont diminué de manière significative au cours des trois années (figures 1b et 3, article 10). Cette diminution de la transmission a été identifiée pour chacun des grands types de spécialités étudiés (médecine, chirurgie, réanimation). (figure 2, article 10). D'après ces résultats, les variations des différents indicateurs sur le moyen terme seraient comparables, contrairement aux variations ponctuelles, comme cela a été montré dans l'article 8. Ces résultats sont concordants avec les conclusions de Tokars *et al.* (304) pour qui l'ajustement des indicateurs de surveillance des infections nosocomiales sur le risque serait plus utile pour les comparaisons inter-hospitalières que pour suivre une évolution dans un établissement unique.

S'il nous a semblé intéressant de présenter en parallèle ces deux exemples, ils n'ont évidemment qu'une valeur d'illustration et ne constituent en aucun cas une validation de l'efficacité du dépistage systématique.

En effet, les deux études ont été réalisées de manière totalement indépendante et absolument pas dans un but comparatif.

De plus, plusieurs points rendent les deux études non comparables. Tout d'abord, même si les deux établissements ont des missions hospitalo-universitaires, ils n'ont pas la même taille (le CHU d'Amiens est trois fois plus grand que l'hôpital Louis Mourier) et n'ont surtout pas la même vocation, l'un étant un établissement de référence sur le plan régional, l'autre plutôt un hôpital de proximité. En outre, les deux études n'ont pas été réalisées en même temps puisque l'une a commencé lorsque l'autre se terminait. Enfin, les politiques suivies par les deux hôpitaux, qui ne différaient principalement au départ que par la politique de dépistage à l'admission, ont ensuite évolué différemment au cours du temps avec un certain allègement du programme au CHU d'Amiens et au contraire un renforcement des mesures à l'hôpital Louis Mourier.

5. Conclusion et perspectives.

Nos résultats rappellent la place centrale du dépistage des patients porteurs à l'admission dans la lutte contre les SARM. Cependant, ils soulignent également la persistance de certaines questions concernant les modalités (quels patients, quels sites, quelles méthodes) et les conséquences (quelles applications pour les indicateurs de surveillance, quels résultats en terme de diminution de la transmission croisée) de l'emploi de ce dépistage.

Les trois premières études ont montré que les facteurs de risque classiques (en particulier les antécédents d'hospitalisation et la présence de plaies cutanées ou d'escarres) devaient toujours être pris en considération pour l'identification des patients à risque de portage, mais que d'autres caractéristiques pouvaient également être associées à ce risque (soins à domicile, professionnels de santé au contact des patients et leur famille). Il semble donc nécessaire de redéfinir et probablement d'élargir la population à dépister à l'admission à l'hôpital.

La généralisation du dépistage dans un service de médecine permet d'améliorer considérablement sa sensibilité et semble avoir des conséquences non négligeables sur le niveau de la transmission du SARM (article 4). De plus, l'article 5 montre l'intérêt du dépistage aux urgences, à la fois pour maîtriser le risque de transmission dans les unités d'hospitalisation de courte durée et pour anticiper sur les modalités de prise en charge au moment du transfert dans d'autres services de l'hôpital. Enfin, l'article 6 a tenté d'identifier les sites à prélever prioritairement pour obtenir un bon équilibre entre sensibilité et spécificité du dépistage.

Il serait intéressant de pouvoir déterminer s'il existe un seuil dans l'intensité du programme de dépistage (concernant le nombre de patients dépistés et le nombre de sites anatomiques prélevés), en dessous duquel le risque lié à la pression de colonisation à l'admission serait non maîtrisé (insuffisance de dépistage) et au dessus duquel la politique de dépistage trop développée induirait une faible rentabilité (« sur-qualité »). L'article 4 montre que plusieurs choix stratégiques basés sur l'âge limite des patients à prélever systématiquement sont possibles. Le dépistage systématique des patients de plus de 80 ans semble un choix raisonnable d'après les calculs de rentabilité. Afin de limiter les coûts du programme, le dépistage d'un plus grand nombre de patients peut être compensé par une diminution du nombre de sites anatomiques prélevés.

L'application d'une politique de dépistage à l'admission peut permettre d'utiliser des indicateurs prenant en compte la pression de colonisation à l'admission (et donc le véritable risque de transmission) (articles 7 et 8). Cependant, il semble assez difficile dans la situation actuelle (absence d'homogénéité de la politique de dépistage dans les hôpitaux) de réaliser des comparaisons inter-établissements à l'aide de ces indicateurs. Si des recommandations précises étaient élaborées dans le domaine du dépistage, les comparaisons pourraient être réalisables. En revanche, ces indicateurs peuvent être employés dès à présent pour le suivi des SARM au long cours dans un même établissement, afin d'évaluer par exemple l'efficacité de mesures de prévention de la transmission croisée.

A la lecture de ces résultats, la mise en place d'une politique de dépistage à l'admission montre toute son utilité, en complément des mesures barrières. Un dépistage systématique pour tous les patients dans les services de soins intensifs associé à un dépistage ciblé dans les services de médecine, voire de chirurgie, apparaît comme un compromis raisonnable entre l'absence de dépistage et un dépistage généralisé, certainement illusoire à long terme. La taille de la cible (identification de la population à prélever) doit probablement être définie dans chaque établissement, en fonction des moyens locaux et des spécificités locales (patients, durée de séjour, spécialités médico-chirurgicales), tout en tenant compte des principaux facteurs de risques (antécédents de portage, d'hospitalisation, plaies cutanées).

L'augmentation du nombre de patients à dépister a des implications probables sur la prise en charge des patients porteurs ou à risque de l'être. Certaines perspectives d'études peuvent être basées sur ces implications potentielles.

Il pourrait d'abord être intéressant d'étudier la place de l'isolement préventif (appliqué dès qu'un patient est prélevé pour dépistage) dans la lutte contre la diffusion des SARM par rapport à celle de l'isolement documenté (appliqué après le rendu d'un résultat de dépistage positif par le laboratoire). Cet isolement préventif occupe une place centrale dans service d'hospitalisation de courte durée des urgences où les patients restent la plupart du temps entre 24 et 72 heures (période correspondant au délai nécessaire pour le rendu des résultats de dépistage dans la plupart des cas), mais représente également une part non négligeable de l'isolement dans les autres services d'hospitalisation.

A notre connaissance, très peu de données concernant l'observance de la mise en place de mesures barrières de manière préventive sont disponibles. Il pourrait donc être utile d'évaluer cette observance et de la comparer à celle de l'isolement documenté.

Quantifier en nombre de jours le risque lié à l'absence de mise en place de l'isolement préventif (non observance chez les patients effectivement porteurs) et le surcoût inutile de ces mesures préventives (nombre de jours d'isolement mis en place chez des patients non porteurs) permettraient d'évaluer la rentabilité de cet isolement.

Enfin, comparer le coût de cet isolement préventif avec celui de l'emploi des techniques de PCR en temps réel pour l'identification des SARM pourrait également permettre d'être orienté dans des choix stratégiques concernant la méthode de dépistage.

De même, l'augmentation possible du nombre de patients pour lesquels des précautions particulières devront être mises en place dès l'admission soulève le problème des modalités de la prise en charge de ces patients. En effet, les recommandations actuelles sont assez lourdes et coûteuses en termes d'équipement, de charge de travail et d'immobilisation de lits.

On peut s'interroger tout d'abord sur la nécessité de l'isolement géographique qui pose des problèmes organisationnels et a un effet négatif sur la prise en charge globale du patient. En effet, même s'il existe un consensus concernant son application, aucune étude n'a réellement prouvé son utilité. De plus, l'étude récente réalisée dans deux services de réanimation de Londres a plutôt montré une absence de différence de dissémination de SARM à partir des patients porteurs placés en chambre individuelle et à partir des patients porteurs placés en chambre à plusieurs lits (46). Cependant, ce qui peut être observé (mais qui demande probablement à être vérifié) en réanimation ne l'est pas obligatoirement dans d'autres types de services de soins aigus (médecine, chirurgie). Ainsi, la mise en place d'études ayant pour but de comparer la dynamique (fréquence et rapidité) de la transmission des SARM dans ce type de services en fonction de l'existence d'un isolement géographique ou non pourrait être pertinente. De plus, en cas d'intérêt prouvé de l'isolement géographique, identifier des patients à haut risque de dissémination et donc à isoler prioritairement pourrait avoir des implications pratiques importantes.

