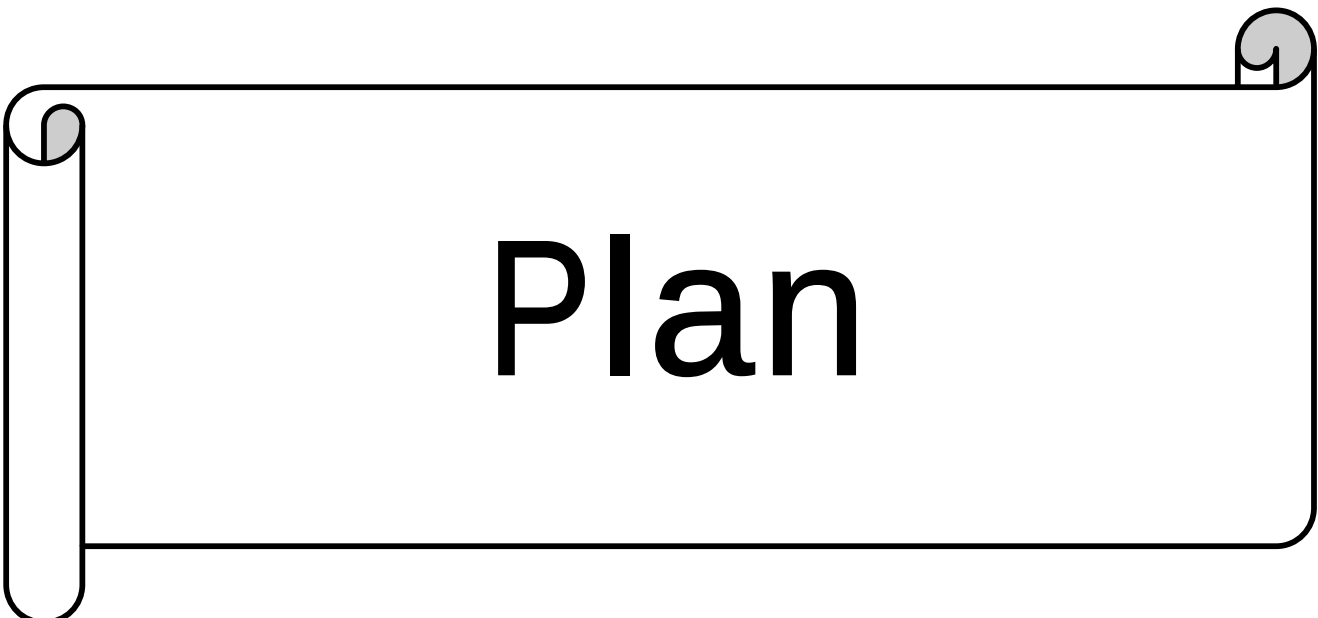




# Plan

|                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <u>INTRODUCTION</u>                                                                              | 1  |
| <u>PARTIE THEORIQUE</u>                                                                          | 4  |
| I- CARACTERES BACTERIOLOGIQUES                                                                   | 5  |
| II- FACTEURS DE VIRULENCE ET PHYSIOPATHOLOGIE                                                    | 5  |
| III- POUVOIR PATHOGENE :                                                                         | 5  |
| 1. De l'habitat à la colonisation                                                                | 5  |
| 2. De la colonisation à l'infection                                                              | 6  |
| 3. Les infections :                                                                              | 6  |
| 3-1. Les infections suppuratives                                                                 | 7  |
| 3-2. Les toxémies                                                                                | 8  |
| IV- EPIDÉMIOLOGIE HOSPITALIÈRE DES SARM                                                          | 10 |
| 1- Données hors Europe                                                                           | 10 |
| 2- Données européennes                                                                           | 11 |
| 3- Données françaises                                                                            | 11 |
| 4- Données marocaines                                                                            | 12 |
| V- FACTEURS DE RISQUE D'ACQUISITION DES SARM                                                     | 12 |
| 1- Facteurs de risque de portage et d'infections à SARM                                          | 13 |
| 2- SARM communautaires (SARM-C)                                                                  | 13 |
| 1-1. Différence entre les SARM hospitaliers et communautaires                                    | 14 |
| 1-2. Caractères microbiologiques des SARM-C                                                      | 15 |
| 1-3. Infections cliniques associés aux SARM-C                                                    | 15 |
| 1-4. Portage nasal des souches de SARM-C                                                         | 16 |
| 1-5. Caractéristiques épidémiologiques des sujets infectés par SARM-C                            | 16 |
| VI- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE                                                                | 16 |
| 1- Sensibilité aux antibiotiques                                                                 | 16 |
| 1-1. Profil de sensibilité habituel                                                              | 16 |
| 1-2. SARM de sensibilité diminuée et résistants aux glycopeptides                                | 17 |
| 2- Modalités de traitement antibiotique                                                          | 18 |
| 2-1. En monothérapie                                                                             | 18 |
| 2-2. Association d'antibiotiques                                                                 | 19 |
| 3- La vancomycine est-elle encore le traitement antibiotique de référence anti-staphylococcique? | 19 |
| 4- Nouvelles molécules                                                                           | 22 |
| 4-1. Linézolide                                                                                  | 22 |

|                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4-2. Daptomycine                                                                       | 23 |
| 4-3. Tigécycline                                                                       | 24 |
| 4-4. Céphalosporines à activité anti-SARM                                              | 24 |
| VII- RECOMMANDATIONS POUR LE BON USAGE DES GLYCOPEPTIDES ET LIPOPEPTIDE                | 25 |
| VIII- PROPOSITIONS DE SCHEMAS THERAPEUTIQUES                                           | 25 |
| IX- ACTUALITES SUR QUELQUES INFECTIONS SEVERES                                         | 29 |
| 1- Bactériémies sur cathéter                                                           | 29 |
| 2- Endocardites infectieuses                                                           | 31 |
| 3- Infections associées à des prothèses et des implants                                | 32 |
| X- LES DIFFÉRENTES MESURES HABITUELLEMENT RETROUVÉES DANS LES PROGRAMMES DE PRÉVENTION | 34 |
| 1- Politique de dépistage des patients porteurs à l'admission                          | 34 |
| 1-1. Intérêt du dépistage                                                              | 35 |
| 1-2. Quels patients prélever ?                                                         | 35 |
| 1-3. Quel(s) site(s) anatomique(s) ?                                                   | 36 |
| 2- Politique de maîtrise de l'antibiothérapie                                          | 36 |
| 3- Les précautions contact (mesures barrières)                                         | 36 |
| 3-1. L'hygiène des mains                                                               | 36 |
| 3-2. Le port de gants                                                                  | 38 |
| 3-3. Le port du masque                                                                 | 39 |
| 3-4. L'isolement géographique                                                          | 39 |
| 3-5. L'entretien de l'environnement                                                    | 40 |
| <u>MATERIEL ET METHODE</u>                                                             | 41 |
| <u>RESULTAT</u>                                                                        | 43 |
| I- EPIDEMIOLOGIE GENERAL DU <i>S. AUREUS</i>                                           | 44 |
| 1- Répartition du <i>S. aureus</i> selon les sites de prélèvements                     | 44 |
| 2- Répartition du <i>S. aureus</i> selon les services                                  | 46 |
| 3- Répartition du <i>S. aureus</i> selon le sexe                                       | 47 |
| II- EPIDEMIOLOGIE DU SARM / SASM                                                       | 48 |
| 1- Répartition selon les services :                                                    | 49 |
| 2- Evolution des souches dans le temps :                                               | 50 |
| III- RESISTANCE DU SARM AUX ANTIBIOTIQUES                                              | 51 |
| <u>DISCUSSION</u>                                                                      | 54 |
| <u>CONCLUSION</u>                                                                      | 59 |
| <u>BIBLIOGRAPHIE</u>                                                                   | 62 |

Le *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) est à la fois un germe commensal et un agent pathogène majeur de l'homme, impliqué dans 1 à 5% des infections communautaires et jusqu'à 30% des infections acquises en milieu hospitalier (nosocomiales). Les infections à *S. aureus* sont très polymorphes, allant d'atteintes cutanées bénignes à des pathologies mettant en jeu le pronostic vital. Les principaux facteurs de risque d'infection sont le portage nasal et toute rupture de la barrière cutanéomuqueuse favorisant la pénétration des germes.

L'introduction de la pénicilline G en thérapeutique a révolutionné la prise en charge et le pronostic des patients infectés par *S. aureus*.