Enfin, les inconvénients de l'utilisation systématique des gants pour la prise en charge des patients porteurs (96) peuvent conduire à remettre partiellement en cause l'une des pierres angulaires des mesures de précautions contacts. Dans ces conditions, on peut se demander si le respect des précautions standard ne serait pas suffisant. Il serait ainsi intéressant de comparer, à l'aide d'indicateurs prenant en considération la pression de colonisation à l'admission, la transmission dans des services appliquant les précautions contacts et dans des services se limitant aux précautions standard dont le respect (en particulier pour ce qui concerne l'hygiène des mains) pourrait être stimulé par différentes méthodes restant à déterminer par des études sociologiques.

Références

1. Abi-Hanna P, Frank A, Quinn J, *et al.* Clonal features of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. *Clin Infect Dis* 2000;30:630-631.
 2. Abudu L, Blair I, Fraise A, *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a community-based prevalence survey. *Epidemiol Infect* 2001;126:351-356.
- Aires-de-Sousa M, Boye K, de Lencastre H, *et al.* High Interlaboratory Reproducibility of DNA Sequence-Based Typing of Bacteria in a Multicenter Study. *J Clin Microbiol* 2006;44:619-621.
3. Akram J, Glatt A. True community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:106-107.
 4. Alvaran MS, Butz A, Larson E. Opinion, knowledge, and self-reported practices related to infection control among nursing personnel in long-term care settings. *Am J Infect Control* 1994;22:367-370.
 5. Archibald LK, Gaynes RP. Hospital-acquired infections in the United States : the importance of interhospital comparisons. *Infect Dis North Am* 1997;11:245-255.
 6. Asensio A, Guerrero A, Querada C, *et al.* Colonization and infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : associated factors and eradication. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;1:20-28.
 7. Aspöck C, Koller W. A simple hand hygiene exercise. *Am J Infect Control* 1999;2:370-372.
 8. Aubry-Damon H, Legrand P, Brun-Buisson C, *et al.* Reemergence of gentamicin-susceptible starins of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: roles of an infection control program and changes in aminoglycoside use. *Clin Infect Dis* 1997;25:647-653.
 9. Avidson S, Tegmark K. Regulation of virulence determination in *Staphylococcus aureus*. *Int J Med Microbiol* 2001;291:159-170.
 10. Ayliffe GAJ. The progressive intercontinental spread methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1997;24:S74-79.
 11. Baba T, Takeuchi F, Kuroda M, *et al.* Genome and virulence determinants of high-virulence community-acquired MRSA. *Lancet* 2002;359:1819-1827.
 12. Baddour LM, Tayidi MM, Walker E, *et al.* Virulence of coagulase-deficient mutants of *Staphylococcus aureus* in experimental endocarditis. *J Med Microbiol* 1994;41:259-263.
 13. Baggett HC, Hennessy TW, Rudolph K, *et al.* Community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with antibiotic use and the cytotoxin Panton-Valentine leukocidin during a furunculosis outbreak in rural Alaska. *J Infect Dis* 2004;189:1565-1573.
 14. Barrett SP, Mummery RV, Chattopadhyay B. Trying to control MRSA causes more problems than it solves. *J Hosp Infect* 1998;39:85-93.
 15. Bassetti S, Bischoff WE, Walter M, *et al.* Dispersal of *Staphylococcus aureus* into the air associated with a rhinovirus infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:196-203.
 16. Becker K, Pagnier I, Schuhen B, *et al.* Does nasal cocolonization by methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains occur frequently enough to represent a risk of false-positive methicillin-resistant *S. aureus* determinations by molecular methods ? *J Clin Microbiol* 2006;44:229-231.
 17. Begier EM, Frenette K, Barrett NL, *et al.* A high-morbidity outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among players on a college football team, facilitated by cosmetic body shaving and turf burns. *Clin Infect Dis* 2004;39:1446-1453.
 18. Berger-Bächli B. Expression of resistance to methicillin. *Trends Microbiol* 1994;2:389-393.
 19. Berger-Bächli B. Genetic basis of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Cell Mol Life Sci* 1999;56:764-770.

20. Berthelot P, Grattard F, Patural H, *et al.* Nosocomial colonization of premature babies with *Klebsiella oxytoca*: probable role of enteral feeding procedure in transmission and control of the outbreak with the use of gloves. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:148-151.
21. Bischoff WE, Reynolds TM, Sessler CN, *et al.* Handwashing compliance by health care workers. *Arch Intern Med* 2000;160:1017-1021.
22. Blanc DS, Petignat C, Moreillon P, *et al.* Quantitative antibiogram as a typing method for the prospective epidemiological surveillance and control of MRSA: comparison with molecular typing. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:654-659.
23. Blanc DV, Pittet D, Ruef C, *et al.* Molecular epidemiology of predominant clones and sporadic strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Switzerland and comparison with European epidemic clones. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:419-426.
24. Blumberg LH, Klugman KP. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in high-risk areas. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:82-85.
25. Boelaert JR, De Smedt RA, De Baere YA, *et al.* The influence of calcium mupirocin nasal ointment on the incidence of *Staphylococcus aureus* infections in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:278-281.
26. Boussaud V, Parrot A, Mayaud C, *et al.* Life-threatening hemoptysis in adults with community-acquired pneumonia due to Panton-Valentine leukocidin-secreting *Staphylococcus aureus*. *Intens Care Med* 2003;29:1840-1843.
27. Boyce JM, Potter-Bynoe G, Chenevert C, *et al.* Environmental contamination due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: possible infection control implications. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:622-627.
28. Boyce JM. It is time for action : improving hand hygiene in hospitals. *Ann Intern Med* 1999;130:153-155.
29. Boyce JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* patients: proven methods to treat colonization and infection. *J Hosp Infect* 2001;48:S9-S14.
30. British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Hospital Infection Society and the Infection Control Nurses Association. Revised guidelines for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitals. *J Hosp Infect* 1998;39:253-290.
31. Brun Y, Bes M. *Staphylococcus*. In : Précis de Bactériologie Clinique, Freney J, Renaud F, Hansen W, Bollet C. eds. ESKA, Paris 2000; pp:783-830.
32. Buckingham SC, McDougal LK, Cathey LD, *et al.* Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a Memphis, Tennessee Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:619-624.
33. Calfee DP, Drubin LJ, Germanson TP, *et al.* Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among household contacts of individuals with nosocomially acquired MRSA. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:422-426.
34. Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP. Epidemiology of hospital-acquired infections in cirrhotic patients: effect of carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and influence of previous antibiotic therapy and norfloxacin prophylaxis. *Epidemiol Infect* 2001;127:443-450.
35. Cauwelier B, Gordts B, Descheemacker P, *et al.* Evaluation of a disk-diffusion method with cefoxitin (30µg) for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:389-392.
36. C-CLIN Paris-Nord. Enquête nationale de prévalence 1996.
<http://www.cclinparisnord.org/ENP/ENP1996/resumpreval96.pdf>
37. C-CLIN Paris-Nord. Surveillance des bactéries multirésistantes à partir du laboratoire dans les hôpitaux de l'interrégion Paris-Nord.
<http://www.cclinparisnord.org/BMR/2004/rappBMR2004.pdf>
38. Cefai C, Ashurst S, Owens C. Human carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* linked with pet dog. *Lancet* 1994;344:539-540.
39. Centers for Disease Control and Prevention / Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Draft Guidelines for Environmental Infection Control

- in Healthcare Facilities. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2001. Available at www.cdc.gov/ncidod/hip/enviro/guide.htm.
40. Centers for Disease Control and Prevention. Follow-up on toxic-shock syndrome. *MMWR* 1980;29:441-444.
 41. Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired *Staphylococcus aureus* – Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:707-710.
 42. Centers for Disease Control and Prevention. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin or soft tissue infections in a state prison: Mississippi, 2000. *Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:919-922.
 43. Centers for Disease Control and Prevention. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among competitive sports participants – Colorado, Indiana, Pennsylvania, and Los Angeles County, 2000-2003. *MMWR* 2003;52:793-795.
 44. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of healthcare-associated MRSA. http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_mrsa_prevention.html
 45. Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, *et al.* Isolation of patients in single rooms or cohorts reduce spread of MRSA in intensive-care units: prospective two-centre study. *Lancet* 2005;365:295-304.
 46. Chaix C, Durand-Zaleski I, Albert C, *et al.* Control of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a cost-benefit analysis in an intensive care unit. *JAMA* 1999;282:1745-1751.
 47. Chambers HF. Methicillin-resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbio Rev* 1997;10:781-791.
 48. Chan R, Molassiotis A, Chan E, *et al.* Nurses' knowledge of and compliance with universal precautions in an acute care hospital. *Int J Nurs Stud* 2003;39:157-163.
 49. Clancy M, Graepler A, Wilson M, *et al.* Active screening in high-risk units is an effective and cost-avoidant method to reduce the rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in the hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:1009-1017.
 50. Clark NC, Weigel LM, Patel JB, *et al.* Comparison of the Tn1546-like elements in vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from Michigan and Pennsylvania. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:470-472.
 51. Coello R, Jimenez J, Garcia M, *et al.* Prospective study of infection, colonization and carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an outbreak affecting 990 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:74-81.
 52. Coello R, Gastmeier P, de Boer AS. Surveillance of hospital-acquired infections in England, Germany, and the Netherlands: will international comparison of rates be possible? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:393-397.
 53. Cohen PR. Cutaneous community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in participants of athletic activities. *South Med J* 2005;98:596-602.
 54. Collen D, Lijnen HR. Staphylokinase, a fibrin-specific plasminogen activator with therapeutic potential? *Blood* 1994;84:680-686.
 55. Collignon P, Gorbell I, Vickery A, *et al.* Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Australia. *Lancet* 1998;352:146-147.
 56. Combes A, Luyt CE, Fagon JY, *et al.* Trial Group. Impact of methicillin-resistance on outcome of *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:786-792.
 57. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Communiqué 2006. <http://www.sfm-asso.fr>
 58. Conly JM, Hills, Ross J, Lertzman J, *et al.* Handwashing practices in an intensive care unit: the effects of an educational program and its relationship to infection rates. *Am J Infect Control* 1989; 17:330-339.
 59. Cookson BD, Lacey RW, Noble WC, *et al.* Mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1990;335:2095-2096.

60. Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC, *et al.* Isolation measures in the hospital management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): systematic review of the literature. *BMJ* 2004;329:533-
61. Corbella X, Dominguez MA, Pujol MA, *et al.* *Staphylococcus aureus* nasal carriage as a marker of subsequent staphylococcal infections in intensive care unit patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:351-357.
62. Cosseron-Zerbib M, Roque Afonso AM, Naas T, *et al.* A control program for MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) containment in a paediatric intensive care unit: evaluation and impact on infections caused by other micro-organisms. *J Hosp Infect* 1998;40:225-235.
63. Courcol RJ, Trivier D, Bissinger MC, *et al.* Siderophore production by *Staphylococcus aureus* and identification of iron-regulated proteins. *Infect Immun* 1997;65:1944-1948.
64. Cox RA, Conquest C, Mallaghan C, *et al.* A major outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* caused by a new phage type (EMRSA-16). *J Hosp Infect* 1995;29:87-106.
65. Cretnik TZ, Vovko P, Retel M, *et al.* Prevalence and nosocomial spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a long-term care facility in Slovenia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:184-191.
66. Crowcroft NS, Ronveaux O, Monnet DL, *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in Belgian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:31-36.
67. Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin Infect Dis* 2004;39:776-782.
68. Dos Santos KRN, Fonseca LS, Filho PPG. Emergence of high-level mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Brazilian university hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:813-816.
69. Dubbert PM, Dolce J, Richter W, *et al.* Increasing ICU staff handwashing: effects of education and group feedback. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;11:191-193.
70. Dufour P, Gillet Y, Bes M, *et al.* Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 2002;40:4289-4294.
71. Dziekan G, Hahn A, Thune K, *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a teaching hospital: investigation of nosocomial transmission using a matched case-control study. *J Hosp Infect* 2000;46:263-270.
72. Ehrenkranz NJ. Antimicrobial prophylaxis in surgery: mechanisms, misconceptions, and mischief. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;14:99-106.
73. Ellis MW, Hospenthal DR, Dooley DP, *et al.* Natural history of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in soldiers. *Clin Infect Dis* 2004;39:971-979.
74. Embil J, Ramotar K, RomanceL, *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in tertiary care institutions on the Canadian prairies 1990-1992. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:646-651.
75. Emmerson M. Antibiotic usage and prescribing policies in the intensive care unit. *Intens Care Med* 2000;26 Suppl1:S26-S30.
76. Ernst EJ, Raley G, Herwaldt LA, *et al.* Importance of control group selection for evaluating antimicrobial use as a risk factor for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:634-637.
77. European Antimicrobial Sureveillance System. EARSS Annual Report 2004. 136 pp: 51-52.
78. Eveillard M, Eb F, Tramier B, *et al.* Evaluation of the contribution of isolation precautions in prevention and control of multi-resistant bacteria in a teaching hospital. *J Hosp Infect* 2001;47:116-124.

79. Eveillard M, Lafargue S, Guet L, *et al.* Association between institutionalization and carriage of multiresistant bacteria in the elderly at the time of admission to a general hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:133-136.
80. Farrington M, Redpath C, Trundle C, *et al.* Winning the battle but losing the war : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection at a teaching hospital. *Q J Med* 1998;91:539-548.
81. Felten A, Grandry B, Lagrange PH, *et al.* Evaluation of three techniques for detection of low-level methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a disk diffusion method with cefoxitin and moxalactam, the Vitek 2 system, and the MRSA-Screen latex agglutination test. *J Clin Microbiol* 2002;40:2766-2771.
82. Fergie J, Purcell K. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in South Texas children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:860-863.
83. Ferreras M, Hoper F, Dalla Serra M, *et al.* The interaction of *Staphylococcus aureus* bi-component gamma-hemolysins and leucocidin with cells and lipid membranes. *Biochim Biophys Acta* 1998;1414:108-126.
84. Francis JS, Doherty MC, Lopatin U. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin gene. *Clin Infect Dis* 2005;40:100-107.
85. Francois P, Huyghe A, Charbonnier Y, *et al.* Rapid and high throughput genotyping of *Staphylococcus aureus* isolates using an automated multiple-locus, variable-number tandem repeat analysis. *J Clin Microbiol* 2005;43:3346-3355.
86. Francois P, Pittet D, Bento M *et al.* Rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from sterile and nonsterile clinical samples by a new molecular assay. *J Clin Microbiol* 2003;41:254-260.
87. Frank A, Marcinak J, Mangat P, *et al.* Community-acquired and clindamycin-susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:993-1000.
88. French GL, Otter JA, Shannon KP, Adams NMT, *et al.* Tackling contamination of the hospital environment by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a comparison between conventional terminal cleaning and hydrogen peroxide vapour decontamination. *J Hosp Infect* 2004;57:31-37.
89. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR *et al.* Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: Project ICARE phase 2. *Clin Infect Dis* 1999;29:245-252.
90. Gaisford WC, Reynolds PE. Methicillin-resistance in *Staphylococcus epidermidis*. Relationship between the additional penicillin-binding-protein and an attachment transpeptidase. *Eur J Biochem* 1989;185:211-218.
91. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, *et al.* CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-140.
92. Gastmeier P, Schwab F, Geffers C, *et al.* To isolate or not to isolate? Analysis of data from the German Nosocomial Infection Surveillance System regarding the placement of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in private rooms in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:109-113.
93. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, *et al.* Mortality risk factors with nosocomial *Staphylococcus aureus* infections in intensive care units: results from the German Nosocomial Infection Surveillance System (KISS). *Infection* 2005;33:50-55.
94. Girou E, Azar J, Wolkenstein P, *et al.* Comparison of systematic versus selective screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in a high-risk dermatology ward. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:583-587.
95. Girou E, Chai SHT, Oppein F, *et al.* Misuse of gloves : the foundation for poor compliance with hand hygiene and potential for microbial transmission ? *J Hosp Infect* 2004;57:162-169.
96. Girou E, Loyeau S, Legrand P, *et al.* Efficacy of handrubbing with alcohol based solution versus standard handwashing with antiseptic soap: randomised clinical trial. *BMJ* 2002;325:362.