Cependant, la situation épidémiologique a considérablement changé

- Des souches résistantes par production d'une pénicillinase sont apparues dès 1942, rendant nécessaire la recherche de nouveaux antibiotiques. La méticilline, bêtalactamine 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. 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. Puis, dans les années 1990, la fréquence d'isolement des souches sensibles à la gentamicine a augmenté de nouveau pour devenir nettement majoritaire aujourd'hui (84% d'après les données du CCLIN Paris-Nord). 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.
- Des souches hypervirulentes de *S. aureus* responsables de chocs toxiques et de pneumonies nécrosantes gravissimes ont émergé, entraînant un taux de mortalité élevé. Une étude rétrospective réalisée en Allemagne dans 274 services de réanimation et soins intensifs a

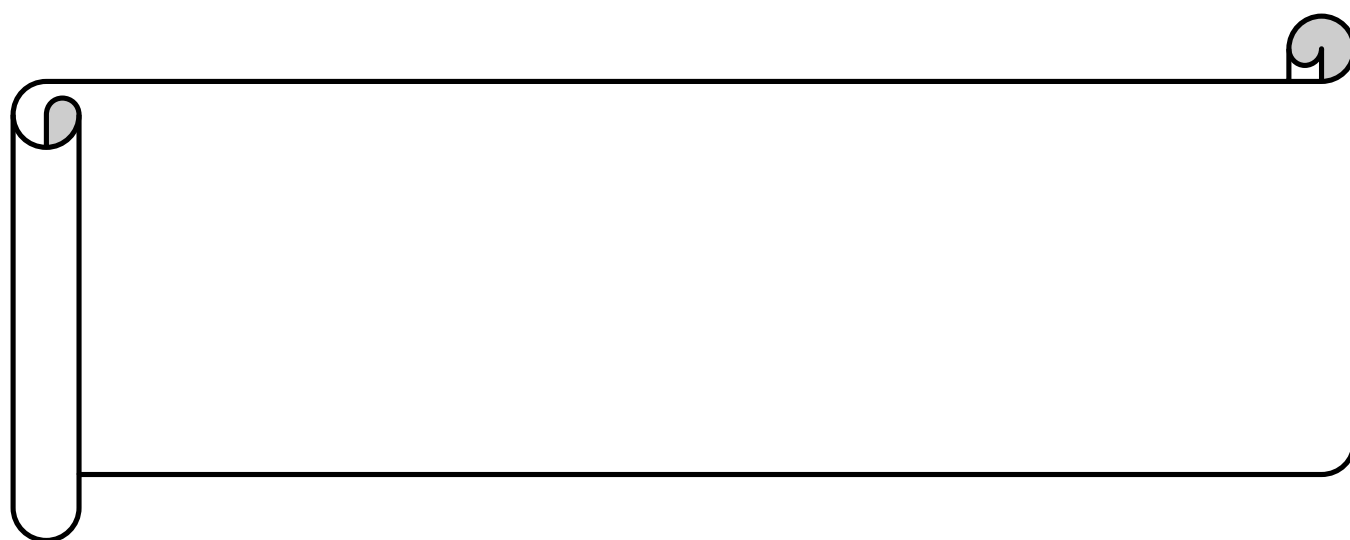
montré que la mortalité des pneumopathies à *S. aureus* était supérieure avec les SARM (16,9%) qu'elle ne l'était avec *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM) (7,0%).

Différentes études ont montré que le SARM constituait un problème mondial et ont souligné 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, surcote 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.

L'objectif de ce travail est de déterminer le taux de prévalence du SARM au CHU de Fès et d'évaluer l'activité in vitro des différents antibiotiques contre cette souche.



#### XI- CARACTERES BACTERIOLOGIQUES :

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.

#### XII- 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 lèsent les cellules et provoquent les syndromes pathologiques [1].

#### XIII- POUVOIR PATHOGENE.

##### 4. 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 [2], il existe 3 statuts de portage nasal de *S. aureus* : 20% de la population est porteuse de manière permanente (porteurs persistants), 60% sont porteurs de manière intermittente, avec des souches qui varient au cours du temps, et 20% ne sont pratiquement jamais porteurs. 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.

## 5. De la colonisation à l'infection :

De nombreuses études réalisées chez des patients en hémodialyse [3], en dialyse péritonéale [4] ou infectés par le virus de l'immunodéficience humaine [5] 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. [6] 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. 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.

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 [7].

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.

## 6. Les infections :

*S. aureus* peut être responsable de deux types de syndromes. Le pouvoir pathogène de *S. aureus* est surtout lié à l'expression de nombreux facteurs de virulence.

| Toxines                                                                           | Syndromes cliniques associés                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PVL                                                                               | Infections cutanées primitives de la peau et des tissus mous<br>Pneumonie nécrosante                                 |
| TSST-1                                                                            | Infections ostéoarticulaires<br>Choc toxique staphylococcique et formes mineures (scarlatine staphylococcique, etc.) |
| Entérotoxines                                                                     | Toxi-infection alimentaire<br>Choc toxique staphylococcique                                                          |
| Exfoliatines                                                                      | Syndrome d'exfoliation généralisée<br>Impétigo bulleux                                                               |
| PVL : leucocidine Panton-Valentine ; TSST-1 : <i>toxic shock syndrome toxin</i> . |                                                                                                                      |

Tableau 1 : Principales toxines de *S. aureus* et pathologies associées[8]

### 1.1. 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 locorégionale (fasciite nécrosante), voire systémique (bactériémies). Parmi elles, on retrouve la folliculite, le furoncle, et l'anthrax.
- Les infections de l'appareil respiratoire : la pneumopathie staphylococcique est rare mais grave, surtout lorsqu'elle est due à des souches productrices de la PVL (pneumopathies nécrosantes hémorragiques). Le tableau associe une hémoptysie, un épanchement pleural, des infiltrats alvéolaires multilobaires extensifs, une leucopénie et une aggravation rapide vers le SDRA avec le plus souvent un état de choc.

La part attribuable aux SARM est en augmentation et s'élevait à plus de 30% entre 2008 et 2010 (données non publiées) [8]. *S. aureus* peut également être responsable d'angines et de sinusites chroniques.

- Les infections endovasculaires et valvulaires cardiaques.
- Les infections musculaires et osseuses : l'ostéomyélite aiguë, l'ostéomyélite chronique. Elles peuvent constituer des formes sévères

surtout chez l'enfant. Cette entité peut être évoquée devant un début aigu, des manifestations systémiques importantes, des lésions radiologiques précoces et un syndrome inflammatoire important. [9]

- Les injections intra-articulaires de corticoïdes, les traumatismes et la toxicomanie sont des facteurs favorisant les arthrites septiques et les bursites de l'adulte.
- Autres infections suppuratives : concernent le système nerveux et les voies urinaires (pyélonéphrites avec ou sans abcès, et prostatites).

## 1.2. Les toxémies :

### ü Le syndrome de choc toxique staphylococcique (SCTS):

La définition des Centers for Disease Control (CDC) [10] repose sur l'association d'une fièvre  $\geq 38^{\circ}9$ , d'érythrodermie généralisée, d'hypotension artérielle systolique, et au moins trois atteintes viscérales. Dans les formes sévères, l'hypotension peut évoluer rapidement vers le choc réfractaire associé à une défaillance multiviscérale.

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 TSST-1 par *S. aureus*.

Cependant, des cas peuvent également survenir après chirurgie nasale, osseuse, gynécologique, ou à partir de plaies ou de brûlures infectées.

Dans une étude comparative, les SCTSnm étaient associés à un taux de bactériémie plus élevé

(50 % versus 0%) et grevés d'une plus forte mortalité que les SCTSm (22% versus 0%) [12]

De façon globale, l'issue des SCTS est fatale dans moins de 5% des cas [11].

La scarlatine staphylococcique avec exanthème (rare) est reconnue comme une forme mineure de choc toxique staphylococcique [13].

|                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Critères</b>                                                                                                                                                         |
| Fièvre $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$                                                                                                                                      |
| Éruption maculaire diffuse                                                                                                                                              |
| Desquamation cutanée tardive                                                                                                                                            |
| Hypotension artérielle ou hypotension orthostatique                                                                                                                     |
| Atteinte multiviscérale (au moins 3 critères mineurs présents)                                                                                                          |
| Vomissements, diarrhée                                                                                                                                                  |
| Myalgies ou $\text{CPK} \geq 5 \text{ N}$                                                                                                                               |
| Hyperhémie vaginale, pharyngée ou conjonctivale                                                                                                                         |
| Urémie ou créatininémie $\geq 2 \text{ N}$                                                                                                                              |
| Bilirubine totale ou transaminases $\geq 2 \text{ N}$                                                                                                                   |
| Thrombopénie $< 100\,000/\text{mm}^3$                                                                                                                                   |
| Désorientation ou altération de la conscience                                                                                                                           |
| Critères biologiques négatifs si réalisés: hémocultures, gorge ou liquide céphalo-rachidien, sérologies rougeole, leptospirose, fièvre pourprée des montagnes rocheuses |
| Critères biologiques supplémentaires n'entrant pas dans la définition d'un cas                                                                                          |
| Isolement de <i>S. aureus</i> dans un prélèvement muqueux ou normalement stérile                                                                                        |
| Production de SAg par la souche responsable                                                                                                                             |
| Absence d'Ac anti-TSST-1 en phase aiguë et/ou séroconversion pendant la convalescence                                                                                   |
| <b>Définition d'un cas</b>                                                                                                                                              |
| Cas certain : 6/6 critères                                                                                                                                              |
| Cas probable : 5/6 critères                                                                                                                                             |
| Cas possible : 4/6 critères                                                                                                                                             |
| N : multiple de la valeur normale ; SAg : superantigène(s) ; Ac : anticorps.                                                                                            |

Tableau 2 : Critères diagnostiques du syndrome du choc toxique staphylococcique [11]

#### ü Le syndrome d'exfoliation généralisée :

C'est une érythrodermie douloureuse initialement périorbitaire 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.