97. Girou E, Pujade G, Legrand P, *et al.* Selective screening of carriers for control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in high-risk hospital areas with a high level of endemic MRSA. *Clin Infect Dis* 1998;27:543-550.
98. Goetz A, Posey K, Flemming J, *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a community: a hospital based study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:689-691.
99. Goetz AM, Muder RR. The problem of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : a critical appraisal of the efficacy of infection control procedures with a suggested approach for infection control programs. *Am J Infect Control* 1992;20:80-84.
100. Goldmann D, Larson E. Handwashing and nosocomial infections. *N Eng J Med* 1992;327:120-122.
101. Gorak E, Yamada S, Brown J. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized adults and children without known risk factors. *Clin Infect Dis* 1999;29:797-800.
102. Gorecki P, Schein M, Rucinski JC, *et al.* Antibiotic administration in patients undergoing common surgical procedures in a community teaching hospital : the chaos continues. *World J Surg* 1999;23:429-433.
103. Gottlieb R, Shah M, Perlman D, *et al.* Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in otolaryngology. *Otolaryngol Haed Neck Surg* 1992;107:434-437.
104. Gould IM. A review of the role of antimicrobial policies in the control of antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:459-465.
105. Gould IM. The clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2005;61:277-282.
106. Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:999-1005.
107. Graham M. Frequency and duration of handwashing in an intensive care unit. *Am J Infect Control* 1990;18:77-81.
108. Grmek-Kosnik I, Ihan A, Dermota U, *et al.* Evaluation of separate vs pooled swab cultures, different media, broth enrichment and anatomical sites of screening for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from clinical specimens. *J Hosp Infect* 2005;61:155-161.
109. Groom A, Wolsey D, Naimi T, *et al.* Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a rural American Indian community. *JAMA* 2001;286:1201-1205.
110. Grundmann H, Hori S, Winter B, *et al.* Risk factors for the transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an adult intensive care unit: fitting a model to the data. *J Infect Dis* 2002;185:481-488.
111. Grundmann H, Tami A, Hori S, *et al.* Nottingham *Staphylococcus aureus* population study: prevalence of MRSA among elderly people in the community. *BMJ* 2002;324:1365-1366.
112. Guerin F, Buu-Hoi A, Mainardi J-L, *et al.* Outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to glycopeptides in a Parisian hospital. *J Clin Microbiol* 2000;38:2985-2988.
113. Gwynne-Jones D, Stott N. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a cause of musculoskeletal sepsis in children. *J Pediatr Orthop* 1999;19:413-416.
114. Hanssen AM, Fossum A, Mikalsen J, Halvorsen DS, Bukholm G, Ericson Sollid JU. Dissemination of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Northern Norway : sequence types 8 and 80 predominate. *J Clin Microbiol* 2005;43:2118-2124.
115. Harbarth S, Dharan S, Liassine N, *et al.* Randomized, placebo-controlled, double-blind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1412-1416.

- 116.Harbath S, Sudre P, Dharan S, *et al.* Outbreak of *Enterobacter cloacae* related to understaffing, overcrowding and poor hygiene practices. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:598-603.
- 117.Hardy KJ, Oppenheim BA, Gossain S, *et al.* A study of the relationship between environmental contamination with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and patients' acquisition of MRSA. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:127-132.
- 118.Hardy KJ, Ussery DW, Oppenheim BA, *et al.* Distribution and characterization of staphylococcal interspersed repeat units (SIRUs) and potential use for strain differentiation. *Microbiology* 2004;150:4045-4052.
- 119.Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, *et al.* Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2001;32:1055-1061.
- 120.Harris AD, Samore MH, Carmeli Y. Control group selection is an important but neglected issue in studies of antibiotic resistance. *Ann Intern Med* 2000;133:159.
- 121.Hartstein AI, Denny MA, Mothland VH, *et al.* Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a hospital and an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:405-411.
- 122.Hecker MT, Aron DC, Patel NP, *et al.* Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2003;163:972-978.
- 123.Heczko PB, Höffler U, Kasprovicz A, *et al.* Quantitative studies of the flora of the nasal vestibule in relation to nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol* 1981;14:233-241.
- 124.Heikkila MP, Saris PE. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. *J Appl Microbiol* 2003;95:471-478.
- 125.Henze UU, Berger-Bächi B. Penicillin-binding-protein 4 overproduction increases beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2121-2125.
- 126.Herold B, Immergluck L, Maranan M, *et al.* Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no predisposing risk. *JAMA* 1998;279:593-598.
- 127.Herwaldt LA. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the hospital setting. *Am J Med* 1999 ;106:11-18S.
- 128.Hidron AI, Kourbatova EV, Halvosa JS, *et al.* Risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: emergence of community-associated MRSA nasal carriage. *Clin Infect Dis* 2005;41:159-166.
- 129.Hiramatsu K, Aritaka A, Hanaki H, *et al.* Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997;360:1670-1673.
- 130.Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, *et al.* The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol* 2001;9:486-493.
- 131.Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:135-136.
- 132.Hiramatsu K, Katayama Y, Yuzawa H, *et al.* Molecular genetics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Med Microbiol* 2002;292:69-74.
- 133.Hisata K, Kuwahara-Arai K, Yamamoto M, *et al.* Dissemination of methicillin-resistant staphylococci among healthy Japanese children. *J Clin Microbiol* 2005;43:3364-3372.
- 134.Hsu CCS, Macaluso CP, Special S, Hibble RH. High rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from hospitalized nursing home patients. *Arch Intern Med* 1988;148:569-570.
- 135.http://ifr69.vjf.inserm.fr/compaqh/docs/Faisabilite_IN_pdf
- 136.Hugonnet S, Pernegger TV, Pittet D. Alcohol-based handrub improves compliance with hand hygiene in intensive care units. *Arch Intern Med* 2002;162:1037-1043.

137. Huletsky A, Giroux R, Rossbach V, *et al.* New real-time PCR assay for rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from specimens containing a mixture of staphylococci. *J Clin Microbiol* 2004;42:1875-1884.
138. Huletsky A, Lebel P, Picard FJ, *et al.* Identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in less than 1 hour during a hospital surveillance program. *Clin Infect Dis* 2005;40:976-981.
139. Humphreys H, Duckworth G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) :a reappraisal of control measures in the light of changing circumstances. *J Hosp Infect* 1997;36:167-170.
140. Hunt C, Dionne M, Murdock D, *et al.* Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *JAMA* 1999;282:1123-1125.
141. Hussain F, Boyle-Vavra S, Bethel C, *et al.* Current trends in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a tertiary care pediatric facility. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1163-1166.
142. Ito T, Katayama Y, Hiramatsu K. Cloning and nucleotide sequence determination of the entire *mec* DNA of pre-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* N315. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1449-1458.
143. Ito T, Ma XX, Takeuchi F, *et al.* Novel type V staphylococcal cassette chromosome *mec* driven by a novel cassette chromosome recombinase *crrC*. *Antimicrob Agent Chemother* 2004;48:2637-2651.
144. Jarvis WR. Handwashing – the Semmelweis lesson forgotten? *Lancet* 1994;344:1311-1312.
145. Jeanes A, Rao G, Osman M, *et al.* Eradication of persistent environmental MRSA. *J Hosp Infect* 2005;61:85-86.
146. Jernigan JA, Clemence MA, Stott GA, *et al.* Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a university hospital : one decade later. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:686-696.
147. Jernigan JA, Titus MG, Groschel DHM, *et al.* Effectiveness of contact isolation during a hospital outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Epidemiol* 1996;143:496-504.
148. Ji G, Beavis R, Novick RP. Bacterial interference caused by autoinducing peptide variance. *Science* 1997;276:2027-2030.
149. Johnson LB, Bhan A, Pawlak J, *et al.* Changing epidemiology of community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:431-435.
150. Johnston CP, Cooper L, Ruby W, *et al.* Epidemiology of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections among healthcare workers in an outpatient clinic. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:1133-1136.
151. Kallen A, Driscoll T, Thornton S, *et al.* Increase in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a naval medical center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 2:223-226.
152. Kaplan LM, McGuckin M. Increasing handwashing compliance with more accessible sinks. *Infect Control* 1986;7:408-410.
153. Kapral A, Smith S, Dal D. The esterification of fatty acids by *Staphylococcus aureus* fatty acids modifying enzyme (FAME) and its inhibition by glycerides. *J Med Microbiol* 1992;37:235-237.
154. Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. A new class of genetic element, *Staphylococcus* cassette chromosome *mec* encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1549-1555.
155. Katz PR, Bea TR, Brand F, *et al.* Antibiotic use in the nursing home. Physician practice patterns. *Arch Intern Med* 1990;150:1465-1468.
156. Kauffman CA, Terpenning MS, He X, *et al.* Attempts to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a long-term care facility with the use of mupirocin. *Am J Med* 1993;94:371-378.

157. Kazakova SV, Hageman JC, Matava M, *et al.* A clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among professional football players. *N Eng J Med* 2005;352:468-475.
158. Keene A, Vavagiakis P, Lee MH, *et al.* *Staphylococcus aureus* colonization and the risk of infection in critically ill patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 622-628.
159. Khatib M, Jamaledine G, Abdallah A, *et al.* Hand washing and use of gloves while managing patients receiving mechanical ventilation in the ICU. *Chest* 1999;27:309-314.
160. Kretzer EK, Larson EL Behavioral interventions to improve infection control practices. *Am J Infect Control* 1998;26:245-253.
161. Labischinski H, Johannsen L. Cell wall targets in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drug Resist Updat* 1999;2:319-325.
162. Lacey S, Flaxman D, Scales J, *et al.* The usefulness of masks in preventing transient carriage of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by healthcare workers. *J Hosp Infect* 2001;48:308-311.
163. LaMar JE, Carr RB, Zinderman C, *et al.* entinel cases of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* onboard a naval ship. *Mil Med* 2003;168:135-138.
164. Larson E, Kretzer EK. Compliance with handwashing and barrier precautions. *J Hosp Infect* 1995;30:88-106.
165. Larson E. APIC guideline for handwashing and hand antisepsis in health care settings. *Am J Infect Control* 1995;23:251-269.
166. Larson E. Skin hygiene and infection prevention: more of the same or different approaches? *Clin Infect Dis* 1999;29:1287-1294.
167. Larson EL, Bryan JL, Adler LM, *et al.* A multifaceted approach to changing handwashing behavior. *Am J Infect Control* 1997;25:3-10.
168. Layton M, Hierholzer W, Patterson J. The evolving epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:12-17.
169. Leclercq R. Glycopeptides et staphylocoques. In: *Antibiogramme*. Courvalin P, Leclercq R, Bingen E, eds. Paris 2006:pp 279-288.
170. Lee CK, Glenn DJ. Cefotaxime and ceftriaxone use evaluation in pediatrics. Consideration of cost-effectiveness. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995;22:231-233.
171. Leman R, Alvarado-Lamy F, Pocock S, *et al.* Nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an American Indian Population. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:121-126.
172. Lescure FX, Eveillard M, Douadi Y, *et al.* Community-acquired multiresistant bacteria : an emerging problem ? *J Hosp Infect* 2001;49:149-151.
173. Leski T, Oliveira D, Trzcinski K *et al.* Clonal distribution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Poland. *J Clin Microbiol* 1998;36:3532-3539.
174. Lina G, Gillet Y, Vandenesch F, *et al.* Toxin involvement in staphylococcal scalded skin syndrome. *Clin Infect Dis* 1997;25:1369-1373.
175. Lindenmayer JM, Schoenfeld S, O'Grady R, *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a high school wrestling team and the surrounding community. *Arch Intern Med* 1998;158:895-899.
176. Loeffler A, Boag AK, Sung J, *et al.* Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among staff and pets in a small animal referral hospital in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:692-697.
177. Lopez-Lozano JM, Monnet DL, Yague A, *et al.* Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2000;14:21-31.
178. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2003;111:1265-1273.

179. Lucet JC, Chevret S, Durand-Zaleski I, *et al.* Prevalence and risk factors for carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at admission to the intensive care unit. *Arch Intern Med* 2003;163:181-188.
180. Lucet JC, Grenet K, Armand-Lefevre L, *et al.* High prevalence of carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission in elderly patients : implications for infection control strategies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;121-126.
181. Luzar MA, Coles GA, Faller B, *et al.* *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *N Eng J Med* 1990;322:505-509.
182. Ma X, Ito T, Tiensasitorn C, *et al.* Novel type of staphylococcal cassette chromosome mec identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1147-1152.
183. Madan AK, Raafat A, Hunt JP, *et al.* Barrier precautions in trauma: is knowledge enough? *J Trauma* 2002;52:540-543.
184. Maguire G, Arthur A, Boustead P, *et al.* Emerging epidemic of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in the Northern Territory. *Med J Aust* 1996;164:721-723.
185. Maguire GP, Arthur AD, Boustead PJ, *et al.* Clinical experience and outcomes of community-acquired and nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a northern Australian hospital. *J Hosp Infect* 1998;3:273-281.
186. Maiden MC, Bygraves JA, Feil E, *et al.* Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:3140-3145.
187. Manian FA, Senkel D, Zack J, *et al.* Routine screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients newly admitted to an acute rehabilitation unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:516-519.
188. Manian FA. Asymptomatic nasal carriage of mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a pet dog associated with MRSA infection in household contacts. *Clin Infect Dis* 2003;36:26-28.
189. Marshall C, Wesselingh S, McDonald M, *et al.* Control of endemic MRSA - what is the evidence ? A personal view. *J Hosp Infect* 2004;56:253-268.
190. Martin JM, Perdreau-Remington F, Kartalija M, *et al.* A randomized clinical trial of mupirocin in the eradication of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in human immunodeficiency virus disease. *J Infect Dis* 1999;180:896-899.
191. Martinez-Aguilar G, Avalos-Mishaan A, Hulten K, *et al.* Community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:701-706.
192. Masterson RG, Coia JE, Notman AW, *et al.* Refractory methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage associated with contamination of the home environment. *J Hosp Infect* 1995;29:318-319.
193. Maudsley J, Stone SP, Kibbler CC, *et al.* The community prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in older people living in their own homes: implications for treatment, screening and surveillance in the UK. *J Hosp Infect* 2004;57:258-262.
194. McDougal LK, Steward CD, Killgore GE, *et al.* Pulsed-field gel electrophoresis typing of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from the United-States: establishing a national database. *J Clin Microbiol* 2003;41:5113-5120.
195. McGowan JE Jr. Antibiotic resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 1983;5:1033-1048.
196. McGuckin M, Waterman R, Porten L, *et al.* Patient education model for increasing handwashing compliance. *Am J Infect Control* 1999;27:309-314.
197. McKinnon MM, Allen KD. Long-term MRSA carriage in hospital patients. *J Hosp Infect* 2000;46:216-221.
198. Melzer M, Eykyn J, Gransden R, *et al.* Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more virulent than methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? A comparative cohort