La mortalité est faible chez l'enfant, mais peut atteindre jusqu'à 67 % chez l'adulte atteint de comorbidités. La moitié des décès est liée à la surinfection bactérienne des lésions.

#### ü 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).

#### ü L'entéocolite 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.

### XIV - EPIDÉMIOLOGIE HOSPITALIÈRE DES SARM

Depuis leur apparition au début des années 1960, les souches de SARM se sont rapidement répandues sur l'ensemble des continents et sont responsables de près de 70% des infections à travers le monde.

#### 5 - Données hors Europe :

La plus forte prévalence est retrouvée dans les pays asiatiques ; ainsi une étude à Shanghai en 1999 rapportait 64% de méticillino-résistance [14].

Le continent américain est lui aussi marqué par un fort pourcentage de résistance à la méticilline, compris entre 35 et 40%. [15].

Cependant, une étude parue en 2004 rapporte des chiffres beaucoup plus alarmants. Selon ces données, le nombre de SARM isolés dans les hémocultures aux USA serait passé de 22% en 1995 à 57% en 2001 [16]. 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 [17].

Enfin, en Afrique, les données semblent plus hétérogènes selon les pays : si le nombre de souches de SARM apparaît relativement élevé en Afrique noire (21 à 31%), il est plus faible au Maghreb avec des pourcentages inférieurs à 10% [18].

## 6- Données européennes :

En Europe, les données du système de surveillance des résistances aux antimicrobiens européen, qui implique plus de 600 laboratoires répartis dans 28 pays, permettent de suivre l'évolution de l'incidence des bactériémies à SARM entre 1999 et 2002. Elles révèlent de grandes variations selon les pays avec un gradient nord-sud net : le SARM apparaît beaucoup plus fréquent dans le sud de l'Europe que dans les pays du nord.

Ainsi, les pays scandinaves et les pays bas rapportent un taux de SARM inférieur à 1%, alors que la Grèce, l'Italie, et l'Irlande signalent un taux entre 40 à 45%. On assiste de plus à une augmentation significative du nombre du SARM au cours de la période d'étude, en particulier au Royaume-Uni (31% en 1999 et 45% en 2002) et en Allemagne (9% en 1999 et 19% en 2002).[19]

## 7- Données françaises :

Selon le rapport du SSRAE, 33% des souches *S.aureus* sont résistantes à la méticilline. Si on considère que les bactériémies nosocomiales, le pourcentage de méticillinorésistance est de 40% contre 13% en 1994.[20-21]

Les enquêtes nationales de prévalence des infections nosocomiales ont montré des prévalences de SARM dans l'espèce de 58,8% et 64,2% respectivement [22-23]. 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 [24]. Ces résultats permettent d'affirmer que tous les types d'établissements sont concernés par les SARM.

## 8- Données marocaines :

Entre 1996 et 1997, on soutenait que les fréquences des SARM, dans certains pays d'Afrique noire avaient bien des taux de 21 à 30% mais, au Sénégal ce taux n'était que de 12,5%, celui de la Côte d'Ivoire de 16,8% et celui relevé au Maroc était de 14,4% [113]. Les chiffres voisins de 10% en Afrique du Nord étaient plutôt valables pour l'Algérie et la Tunisie. Des études ultérieures ont confirmé le taux de 10% pour la Tunisie [16] et ont montré des taux très fortement augmentés au Maroc (57%) [120].

Dans une étude prospective qui a duré deux années, de mars 2006 à mars 2008 et qui a été réalisée dans deux hôpitaux universitaires à Rabat au Maroc, Le taux de résistance de *S. aureus* à la méthicilline était de 19,3% [111].

## XV- FACTEURS DE RISQUE D'ACQUISITION DES SARM

La rapidité avec laquelle les souches de SARM se répandent et leur répartition géographique sont très variables selon les pays. Il existe également de grandes différences selon le type de structure de soin considéré, les unités de soins intensifs et les services de chirurgie constituant les principaux réservoirs de SARM[15]. Ces variations sont un bon reflet des pratiques médicales et des mesures mises en œuvre pour contrôler l'émergence et la dissémination des bactéries multirésistantes.

Deux principaux facteurs sont en effet impliqués :

- La consommation d'antibiotiques : les plus forts taux de SARM sont retrouvés dans les pays [25] et les services hospitaliers [26] les plus prescripteurs d'antibiotiques ; l'impact des fluoroquinolones, dont la consommation a considérablement augmenté des dernières années, semble particulièrement notable [27] ; il a été démontré que la réduction de la pression antibiotique peut faire baisser la fréquence des infections à SARM [28].
- Le respect des règles individuelles et collectives d'hygiène : la transmission interindividuelle des souches de SARM en milieu hospitalier est un phénomène clairement admis [29].

### 3- Facteurs de risque de portage et d'infections à SARM :

Les facteurs de risque de colonisation par SARM sont à présent bien identifiés [30] : ils se résument essentiellement à une hospitalisation datant de moins de 6 mois, une exposition récente à des soins ambulatoire, et un traitement antibiotique (fluoroquinolones et bêtalactamines surtout) datant de moins de 3 mois.

Le dépistage d'un portage de SARM par un frottis nasal apparaît particulièrement licite dans ces situations. En effet, celui-ci constitue un facteur de risque majeur significativement augmenté d'infections à SARM pendant une hospitalisation en soins intensifs chez les patients colonisés à l'admission par rapport à ceux non colonisés[31].

La présence d'un dispositif intravasculaire (cathéter artériel ou veineux, chambre implantable) est également un facteur de risque [32]

### 4- SARM communautaires (SARM-C) :

Les souches de *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM), apparues dans les années 1960, n'ont concerné pendant longtemps que le milieu hospitalier. Elles ne sont généralement pas retrouvées en dehors de l'hôpital sauf chez certains patients ayant des facteurs de risque établis.

Si comme dans l'étude de Taconelli *et al.* [33-34], 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.

Depuis 1999, on assiste à l'émergence de nouvelles souches de SARM détectées en dehors de l'hôpital chez des sujets jeunes, sans facteur de risque particulier. Ces SARM communautaires contiennent les gènes de la Leucocidine de Panton Valentine et occasionnent des infections cutanées suppuratives et nécrosantes. Ces nouvelles souches sont hautement épidémiques et constituent un problème de santé publique émergent au niveau mondial. Ces données nouvelles bouleversent l'épidémiologie de *S. aureus* et la prise en charge thérapeutique des infections cutanée.

## 1 - 6. Différence entre les SARM hospitaliers et communautaires :

Ces SARM ont pu être classés en deux catégories : [35]

- Les souches de SARM d'origine hospitalière, acquises par des patients à l'occasion d'une hospitalisation ou de chirurgie récente ou lors de soins ambulatoires, et secondairement responsables d'une infection, parfois plusieurs années après ; leur profil de sensibilité aux antibiotiques et leurs caractéristiques moléculaires sont comparables aux souches nosocomiales.
- Les souches des SARM réellement communautaires : comparées aux souches nosocomiales, elles ont un spectre infectieux (infections graves de la peau et des tissus mous et pneumonies nécrosantes plus fréquents), et un profil de sensibilité aux antibiotiques (sensibilité aux fluoroquinolones, résistances à l'acide fusidique) différents, et présentent des variations génétiques notables (portage fréquent du gène de la Leucocidine de Panton-Valentine). [36]

Malgré ces différences, il est en pratique difficile de déterminer formellement l'origine d'une souche donnée et la part respective de chacun des deux types de souches dans les infections à SARM révélées en milieu communautaires. Si leur incidence globale semble proche de 30%, la proportion de souches d'origine hospitalière après analyse des facteurs de risque est probablement très nettement prépondérante. La part des souches réellement communautaires apparaît ainsi très variable selon les études, de moins de 0,4% [37] à 20% [38].

En dépit du caractère encore exceptionnel de ces souches, leur émergence est réellement préoccupante en raison de la sévérité des infections dont elles sont responsables, et du retard de la mise en place d'une antibiothérapie adaptée qu'elles peuvent entraîner.

### 1-7. Caractères microbiologiques des SARM-C :

La différence des souches hospitalières généralement multirésistantes, les SARM-C gardent une sensibilité à la plupart des antibiotiques (hormis les b-lactamines).