- study of British patients with nosocomial infection and bacteraemia. *Clin Infect Dis* 2003;37:1453-1460.
199. Menzies BE, Kourteva I. Internalization of *Staphylococcus aureus* by endothelial cells induce apoptosis. *Infect Immun* 1998;66:5994-5998.
 200. Merrer J, Santoli F, Appéré-De-Vecchi C, et al. « Colonization pressure » and risk of acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:718-723.
 201. Middleton JR, Fales WH, Luby CD, et al. Surveillance of *Staphylococcus aureus* in veterinary teaching hospitals. *J Clin Microbiol* 2005;43:2916-2919.
 202. Miller MA, Dascal A, Portnoy J, et al. Development of mupirocin resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after widespread use of nasal mupirocin ointment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:811-813.
 203. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Secrétariat d'Etat à la Santé et à l'Action Sociale. Comité technique national des infections nosocomiales. Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques.
<http://www.sante.gouv.fr/html/pointeur/nosoco/bactéries/maitbact.html>
 204. Mishal J, Sherer Y, Levin Y, et al. Two-stage evaluation and intervention program for control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the hospital setting. *Scand J Infect Dis* 2001;33:498-501.
 205. Mitchell JM, McCulloch D, Morris AJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community. *NZ Med J* 1996;110:411.
 206. Mody L, Kauffman CA, McNeil SA, et al. Mupirocin-based decolonization of *Staphylococcus aureus* carriers in residents of 2 long-term care facilities: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003;37:1467-1474.
 207. Monnet DL, Archibald LK, Phillips L, et al. Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: complexities of analysis and modeling. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:388-394.
 208. Monnet DL, Lopez-Lozano JM, Campillos P, et al. Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data : application of ARIMA and transfer functions models. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:S29-S36.
 209. Monnet DL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its relationship to antimicrobial use: possible implications for control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:552-559.
 210. Montanari MP, Massidda O, Mingoia M, et al. Borderline susceptibility to methicillin in *Staphylococcus aureus*: a new mechanism of resistance? *Microb Drug Resist* 1996;2:257-260.
 211. Montgomery P, Semenchuk M, Nicolle LE. Antimicrobial use in nursing homes in Manitoba. *J Geriatr Drug Therap* 1995;9:55-74.
 212. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the emergency department. *New Eng J Med* 2006;355:666-674.
 213. Moreno F, Crisp C, Jorgensen J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a community organism. *Clin Infect Dis* 1995;21:1308-1312.
 214. Muller AA, Mauny F, Bertin M, et al. Relationship between spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in a French university hospital. *Clin Infect Dis* 2003;36:971-978.
- Mupirocin Study Group. Nasal mupirocin prevents *Staphylococcus aureus* exit-site infection during peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2403-2408.
215. Murchan S, Aucken HM, O'Neill GL, et al. Emergence, spread, and characterization of phage variants of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 16 in England and Wales. *J Clin Microbiol* 2004;42:5154-5160.
 216. Murchan S, Kaufmann ME, Deplano A, et al. Harmonization of pulsed-field gel electrophoresis protocols for epidemiological typing of strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a single approach developed by consensus in 10 European laboratories and its application for tracing the spread of related strains. *J Clin Microbiol* 2003;41:1574-1585.

217. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, *et al.* SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:362-386.
218. Naas T, Fortineau N, Spicq C, *et al.* Three-year survey of community-acquired *Staphylococcus aureus* producing Panton-Valentine leukocidin in a French university hospital. *J Hosp Infect* 2005;6:321-329.
219. Naimi T, LeDell K, Boxrud D, *et al.* Epidemiology and clonality of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Minnesota, 1996-1998. *Clin Infect Dis* 2001;33:990-996.
220. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470-485.
221. Nettleman MD, Trilla A, Fridrickson M, *et al.* Assigning responsibility: using feedback to achieve sustained control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Med* 1991;91:228S-232S.
222. Nguyen DM, Mascola L, Brancoff E. Recurring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a football team. *Emerg Infect Dis* 2005;11:526-532.
223. Nguyen MH, Kauffman CA, Goodman RP, *et al.* Nasal carriage and infection with *Staphylococcus aureus* in HIV-infected patients. *Ann Intern Med* 1999;130:221-225.
224. Nijssen S, Bonten MJ, Weinstein RA. Are active microbiological surveillance and subsequent isolation needed to prevent the spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *Clin Infect Dis* 2005;40:405-409.
225. Nimmo G, Schooneveldt J, O'Kane G, *et al.* Community acquisition of gentamicin-sensitive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Southeast Queensland, Australia. *J Clin Microbiol* 2000;38:3926-3931.
226. O'Brien FG, Lim TT, Winnett DC, *et al.* Survey of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from two hospitals in El Paso, Texas. *J Clin Microbiol* 2005;43:2969-2972.
227. O'Brien FG, Pearman JW, Gracey M, *et al.* Community strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* involved in a hospital outbreak. *J Clin Microbiol* 1999;3:2858-2862.
228. O'Kane G, Gottlieb T, Bradbury R. Staphylococcal bacteremia: the hospital or the home? A review of *Staphylococcus aureus* bacteremia at Concord hospital in 1993. *Aust N Z J Med* 1998;28:23-27.
229. Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques. Recommandations méthodologiques pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques dans les laboratoires de microbiologie. http://www.onerba.org/download/guide_onerba.pdf
230. Oie S, Hosokawa I, Kamiya A. Contamination of room door handles by methicillin-sensitive/methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2002;51:140-143.
231. Okuma K, Iwakawa K, Turnidge JD, *et al.* Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. *J Clin Microbiol* 2002;40:4289-4294.
232. Oliveira DC, Tomasz A, deLencastre H. Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis* 2002;2:180-189.
233. Papia G, Louie M, Tralla A, *et al.* Screening high-risk patients for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on admission to the hospital: is it cost-effective? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;20:473-477.
234. Peres-Bota D, Rodriguez H, Dimopoulos G, *et al.* Are infections due to resistant pathogens associated with a worse outcome in critically ill patients? *J Infect* 2003;47:307-316.
235. Pessoa-Silva CL, Posfay-Barbe K, Pfister R, *et al.* Attitudes and perceptions towards hand hygiene among healthcare workers caring for critically ill neonates. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:305-311.

236. Phillips DF. «New look » reflects changing style of patient safety enhancement. *JAMA* 1999;28:217-219.
237. Pickering TD, Gurwitz JH, Zaleznik D, *et al.* The appropriateness of oral fluoroquinolones prescribing in the long-term care setting. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:28-32.
238. Pittet D, Dharan S, Touvneau S, *et al.* Bacterial contamination of the hands of hospital staff during routine patient care. *Arch Intern Med* 1999;159:821-826.
239. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, *et al.* Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Lancet* 2000;356:1307-1312.
240. Pittet D, Mourouga P, Perneger TV and the members of the Infection Control Program. Compliance with handwashing in a teaching hospital. *Ann Intern Med* 1999;130:126-130.
241. Pittet D, Safran E, Harbarth S, *et al.* Automatic alerts for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surveillance and control : role of a hospital information system. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:496-502.
242. Pittet D. Improving adherence to hand hygiene practice : a multidisciplinary approach. *Emerg Infect Dis* 2001;7:234-240.
243. Pittet D. The Lowbury lecture: behaviour in infection control. *J Hosp Infect* 2004;58:1-13.
244. Ploy MC, Grelaud G, Martin C, *et al.* First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. *Lancet* 1998;351:1212.
245. Pottinger JM, Hervaldt LA, Perl TM. Basis of surveillance-an overview. In: Herwaldt LA, Decker MD, editors. *A practical handbook for hospital epidemiologists*. Thorofare, NJ: The Society of Healthcare Epidemiology of America; 1998. pp. 59-79.
246. Poutanen SM, Vearncombe M, McGeer A, *et al.* Nosocomial acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* during an outbreak of severe acute respiratory syndrome. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:134-137.
247. Prevost G, Cribier B, Couppie P, *et al.* Panton-Valentine leucocidin and gamma-hemolysin from *Staphylococcus aureus* ATCC 49775 are encoded by distinct genetic loci and have different biological activities. *Infect Immun* 1995;63:4121-4129.
248. Puzniak LA, Leet T, Mayfield J, *et al.* To gown or not to gown: the effect on acquisition of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 2002;35:18-25.
249. Quenon JL, Eveillard M, Vivien A, *et al.* Evaluation of current practices in surgical antimicrobial prophylaxis in primary total hip prosthesis- a multicentre survey in private and public French hospitals. *J Hosp Infect* 2004;56:202-207.
250. Raad I, Darouiche RO, Dupuis J, *et al.* Central venous catheter coated with minocycline and rifampicine for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections. A randomised, double-blind trial. *Ann Intern Med* 1997;127:267-274.
251. Rahman M, Noble WC, Cookson BD. Mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1987;2:387.
252. Rahman M, Sanderson PJ, Bentley AH, *et al.* Control of MRSA. *J Hosp Infect* 2000;44:151-153.
253. RAISIN/CCLIN/InVS, Rapport 2001
http://www.ccr.jussieu.fr/cclin/ACTU_DIVERS/gisa2004.pdf
254. Rampling A, Wiseman S, Davis I, *et al.* Evidence that hospital hygiene is important in the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2001;49:109-116.
255. Rao GG, Wong J. Interaction between methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA). *J Hosp Infect* 2003;55:116-118.
256. Reagan DR, Doebbeling BN, Pfaller MA, *et al.* Elimination of coincident *Staphylococcus aureus* nasal and hand carriage with intra-nasal application of mupirocin calcium ointment. *Ann Intern Med* 1991;114:101-106.

257. Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales. Recommandations 2004 pour la surveillance des infections nosocomiales. http://www.invs.sante.fr/publications/2002/raisin_oct_2002/index.html
258. Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales. Enquête nationale de prévalence 2001. Résultats. http://www.invs.sante.fr/publications/2003/raisin_enp_2001/index.html
259. Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales. Enquête BMR 2003. Résultats. http://www.invs.sante.fr/publications/2006/bmr_raisin_2003/index.html
260. Reverdy M-E, Jarraud S, Bobin-Dubreux S, *et al.* Incidence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to glycopeptides in two French hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:267-272.
261. Reverdy M-E, Meugnier H, Bes M, *et al.* Epidémiologie des SARM en France. www.invs.sante.fr/publications/2005/snmi/pdf/sarm.pdf
262. Riley D, McCulloch D, Morris AJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the suburbs. *NZ Med J* 1997;111:59.
263. Robert J, Renard L, Grenet K, *et al.* Implementation of isolation precautions: role of a targeted information flyer. *J Hosp Infect* 2006;62:163-165.
264. Rutala W, Stiegel M, Sarrubi F, *et al.* Susceptibility of antibiotic-susceptible and antibiotic-resistant hospital bacteria to disinfectants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:417-421.
265. Sabat A, Krzyszton-Russjan J, Strzalka W, *et al.* New method for typing *Staphylococcus aureus* strains: multiple-locus variable-number tandem repeat analysis of polymorphism and genetic relationships of clinical isolates. *J Clin Microbiol* 2003;41:1801-1804.
266. Saiman L, O'Keffe M, Graham 3rd PL, *et al.* Transmission of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among post partum women. *Clin Infect Dis* 2003;37:1313-1317.
267. Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis* 2003;36:131-139.
268. Salgado CD, Farr BM. What proportion of hospital patients colonized with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* are identified by clinical microbiological cultures? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:116-121.
269. Sanford MD, Widmer AF, Bale MJ, *et al.* Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1994;19:1123-1128.
270. Saravolatz L, Pohlod D, Arking L. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a new source for nosocomial outbreaks. *Ann Intern Med* 1982;97:325-329.
271. Saroglou G, Ciomer M, Bisno AL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: interstate spread of nosocomial infection with emergence of gentamicin-methicillin resistant strains. *Infect Control* 1980;1:81-89.
272. Scanvic A, Denic L, *et al.* Duration of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after hospital discharge and risk factors for prolonged carriage. *Clin Infect Dis* 2001;32:1393-1398.
273. Sexton T, Clarke P, O'Neill E, *et al.* Environmental reservoirs of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in isolation rooms: correlation with patient isolates and implications for hospital hygiene. *J Hosp Infect* 2006;62:187-194.
274. Shahin R, Johnson I, Tolkin J, *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in a child care center following a case of disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:864-868.
275. Sheretz RJ, Reagan DR, Hampton KD, *et al.* A cloud adult: the *Staphylococcus aureus*-virus interaction revisited. *Ann Intern Med* 1996;124:539-547.

276. Shopsin B, Gomez M, Montgomery SO, *et al.* Evaluation of protein A gene polymorphic region DNA sequencing for typing of *Staphylococcus aureus* strains. *J Clin Microbiol* 1999;37:3556-3563.
277. Slaughter S, Hayden MK, Nathan C, *et al.* A comparison of the effect of universal use of gloves and gowns with that of gloves use alone on acquisition of vancomycin-resistant enterococci in a medical intensive care unit. *Ann Intern Med* 1996;125:448-456.
278. Slota M, Green M, Farley A, *et al.* The role of gown and glove isolation and strict handwashing in the reduction of nosocomial infection in children with solid organ transplantation. *Crit Care Med* 2001;29:405-412.
279. Snow M, White GL, Alder SC, *et al.* Mentor's hand hygiene practices influence student's hand hygiene rates. *Am J Infect Control* 2006; 34: 18-24.
280. Soo KO K, Kim Y-S, Song J-H, *et al.* Genotypic diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Korean hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3583-3585.
281. Sproat LJ, Inglis TJ. A multicentre survey of hand hygiene practice in intensive care units. *J Hosp Infect* 1994;26:137-148.
282. Stacey AR, Endersby KE, Chan PC, *et al.* An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a rugby football team. *Brit J Sports Med* 1998;280:421-422.
283. Stackebrandt E, Rainey FA, Ward-Rainey NL. Proposal of a new hierarchic classification system, *Actinobacteria* classis nov. *Int J Syst Bacteriol* 1997;47:479-491.
284. Stein AD, Makawaro TP, Ahmad MF. A survey of doctors' and nurses' knowledge, attitudes and compliance with infection control guidelines in Birmingham teaching hospitals. *J Hosp Infect* 2003;54:68-73.
285. Steinberg J, Clark C, Hackman B. Nosocomial and community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremias from 1980-1993: impact of intravascular devices and methicillin resistance. *Clin Infect Dis* 1996;23:255-259.
286. Stemper ME, Shukla SK, Reed KD. Emergence and spread of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in rural Wisconsin, 1989 to 1999. *J Clin Microbiol* 2004;42:5673-5680.
287. Suntharam N, Hacek DM, Peterson LR. Low prevalence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in adults at a university hospital in the central United States. *J Clin Microbiol* 2001;39:1669-1671.
288. Tacconelli E, Venkataraman L, De Girolami PC, *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia diagnosed at hospital admission : distinguishing between community-acquired versus healthcare-associated strains. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:474-479.
289. Talon D, Mourey F, Touratier S *et al.*, Evaluation of current practices in surgical antimicrobial prophylaxis before and after implementation of local guidelines. *J Hosp Infect* 2001;49:193-198.
290. Talon D, Rouget C, Cailleaux V, *et al.* Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and cross-contamination in a surgical intensive care unit: efficacy of mupirocin ointment. *J Hosp Infect* 1995;30:39-49.
291. Tambyah PA, Habib AG, Ng TM, *et al.* Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Singapore is usually "healthcare associated". *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:436-438.
292. Teare EL, Barrett SP. Is it time to stop searching for MRSA ? Stop the ritual of tracing colonised people. *BMJ* 1997;314:665-666.
293. Teare EL, Cookson B, French G, *et al.* Hand washing: a modest measure with big effects. *BMJ* 1999;318:686.
294. Teare EL, Cookson B, French GL, *et al.* U.K. handwashin initiative. *J Hosp Infect* 1999;43:1-3.