Les SARM-C sont fortement associés à certains éléments génétiques : la cassette de résistance à la méthicilline SCC-mec (staphylococcal chromosomal cassette) de type IV (85 à 100 % des isolats), les gènes de la Leucocidine de Panton Valentine ou PVL (77 à 100 %) et l'allèle AGR (accessory gene regulator) de type 3 (65 à 100 %) considéré comme un marqueur phylogénétique stable [39]. Ces trois éléments génétiques ne sont jamais associés aux SARM-H. Enfin, les études génomiques par PFGE (pulsed field gel electrophoresis) et MLST (multilocus sequence typing) révèlent la nature clonale des SARM-C dont le fond génétique est différent de celui des SARM-H.

### 1-8. Infections cliniques associées aux SARM-C :

Les infections à SARM-C sont majoritairement des infections suppuratives de la peau et des tissus mous, parfois graves [40]. Depuis 2002, la littérature médicale rapporte de nombreux cas de furoncles, d'abcès, de dermohypodermes infectieuses à SARM-C chez des sujets jeunes.

La présentation clinique est inhabituelle avec un aspect initial pouvant simuler des piqûres d'araignée. Ces infections sont généralement nécrotiques et collectées et le traitement antibiotique seul est souvent insuffisant. Le à la chirurgie est donc fréquent : incision et drainage évacuateur des lésions pour les furoncles et les abcès, débridement chirurgical large, parfois complété d'une greffe de peau pour les dermohypodermes [41]. Certaines infections se compliquent d'infections systémiques : bactériémie, endocardite, ostéomyélite.

Les SARM-C sécréteurs de PVL ont été également impliqués dans des cas de pneumonies nécrosantes dont le taux de mortalité est voisin de 80 % [42].

Bien que plus rares, des cas d'impétigo liés à des SARM-C possédant les gènes des exfoliatines ont été également décrits [43].

## 1-9. Portage nasal des souches de SARM-C : [44]

Le taux de portage nasal habituel de *S. aureus* est de 30 % dans la population générale. Il est habituellement plus important chez les patients porteurs d'infections cutanées. Or, la détection du portage nasal de SARM-C contenant les gènes de la PVL semble rare. Elle est exceptionnelle dans la population générale et ne dépasse pas 3 % dans les rares études concernant le portage nasal dans les communautés atteintes par des infections à SARM-C. Les SARM-C sont donc essentiellement isolés à partir de lésions cutanées et non dans le nez.

## 1-10. Caractéristiques épidémiologiques des sujets infectés par les SARM-C :

Le manque d'hygiène semble associé à l'acquisition d'une infection à SARM-C. Les études chez les militaires, les sportifs ou les prisonniers ont montré que les difficultés d'accès aux douches et au savon étaient associées aux épidémies de SARM-C.

En outre, les patients infectés par les SARM-C n'appartiennent pas aux mêmes groupes sociaux que les porteurs de SARM-H.

L'étude américaine de Naimi et al. [38] comparant les patients porteurs de SARM-C aux porteurs de SARM-H met en évidence des différences significatives entre les deux groupes. Les SARM-C sont associés à des patients plus jeunes (23 versus 68 ans), plus pauvres, et appartenant à des minorités ethniques (Indiens d'Amérique, Asiatiques, Hispaniques). Bien que non identifié statistiquement, l'appartenance à une communauté « fermée » semble constituer un facteur de risque.

## XVI- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

### 2- Sensibilité aux antibiotiques :

#### 4-5. Profil de sensibilité habituel :

Les études épidémiologiques réalisées en Europe et en France permettent de définir schématiquement trois grands groupes d'antibiotiques d'activité variable sur les SARM [45-46]. Les bêtalactamines en sont par définition exclues.

Le premier groupe comprend des classes d'antibiotiques actifs sur 90 à 100% des souches. Il inclut :

- Les glycopeptides (Vancomycine, Teicoplanine) qui constituent le traitement de référence des infections à SARM.
- On y trouve également les streptogramines, avec la Pristynamycine et la Quinupristine/Dalfopristine de développement plus récent.
- Enfin, s'y ajoutent trois nouvelles classes d'antibiotiques : les oxazolidinones, les Glycylcyclines, et les Lipopeptides, dont le Linézolide, la Tigécycline et la Daptomycine sont respectivement les seuls représentants.

Le 2<sup>ème</sup> groupe rassemble différentes classes d'antibiotiques dont l'activité est inconstante sur SARM, avec 40 à 80% de souches sensibles. On y trouve :

- La Rifampicine, la Fosfomycine, l'acide fusidique, et le Triméthoprime-Sulfaméthoxazole.
- On peut également y classer la Gentamycine qui est l'aminoside le plus actif sur le SARM [46].

Enfin, un 3<sup>ème</sup> groupe comprend l'ensemble des antibiotiques jamais ou rarement actifs sur les SARM. Il contient en particulier :

- Les fluoroquinolones, dont la résistance s'est développée de manière exponentielle sur les 15 dernières années suite à l'explosion du nombre de prescriptions.
- On retrouve également l'érythromycine et la clindamycine.

#### 4-6. SARM de sensibilité diminuée et résistants aux glycopeptides :

Depuis leur découverte en 1996, on assiste à l'émergence de souches de SARM de sensibilité diminuée aux glycopeptides. Une souche de *S.aureus* de sensibilité intermédiaire à la vancomycine (GISA ou VISA pour glycopeptide ou vancomycin intermediate-sensitive staphylococcus aureus) se définit par une concentration minimale inhibitrice (CMI) comprise entre 4 et 8mg/l pour la vancomycine. Les souches résistantes VRSA ont une CMI  $>$  ou  $=$  à 8 mg/l. On parle également de *S.aureus* de sensibilité hétérogène (hétéro-VISA) lorsqu'une souche apparaît sensible à la vancomycine mais contient des sous-populations de sensibilité intermédiaire.

Il faut noter que toutes les souches de sensibilité diminuées aux glycopeptides décrites jusqu'à présent étaient résistantes à la méticilline.

La fréquence des GISA et VISA est difficile à estimer en raison de nombreuses méthodes diagnostiques de sensibilité et de spécificité très hétérogène. Des chiffres de prévalence de 1 à 5% des SARM semblent valables en Europe, aux USA et en Asie [47]. En France, une étude réalisée en 2002 trouvait 1 à 3% de GISA selon la méthode utilisée [48].

Au total, si la proportion de GISA reste très minime parmi les SARM, leur émergence représente une menace certaine. Ils peuvent en effet exposer à des échecs de traitement chez des patients pour qui l'arsenal thérapeutique est déjà limité.

## 5- Modalités de traitement antibiotique :

### 5-1. En monothérapie :

Les glycopeptides constituent le traitement de référence des infections à SARM.

La vancomycine doit être administrée en perfusion continue de préférence. La teicoplanine a une efficacité équivalente si elle est utilisée à fortes doses. Elles présentent toutefois plusieurs inconvénients :

- Une bactéricidie lente, inférieure à celle des bêta-lactamines [49], responsable d'une réponse clinique souvent retardée [59].
- Une mauvaise diffusion dans certains tissus, en particulier le LCR,
- Des effets indésirables potentiellement graves (insuffisance rénale, ototoxicité).

Un dernier inconvénient lié à l'utilisation des glycopeptides est leur pharmacocinétique relativement imprévisible d'un individu à l'autre. En conséquence, il est généralement recommandé d'en surveiller régulièrement les taux sériques. Il s'agit en effet de limiter la toxicité du traitement tout en maintenant une concentration sanguine d'antibiotique supérieure à la concentration minimale inhibitrice [51].

## 5-2. Association d'antibiotiques :

Les antibiotiques sus cités peuvent être prescrits en monothérapie, leur efficacité étant bien démontré et le risque d'émergence de résistance étant limité ; toutefois, il est souvent recommandé d'associer ces molécules à d'autres antibiotiques actifs en cas de bactériémie à SARM. Le but est double : augmenter l'efficacité du traitement par une action synergique, et limiter le risque d'émergence du mutant résistant. La gentamycine peut ainsi être associée en cas de signes de gravité étant donné sa bactéricidie rapide. La rifampicine, grâce à une excellente diffusion intratissulaire, apparaît particulièrement intéressante en cas de localisation secondaire osseuse ou articulaire. L'acide fusidique et la fosfomycine peuvent également être utilisés. Enfin, une alternative consiste à associer une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération à la fosfomycine si la souche de SARM est sensible à ce dernier antibiotique [51].

Cette association apparaît en effet synergique et très efficace sur le SARM. Elle est particulièrement intéressante en cas d'infection méningée grâce à une bonne diffusion dans le liquide céphalorachidien [51].

Cependant, il convient de préciser que jamais aucune étude contrôlée n'a démontré la supériorité des associations sur la monothérapie. La réalisation d'association ne fait d'ailleurs pas partie de recommandations britanniques [52]. Cette attitude repose surtout sur des arguments expérimentaux obtenus in vitro ou chez l'animal. Or elle majore le risque de survenue d'effets secondaires graves (insuffisance rénale en particulier). Il convient donc d'utiliser les associations d'antibiotiques de manière raisonnée, en évaluant bien le rapport bénéfice/risque selon le terrain et la sévérité de l'infection.