- 295.Tenorio A, Badri SM, Sahgal NB *et al.* Effectiveness of gloves in the prevention of hand carriage of vancomycin-resistant *Enterococcus* species by healthcare workers after patient care. *Clin Infect Dis* 2001;32:826-829.
- 296.Tenover, FC, Arbeit F, Goering RV, *et al.* Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995;33:2333-2239.
- 297.Thomas M, Gillespie W, Krauss J, *et al.* Focus group data as a tool in assessing effectiveness of a hand hygiene campaign. *Am J Infect Control* 2005;33:368-373.
- 298.Thompson BL, Dwyer DM, Ussery XT, *et al.* Handwashing and glove use in a long-term care facility. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:97-103.
- 299.Thompson RL, Cabezudo I, Wenzel RP. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* *Ann Intern Med* 1982;97:309-317.
- 300.Tibballs J. Teaching hospital medical staff to handwash. *Med J Aust* 1996;164:395-398.
- 301.Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikainen O, *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1627-1634.
- 302.Tokars JI, Richards C, Andrus M, *et al.* The changing face of surveillance for health care-associated infections. *Clin Infect Dis* 2004;39:1347-1352.
- 303.Tomasz A, Drugeon HB, de Lencastre H, *et al.* New mechanism for methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus*: clinical isolates that lack the penicillin-binding-proteins with modified penicillin-binding capacity. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1869-1874.
- 304.Tomasz A, Nachman S, Leaf H. Stable class of phenotypic expression in methicillin-resistant clinical isolates of staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:124-129.
- 305.Tomic V, Srli PS, Trinkaus D, Sorli J, Widmer AF, Trampuz A. Comprehensive strategy to prevent nosocomial spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a highly endemic setting. *Arch Intern Med* 2004;164:2038-2043.
- 306.Trim JC, Adams D, Elliott TS. Healthcare workers' knowledge of inoculation injuries and glove use. *Br J Nurs* 2003;12:215-221.
- 307.Troillet N, Carmeli Y, Samore MH, *et al.* Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:181-185.
- 308.Vaisbrud V, Raveh D, Schliesinger Y, *et al.* Surveillance of antimicrobial prophylaxis for surgical procedures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:610-613.
- 309.van Belkum, A, van Leeuwen W, Kaufmann ME, *et al.* Assessment of resolution and intercenter reproducibility of results of genotyping *Staphylococcus aureus* by pulsed-field gel electrophoresis of Smal macrorestriction fragments: a multicenter study. *J Clin Microbiol* 1998;36:1653-1659. [
- 310.Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, *et al.* Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003;9:978-984.
- 311.Vasquez JE, Walker ES, Franzus BW, *et al.* The epidemiology of mupirocin resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a Veterans' Affairs hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:459-464.
- 312.Vath G, Earhart C, Rago J, *et al.* The structure of the superantigen exfoliative toxin A suggest a novel regulation as serine protease. *Biochemistry* 1997;36:1559-1565.
- 313.Veenstra DL, Saint S, Saha S, *et al.* Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection. A meta-analysis. *JAMA* 1999;281:261-267.
- 314.Velasco D, del Mar Tomas M, *et al.* Evaluation of different methods for detecting methicillin (oxacillin) resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:379-382.

315. Vivoni AM, Santos KR, de-Oliveira MP, *et al.* Mupirocin for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: lessons from a decade of use at a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:662-667.
316. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:50-55.
317. Voss A. Preventing the spread of MRSA. Common sense and observational studies are of benefit. *BMJ* 2004;329:521.
318. Vriens MR, Blok HEM, Fluit AC, *et al.* Ten years of strict MRSA-policy in a Dutch University Medical Center : what price are we paying ? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:782-786.
319. Wakefield DS, Helms CM, Massanari RM, *et al.* Cost of nosocomial infection: relative contribution of laboratory, antibiotic, and per diem costs in serious *Staphylococcus aureus* infections. *Am J Infect Control* 1998;16:185-192.
320. Walker ES, Vasquez JE, Dula R, *et al.* Mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: does mupirocin remain effective? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:342-346.
321. Warren JW, Palumbo FB, Fitterman L, *et al.* Incidence and characteristics of antibiotic use in aged nursing home patients. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:963-972.
322. Warshawsky B, Hussain Z, Gregson DB, *et al.* Hospital- and community-based surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : previous hospitalisation is the major risk factor. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:724-727.
323. Wayne SJ, Rhyne RL, Stratton M. Longitudinal prescribing patterns in a nursing home population. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:53-56.
324. Weber SG, Gold HS, Hooper DC, *et al.* Fluoroquinolones and the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1415-1422.
325. Weeks A. Why I don't wash my hands between each patient contact. *BMJ* 1999;319:518.
326. Whitby M, McLaws M-L, Ross MW. Why healthcare workers don't wash their hands: a behavioral explanation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:484-492.
327. Wieneke AA, Roberts D, Gilbert RJ. Staphylococcal food poisoning in the United Kingdom, 1969-90. *Epid Infect* 1993;110:519-531.
328. Williams REO. Healthy carriage of *Staphylococcus aureus* : its prevalence and importance. *Bacteriol Rev.* 1963;27:56-71.
329. Wooton SH, Arnold K, Hill HA, *et al.* Intervention to reduce the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections in a correctional facility in Georgia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:402-407.
330. Wylie JL, Deborah L, Nowicki L. Molecular epidemiology of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Manitoba, Canada. *J Clin Microbiol* 2005;43:2830-2836.
331. Yamazumi T, Marshall SA, Wilke WW, *et al.* Comparison of Vitek Gram-positive susceptibility 106 card and the MRSA-screen latex agglutination test for determining oxacillin resistance in clinical bloodstream isolates of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2001;39:53-56.
332. Yap FH, Gomersall CD, Fung KS, *et al.* Increase in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition rate and change in pathogen pattern associated with an outbreak of severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis* 2004;39:511-516.
333. Yu VL, Goetz A, Wagener M, *et al.* *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on hemodialysis: efficacy of antibiotic prophylaxis. *N Eng J Med* 1986;315:91-96.
334. Zaragozza M, Sallès M, Gomez J, *et al.* Handwashing with soap or alcoholic solutions? A randomised clinical trial of its effectiveness. *Am J Infect Control* 1999;27:258-261.

335. Zimakoff J, Kjelsberg AB, Larsen SO, *et al.* A multicenter questionnaire investigation of attitudes toward hand hygiene, assessed by the staff in fifteen hospitals in Denmark and Norway. *Am J Infect Control* 1992; 20: 58-64.
336. Zinderman CE, Byron C, Malakooti MA, *et al.* Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among military recruits. *Emerg Infect Dis* 2004;10:941-944.
337. Zinn CS, Wreth H, Rosdahl VT, Sarisa Study Group. An international multicenter study of antimicrobial resistance and typing of hospital *Staphylococcus aureus* isolates from 21 laboratories in 19 countries or states. *Microb Drug Resist* 2004;10:160-168.

Résumé.

Le dépistage des patients porteurs de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) à l'admission à l'hôpital est motivé par la nécessité d'identification précoce d'un réservoir asymptomatique afin de mettre rapidement en place des mesures de prévention de la transmission. Cependant, il représente un coût important et ses modalités sont toujours discutées, en particulier en dehors des services de réanimation. C'est pourquoi nous avons étudié dans ce travail différents aspects des programmes de dépistage.

Parallèlement à des facteurs de risque classiques, nous avons identifié les soins à domicile comme un facteur de risque indépendant de portage à l'admission, ainsi que la possibilité de transmission intra-familiale de souches hospitalières, soulignant la nécessité de redéfinir les caractéristiques des patients à risque. Nous avons montré l'intérêt du dépistage à l'admission dans deux services de soins non intensifs (médecine interne et accueil-urgences), et nous avons défini un choix de sites anatomiques à prélever. Les conséquences du type de politique de dépistage choisi sur la valeur de certains indicateurs de surveillance ont également été étudiées. Enfin, nous avons présenté en parallèle l'évolution épidémiologique des SARM dans deux établissements pratiquant des politiques opposées en matière de dépistage.

Le dépistage paraît incontournable dans les programmes de lutte contre le SARM. Il doit cependant être accompagné de mesures barrières efficaces, dont certaines restent discutées ou insuffisamment validées.

Screening strategy of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on admission: adaptation to the diversity of carriage risk factors, impact of this strategy for surveillance indicators and cross-transmission.

Summary.

Screening methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriers at the time of hospital admission is justified by the necessity of an early identification of asymptomatic carriers in order to implement control measures as soon as possible. Nevertheless, screening programmes induce extra-costs and screening strategies are controversial, particularly in non-intensive care units. In the present work, we studied different aspects of screening strategies.

In addition to conventional risk factors, we identified home care as an independent risk factor of MRSA carriage on admission, and the possibility of hospital-acquired MRSA transmission from carriers to households. Therefore, it seems that the definition of patients with risk of carriage should be revised. We demonstrated that screening on admission to two non-intensive care wards (internal medicine and emergency room) can be interesting for control. We also defined a strategy concerning the choice of anatomical sites for screening. The impact of the screening strategy on the values of certain surveillance indicators was also evaluated. Finally, we presented the evolution of MRSA indicators in two hospitals with contrasted screening strategies.

Screening seems to be essential in MRSA control programmes. However, screening would not be effective without the implementation of efficient barrier measures, whose certain are still controversial or not sufficiently validated.