## 6- La vancomycine est-elle encore le traitement antibiotique de référence anti-staphylococcique?

Pour A. Soriano [53], la vancomycine a trop d'inconvénients pour rester la molécule anti-staphylococcique de référence en première intention : CMI trop élevées, activité bactéricide insuffisante, mauvaise diffusion tissulaire, absence d'activité sur les biofilms et sur les variants à petites colonies, tels sont selon lui les principales failles.

Les bactériémies à SARM restent grevées d'une mortalité élevée et l'utilisation de la vancomycine n'a guère permis de l'améliorer. Fondée sur l'analyse de 510 épisodes observés au cours d'une période de 15 ans, une étude récente insiste sur l'importance pronostique d'une antibiothérapie empirique d'emblée adaptée [54].

Fait important à souligner, cette étude et la revue de la littérature montrent qu'aucun progrès n'a été accompli dans les bactériémies à SARM en termes de mortalité à 30 jours. De 43 % au cours des années 1988-1994, elle est restée stable à 44 % (toutes causes confondues) au cours de la période 1999-2007.

Seule l'adéquation de l'antibiothérapie empirique initiale possède une valeur pronostique favorable pour la survie, avec une mortalité de 33 % contre 49 % dans le cas contraire. Or la quasi-totalité des patients de la littérature ont été traités par la vancomycine.

De multiples études démontrent de façon concordante que l'antibiothérapie empirique par la vancomycine est significativement inférieure aux bêta-lactamines en termes de taux d'échec ou de mortalité lorsqu'il s'avère que la bactériémie est liée à un SA sensible à la méticilline (SASM) [55,56,57].

La surveillance des taux de vancomycine fait partie des recommandations des sociétés savantes américaines. Lorsque les CMI de la vancomycine atteignent ou dépassent 2 mg/l, il devient impossible d'atteindre cette cible sans une toxicité, notamment rénale [58].

Dans les nouvelles recommandations de la Société américaine de maladies infectieuses pour le traitement des bactériémies et des endocardites à SARM, la vancomycine est recommandée à la dose de 30 mg/kg/j, mais seulement lorsque la CMI est  $\leq 2$  mg/l (niveau de preuve A-II), et la Daptomycine à la dose de 6 mg/kg/j (A-I), voire 8-10 mg/kg/j, avec dans les deux cas une durée de traitement d'au moins six semaines [59].

Le seuil de la sensibilité à la vancomycine et les cibles pharmacocinétiques doivent, selon A. Soriano, être redéfini car les taux d'échec et de mortalité associés aux seuils actuels sont trop élevés [60,61]. La révision à la hausse des cibles pharmacocinétiques risque toutefois de poser des problèmes de tolérance [62,63,64].

|                                              | Vancomycine | Cloxacilline | Daptomycine | Linézolide |
|----------------------------------------------|-------------|--------------|-------------|------------|
| CMI basses                                   | -           | +            | +           | -          |
| Activité bactéricide                         | -           | +            | +           | -          |
| Supériorité dans les modèles expérimentaux   | -           | +            | +           | ±          |
| Diffusion tissulaire                         | -           | ±            | ±           | +          |
| Effet pro-inflammatoire                      | -           | -            | +           | +          |
| Activité sur les biofilms                    | -           | -            | +           | ±          |
| Variants à petites colonies/intracellulaires | -           | -            | ±           | ±          |
| Coût d'acquisition                           | +           | +            | -           | -          |

Tableau 3 : Mérites comparés des molécules antistaphylococciques. D'après A. Soriano [53].

Avocat de la défense, A. MacGowan a pu démontrer que la vancomycine venait très largement au premier rang des antistaphylococciques par le nombre de publications, dont l'ensemble forme un corpus solide de connaissances sur lesquelles le clinicien peut s'appuyer : près de 1500 articles extraits de la base *PubMed* dont 210 dans *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, revue de référence, soit plus de publications pour la seule vancomycine que pour toutes les autres molécules réunies.

Une étude a montré que 100 % des 2700 souches de staphylocoques isolées dans 12 pays européens étaient sensibles in vitro à la vancomycine [65].

Dans une étude américaine, 3 % seulement des 1800 souches de SARM testées avaient une CMI de la vancomycine > 1 mg/l.

Quant au problème du « glissement des CMI » de la vancomycine, c'est-à-dire la tendance signalée par plusieurs auteurs à une augmentation des CMI sans dépassement du seuil de sensibilité, avec pour conséquence une diminution du taux de succès du traitement, il s'agit d'un phénomène local, circonscrit à un ou deux centres dans un pays, et non une tendance générale [66,67].

De nombreux essais cliniques de phase III ont comparé les nouvelles molécules anti-staphylococciques à la vancomycine et aucun d'entre eux n'a montré de supériorité sur la molécule de référence. Il faut souligner toutefois qu'ils étaient presque tous conçus pour démontrer l'absence d'infériorité. Le profil de toxicité de la vancomycine est bien connu, étayé par une très large expérience clinique. Il peut être optimisé grâce à la surveillance pharmacologique des concentrations plasmatiques.

Pour conclure, les recommandations aussi bien européennes que nord-américaines continuent de placer la vancomycine au plus haut niveau de preuve pour le traitement des infections à SARM.

## 7- Nouvelles molécules :

### 7-1. Linézolide :

C'est le premier membre d'une nouvelle classe d'antibiotiques synthétiques, les oxazolidinones. Le Linézolide inhibe in vitro la synthèse de facteurs de virulence de S.aureus, comme celles de Leucocidine de Panton-Valentine (PVL), et la toxine de choc toxique staphylococcique (TSST-1).

Il est actif sur la plupart des bactéries à Gram positif telle que le S.aureus (notamment SARM et GISA) [68,69].

Utilisable par voie orale ou IV, il présente des propriétés pharmacocinétiques très intéressantes. Après administration per os, il est rapidement absorbé avec une biodisponibilité de 100% et diffuse très bien, notamment au niveau pulmonaire et du LCR [70]. Sur le S.aureus, il est bactériostatique et possède un effet post antibiotique d'environ 2 heures, mais aucune synergie avec les aminosides n'a été démontrée.

Plusieurs études de phase III ont montré l'efficacité du Linézolide sur les SARM [70].

Une première étude comparait le Linézolide (600 mg x 2/jour) à la vancomycine (1g x 2/jour) pour les infections à SARM, notamment bactériémies, infections compliquées de la peau et des tissus mous (IcPTM) et des infections urinaires (IU). Les taux de guérison étaient comparables (94% vs 87%) ainsi que les taux d'éradication microbiologique (72% vs 73%). Ces résultats ont été confirmés par d'autres études comparant le Linézolide à la Vancomycine aux mêmes posologies dans le traitement des infections à SARM : pneumonies nosocomiales (taux de guérison de 59% vs 46%).

Une méta-analyse récente rapporte l'utilisation du Linézolide dans le traitement des endocardites avec un taux de guérison global de 64%.

L'effet secondaire majeur rapporté était l'apparition d'une thrombopénie (incidence de 2,4%) réversible, dépendante de la dose et de la durée du traitement souvent supérieure à 14 jours.

En France, ses indications sont le traitement des pneumonies communautaires ou nosocomiales et des IcPTM à la posologie de 600 mg x 2/j pendant 10 à 14 jours.

Aux USA, il est aussi indiqué dans les infections non compliquées de la peau et des tissus mous (400 mg x 2/jour). La durée maximale du traitement est de 28 jours avec une surveillance hebdomadaire de la NFS [70].

### 7-2. Daptomycine :

Produit dérivé de la fermentation de *Streptomyces roseosporus*, il est le premier et seul représentant de la classe des lipopeptides cycliques[71,72].

Découverte dans les années 1980, l'utilisation de cet antibiotique a été retardée du fait d'une toxicité musculaire observée au cours des premiers essais cliniques.

Le spectre d'activité de la Daptomycine comprend la grande majorité des bactéries à gram Positif y compris le SARM et GISA.

Cette molécule, uniquement administrable par voie IV, présente une diffusion extravasculaire limitée principalement au niveau des tissus fortement vascularisés [71].

A noter qu'elle est inactivée par le surfactant pulmonaire.

La Daptomycine a un effet post antibiotique sur le SARM qui est dose dépendant allant d'une à six heures in vitro. Une synergie bactéricide a été observée en association à la gentamycine.

Des études de phase III ont montré la non infériorité de la Daptomycine (4mg/kg /jour en une fois) vis-à-vis la vancomycine (1g x2/jour) (75% vs 70%).

En France, elle est indiquée dans les infections des tissus et de la peau (4mg/kg/j) en une seule fois pendant 7 à 14 jours. En raison d'un risque potentiel de toxicité musculaire, un dosage hebdomadaire des CPK est nécessaire [71].

Cependant, elle est faiblement active dans les infections pulmonaires et des résistances ont été rapportées parmi des isolats cliniques de SARM [73].

### 7-3. Tigécycline :

La Tigécycline est la 1<sup>ère</sup> glycycline, nouvelle classe d'antibiotiques dérivée de la famille des tétracyclines.

La Tigécycline possède un large spectre sur les bactéries à Gram positif et négatif aérobies et anaérobies [74,75 à 80].

Elle est active sur les souches SARM et GISA [74,75 à 80].

Sur le SARM, l'activité de la Tigécycline était comparable à celle de la vancomycine, le Linézolide et la Daptomycine.

En France, elle est indiquée dans les IcPTM à la posologie de 100mg en dose initiale suivie d'une dose de 50 mg toutes les 12h pendant 5 à 14 jours, elle ne semble pas un bon candidat au traitement des bactériémies et endocardites [81,82].

### 7-4. Céphalosporines à activité anti-SARM :

Deux nouvelles céphalosporines à large spectre ayant une activité sur le SARM sont actuellement en essais cliniques : le Ceftobiprole et la Ceftaroline.

#### a- Ceftobiprole :

Son intérêt par rapport aux céphalosporines déjà commercialisées réside dans le fait qu'elle a une forte affinité pour la PLP2a responsable de la résistance aux B-lactamines chez le S.aureus.

Son spectre est large incluant le SARM et le GISA. Les études de résistances par passage successifs en concentrations sub-inhibitrices de souches SARM ont montré que la fréquence de mutants in vitro était très faible. De plus, aucune résistance in vivo n'a été détectée. Il existe uniquement pour usage IV.

Des études de phase III ont été menées pour le traitement des IcPTM par daptomycine (500mg X2/J) [83] comparé à la vancomycine (1g x2/J), le taux de guérison n'était pas significativement différent (92% vs 90).

Ce produit est déjà commercialisé dans le Canada (Zeftera) et la Suisse (Zevtera), pour le traitement des IcPTM, y compris le pied diabétique ainsi qu'en monothérapie des infections nosocomiales (ex : pneumonies acquises sous ventilation) mais aussi pour les pneumonies à SARM communautaires.

*b - Ceftaroline :*

Elle possède de nombreuses analogies avec le Ceftobiprole. C'est une céphalosporine à large spectre ayant une activité bactéricide sur le SARM. Comme le Ceftobiprole, la Ceftaroline est un nouvel antibiotique prometteur avec un large spectre couvrant notamment les pathogènes respiratoires sauf atypiques et qui pourrait dans un premier temps être indiqué dans le traitement des IcPTM.

XVII- RECOMMANDATIONS POUR LE BON USAGE DES GLYCOPEPTIDES ET LIPOPEPTIDE :

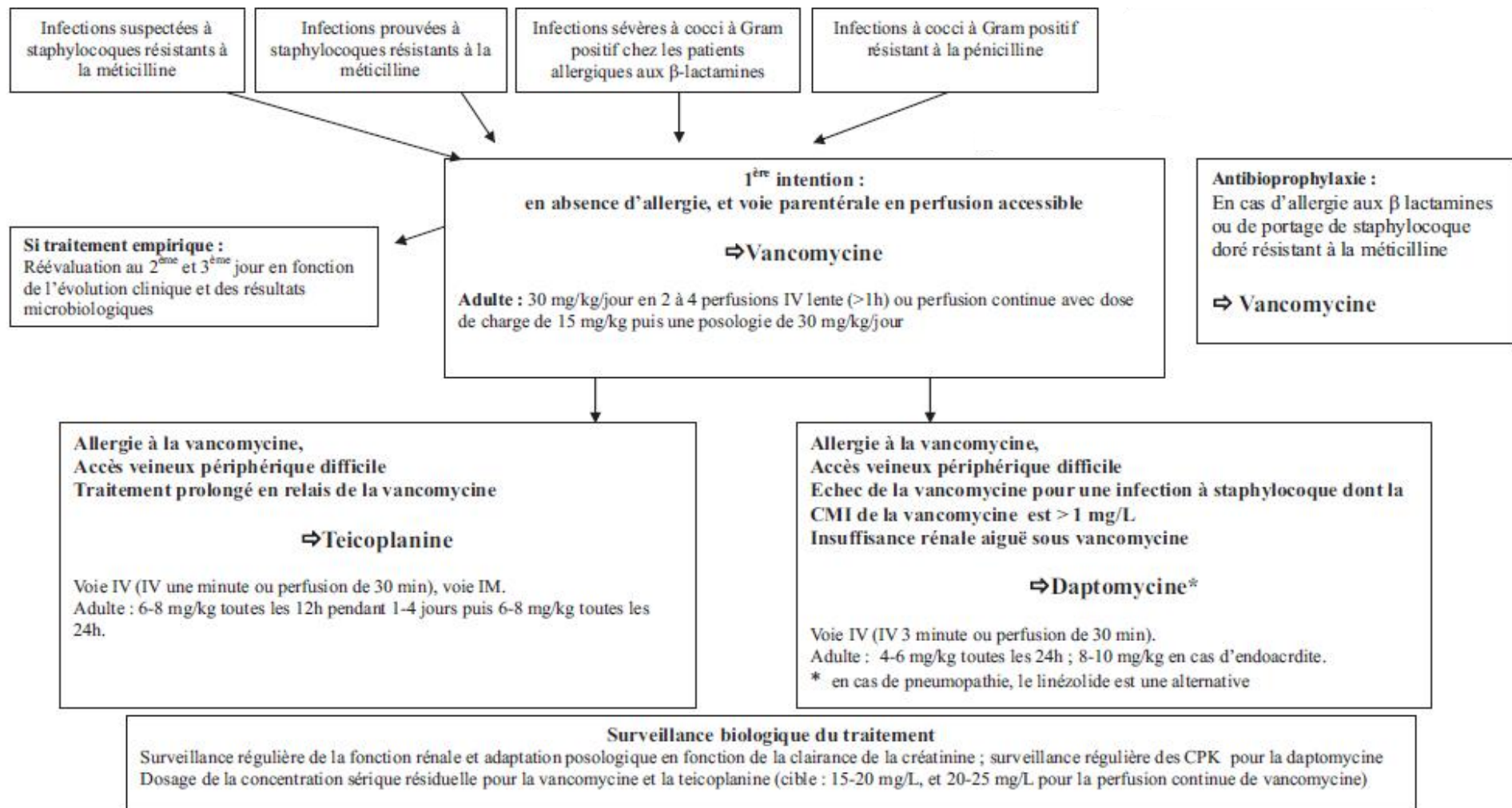
Cf. Tableau « 4 » et figure « 1 ».

XVIII- PROPOSITIONS DE SCHEMAS THERAPEUTIQUES :

Cf. Tableaux : « 5 » et « 6 ».

|                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Molécules                                      | Vancomycine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Teicoplanine                                                                                                                                                                                                                                                               | Daptomycine                                                                                                                           |
| Spécialités                                    | Vancomycine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Targocid                                                                                                                                                                                                                                                                   | Cubicin                                                                                                                               |
| Indications                                    | Infection sévère documentée ou suspectée à staphylocoque (doré ou coagulase négative) résistant à la méticilline<br>Infection neuroméningée à pneumocoque de sensibilité diminuée au céfotaxime<br>Allergie aux bêta-lactamines et infection sévère à cocci à Gram-positif<br>Antibioprophylaxie en cas d'allergie aux bêta-lactamines ou de colonisation prouvée ou suspectée à SARM<br>Traitement oral des colites graves à <i>Clostridium difficile</i> ou après échec du métronidazole | Infection sévère documentée ou suspectée à staphylocoque (doré ou coagulase négative) résistant à la méticilline<br>Infection neuroméningée à pneumocoque de sensibilité diminuée au céfotaxime<br>Allergie aux bêta-lactamines et infection sévère à cocci à Gram-positif | Infections de la peau et des tissus mous<br>Bactériémies et endocardites du cœur droit à staphylocoque doré                           |
| Posologie usuelle adulte                       | Dose de charge de 15 mg/kg en 1 h puis 30–40 mg/kg/j soit 1,5–2 g/j<br>Jusqu'à 40–60 mg/kg/j en cas d'infection grave                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 6–8 mg/kg toutes les 12 h pendant 48 h puis 6–8 mg/kg/24 h<br>Jusqu'à 10–12 mg/kg en cas d'infection grave                                                                                                                                                                 | 4 mg/kg/j dans les infections sans bactériémie<br>6 mg/kg/j dans les infections avec bactériémie<br>8–10 mg/kg en cas d'endocardite   |
| Voie d'administration et durée de la perfusion | Perfusion IV<br>Soit discontinue en 2 perfusions (1g × 2/j) à 4 perfusions (500 mg × 4/j) de 1 h /24 h soit continue sur 24 h                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Voie IM ou IV (en une minute ou perfusion de 30 min)                                                                                                                                                                                                                       | Dose unique journalière en 1 perfusion de 30 min                                                                                      |
| Adaptation posologique si insuffisance rénale  | Cl créatinine < 50 mL/min : 15 mg/kg toutes les 24–96 h<br>Cl créatinine < 10 mL/min et hémodialyse 1 <sup>ère</sup> dose de 15–20 mg/kg puis mesure quotidienne de la concentration avec ré-administration quand la concentration est < 15–20 mg/L                                                                                                                                                                                                                                        | Cl créatinine < 30 mL/min : 6–8 mg/kg/12 h pendant 48 h puis toutes les 48 h<br>Cl créatinine < 10 mL/min : 6–8 mg/kg/12 h pendant 48 h puis toutes les 72 h                                                                                                               | Cl créatinine < 30 mL/min : 4 mg/kg/48 h<br>Chez les patients en hémodialyse : 6 mg/kg/48 h ou 6 mg/kg/24 h en cas d'infection sévère |
| Concentration sériques résiduelles optimales   | Discontinue<br>15–20 mg/L pour la majorité des infections<br>20–30 mg/L pour les infections osseuses, endocardite, ou en cas de CMI > 1 mg/L (surveillance ++ de la fonction rénale)<br>Continue<br>20–25 mg/L pour majorité des infections<br>30–40 mg/L pour les infections osseuses, endocardite, ou en cas de CMI > 1 mg/L (surveillance ++ de la fonction rénale)                                                                                                                     | –15–20 mg/L pour la majorité des infections<br>–20–25 mg/L pour les infections osseuses, endocardite, ou en cas de CMI > 1 mg/L                                                                                                                                            |                                                                                                                                       |
| Pharmacocinétique                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                       |
| Liaison protéique                              | 55 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 90 %                                                                                                                                                                                                                                                                       | 92 %                                                                                                                                  |
| Plasmatique                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                       |
| Elimination                                    | Urinaire 80 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Urinaire                                                                                                                                                                                                                                                                   | Urinaire                                                                                                                              |
| Demi-vie                                       | 6–8 h                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 70–100 h                                                                                                                                                                                                                                                                   | 8–9 h                                                                                                                                 |
| Coût du traitement journalier                  | 4,3–11,14 euros (1,5–4 g)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 56–66 euros (6–8 mg/kg)                                                                                                                                                                                                                                                    | 83–119 euros (4–6 mg/kg)                                                                                                              |

Tableau 4 : indications, posologies et cout des glycopeptides et lipopeptide[84]



*Figure 1 : Stratégie d'utilisation des glycopeptides et lipopeptide[84]*

| Type d'infection                                                                                                                                                                                    | Première intention                                                    | Deuxième intention                                                              | IgIV                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infections cutanées</i>                                                                                                                                                                          |                                                                       |                                                                                 |                                                                                                                 |
| Modérément sévères <sup>a</sup>                                                                                                                                                                     | Amoxicilline-acide clavulanique<br>ou clindamycine ou pristinaamycine | Cotrimoxazole ou doxycycline                                                    | Non                                                                                                             |
| Sévères/compliquées <sup>b</sup>                                                                                                                                                                    |                                                                       |                                                                                 | À discuter si présence de<br>signes de choc toxinique<br>ou échec de l'association<br>antibiothérapie-chirurgie |
| SASM                                                                                                                                                                                                | Oxacilline + clindamycine                                             |                                                                                 |                                                                                                                 |
| SARM                                                                                                                                                                                                | Vancomycine + clindamycine                                            | Linézolide ou daptomycine<br>et clindamycine                                    | À discuter si présence de<br>signes de choc toxinique<br>ou échec de l'association<br>antibiothérapie-chirurgie |
| <i>Infections ostéoarticulaires</i>                                                                                                                                                                 |                                                                       |                                                                                 |                                                                                                                 |
| SASM                                                                                                                                                                                                | Oxacilline et clindamycine ou<br>rifampicine ou linézolide            |                                                                                 |                                                                                                                 |
| SARM                                                                                                                                                                                                | Vancomycine et clindamycine<br>ou rifampicine                         | Daptomycine ou linézolide ou<br>cotrimoxazole et clindamycine<br>ou rifampicine |                                                                                                                 |
| <i>Pneumopathie nécrosante</i>                                                                                                                                                                      |                                                                       |                                                                                 |                                                                                                                 |
| Probabiliste                                                                                                                                                                                        | C3G (céfotaxime) + glycopeptide<br>et Clindamycine ou rifampicine     | C3G + linézolide                                                                | Si leucopénie<br>< 3 × 10 <sup>9</sup> et/ou<br>hémoptysie                                                      |
| SASM                                                                                                                                                                                                | Pénicilline M et clindamycine ou<br>rifampicine                       | Clindamycine et linézolide ou<br>rifampicine                                    |                                                                                                                 |
| SARM                                                                                                                                                                                                | Vancomycine et clindamycine ou<br>rifampicine                         | Linézolide et clindamycine ou<br>rifampicine rifampicine ou<br>fluoroquinolone  |                                                                                                                 |
| IgIV : immunoglobulines intra-veineuses ; SASM : <i>S. aureus</i> sensible à la méticilline ; SARM : <i>S. aureus</i> résistant à la méticilline ; C3G :<br>céphalosporine de troisième génération. |                                                                       |                                                                                 |                                                                                                                 |
| <sup>a</sup> Signes généraux, localisation critique et/ou taille de l'abcès supérieur à 5 cm, dermohypodermite associée.                                                                            |                                                                       |                                                                                 |                                                                                                                 |
| <sup>b</sup> Lésions extensives, fasciite nécrosante, thrombose veineuse profonde, abcès profond, choc septique.                                                                                    |                                                                       |                                                                                 |                                                                                                                 |

*Tableau 5 : Proposition de schémas thérapeutiques dans les infections à S. aureus*[85,86,87]

| Organisme | Option A                   | Option B                  | Option C                                                    |
|-----------|----------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------|
| SASM      | Oxacilline + clindamycine  | Oxacilline + rifampicine  | Linézolide et clindamycine ou rifampicine                   |
| SARM      | Vancomycine + clindamycine | Vancomycine + rifampicine | Linézolide voire tigécycline et clindamycine ou rifampicine |

SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline ; SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.  
L'option A est indiquée en première intention, suivie des options B et C.

*Tableau 6 : Proposition de schémas thérapeutiques dans le syndrome de choc toxique staphylococcique [88]*

## XIX- ACTUALITES SUR QUELQUES INFECTIONS SEVERES:

### 4- Bactériémies sur cathéter :

Les infections associées aux cathéters veineux centraux (CVC) sont fréquentes et associées à une morbidité et une mortalité importantes. La formation d'un biofilm microbien endoluminal joue un rôle important dans le développement de ces infections et la difficulté de leur traitement.

Selon les CDC d'Atlanta, les deux tiers des infections dans les pays développés sont liées à des biofilms bactériens résistants aux antibiotiques, notamment sur CVC. Cette proportion élevée s'explique par le fait que les cathéters intravasculaires, mis en place à court ou à long terme, sont devenus un outil incontournable de la médecine moderne, notamment à l'hôpital et en réanimation. Des approches de prévention par « verrou » ont été développées, reposant essentiellement sur des antibiotiques. Des alternatives aux antibiotiques sont toutefois à l'étude. Dans une étude randomisée en double aveugle, une équipe néerlandaise a évalué la possibilité de prévenir les bactériémies associées aux CVC par le recours à la méthode du verrou d'éthanol [89] .

Entre 2005 et 2008, 376 patients porteurs d'un cathéter veineux central (CVC) tunnalisé ont été inclus dans l'étude. Un verrou d'alcool à 70 ° ou de placebo a été réalisé quotidiennement et maintenu pendant 15 minutes avant rinçage. L'incidence des bactériémies pour 100 jours de CVC a été de 0,70 dans le groupe éthanol contre 1,19 pour le placebo. Par cathéter, elle a été de 2/226 contre 7/222. Il n'y a pas eu d'effet indésirable majeur. Le faible

nombre de bactériémies dans les deux groupes empêche toute conclusion définitive sur la méthode du verrou d'éthanol.

L'utilisation potentielle de la Daptomycine comme verrou dans les dispositifs implantables a fait l'objet d'une étude expérimentale dans un modèle de cathéter infecté[90] : stabilité de la Daptomycine dans ce contexte et l'absence de précipitation pendant une période de 7 jours, en combinaison avec l'héparine et la gentamicine ou l'amikacine, et stérilisation de tous les cathéters infectés a été obtenue. Les bactériémies associées aux cathéters et les décisions thérapeutiques s'y rapportant ont fait l'objet d'une revue générale de P. Grossi à l'occasion d'un symposium consacré aux infections systémiques et profondes[91].

Le problème récurrent qui se pose aux cliniciens dans ces situations est de savoir quand instituer un traitement antibiotique dont le spectre couvre le SARM.

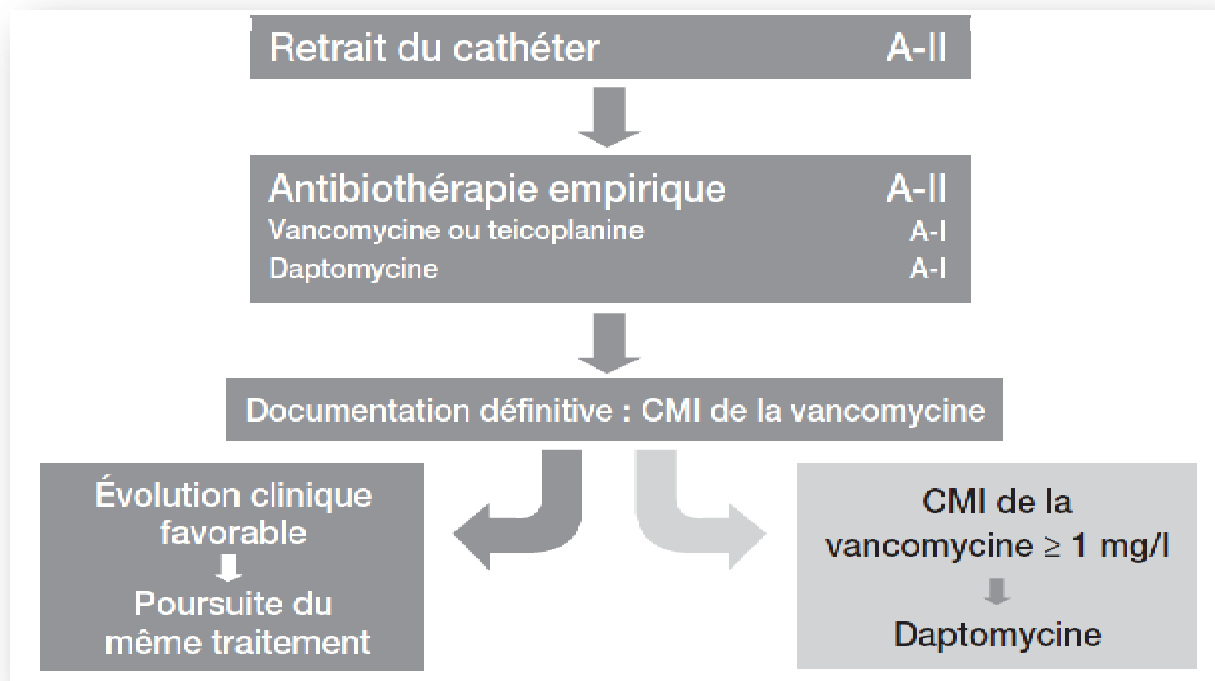
Cette question est particulièrement critique: d'emblée ? A titre empirique ? Après documentation bactériologique ? En cas d'échec d'une antibiothérapie de première ligne ?

Dans ses recommandations de 2007, l'ECIL (*European Conference on Infections in Leukemia*) préconise l'introduction immédiate d'un glycopeptide en cas de sepsis sévère ou de choc septique et en cas d'infection de la peau et des tissus mous (ce qui inclut les infections associées aux CVC), avec un niveau de recommandation grade IIIC.

En 2002, la Société américaine des maladies infectieuses (IDSA) recommandait l'utilisation précoce de la vancomycine chez les patients neutropéniques en cas de suspicion d'infection d'un cathéter et lorsque l'épidémiologie locale montre une fréquence élevée de SARM.

Les recommandations de l'IDSA pour le traitement empirique des infections associées à un cathéter intravasculaire ont été mises à jour en 2009[92]. La vancomycine est recommandée dans les établissements à forte prévalence de SARM. Lorsque la majorité des souches de SARM ont une CMI > 2 mg/l, la Daptomycine doit être proposée en première intention alors que le Linézolide n'est pas recommandé en situation empirique.

Enfin, l'antibiothérapie doit être maintenue pour une durée de 4 à 6 semaines si la bactériémie malgré l'ablation du cathéter.



*Figure 2 : Recommandations de la Société espagnole d'Infectiologie et de Microbiologie clinique en cas de cathéter infecté[93]*

##### 5- Endocardites infectieuses :

Les endocardites infectieuses à SARM ont fait l'objet d'une étude rétrospective multicentrique portant sur 45 patients traités entre janvier 2005 et décembre 2009[94]: 31 SARM, 23 endocardites droites, 20 endocardites gauches et 2 atteintes bilatérales.

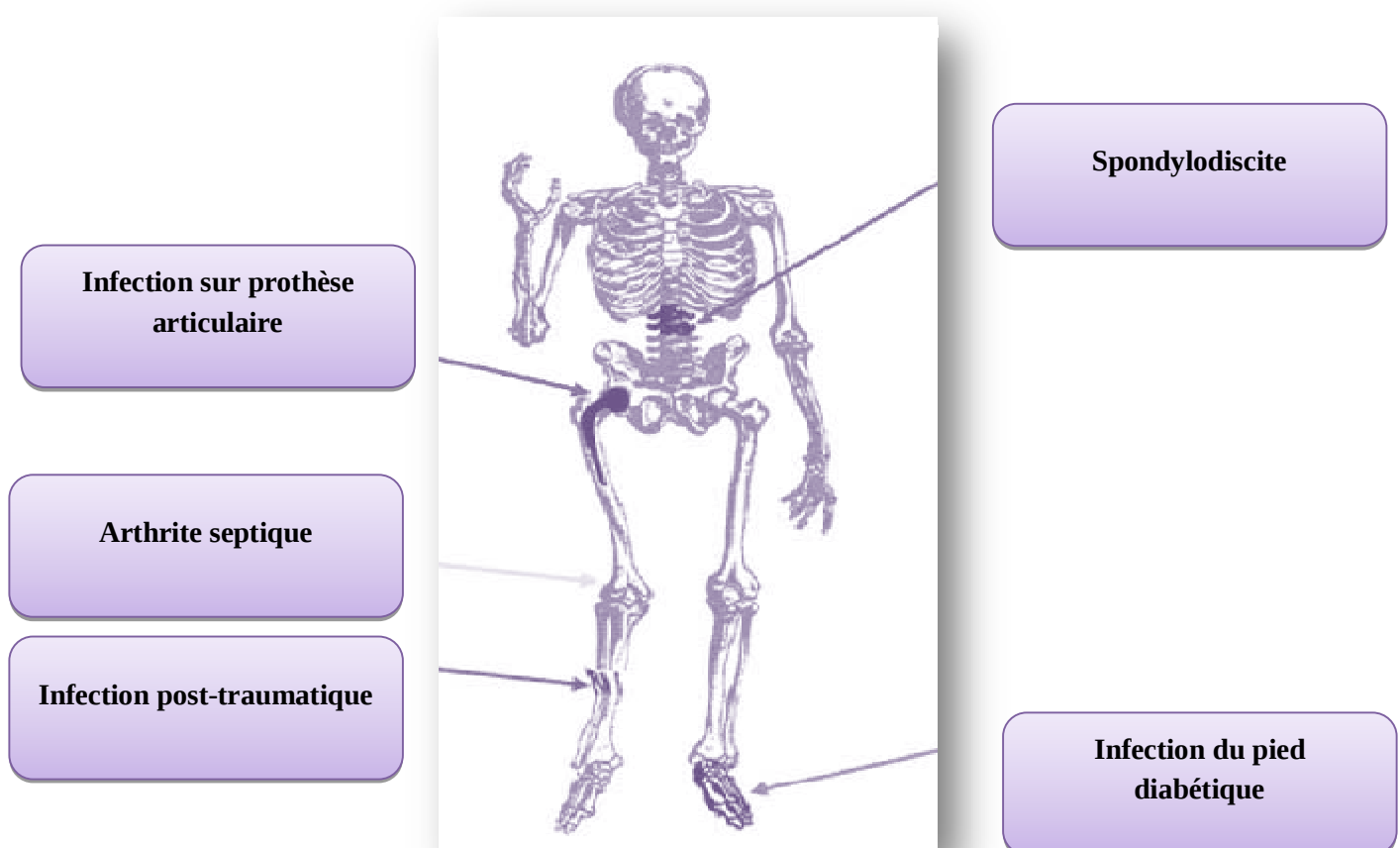
La Daptomycine a été utilisée à une posologie égale ou supérieure à 8 mg/kg/j avec une médiane de 9,7 mg/kg/j pour les endocardites droites et de 9,9 mg/kg/j pour les gauches (maximum : 12,1 mg/kg/j). La durée du traitement à dose élevée a été de 8 jours pour les endocardites droites et de 9 jours pour les gauches. Un traitement de relais était ensuite instauré par la Daptomycine à posologie standard. Le taux de succès clinique avec éradication microbiologique a été de 80 % pour les endocardites droites et 88 % pour les gauches. Six patients étaient infectés avec une souche réputée résistante à la Daptomycine (tous avaient reçu préalablement de la vancomycine), sans qu'il y ait corrélation avec un échec thérapeutique. Ce constat est sans doute à relier à l'utilisation de posologies élevées. Aucun cas

d'interruption du traitement en raison d'effets indésirables n'a été observé. En particulier, le taux de CPK est resté inférieur à 150 UI/l en fin de traitement dans 87 % des cas.

#### 6- Infections associées à des prothèses et des implants :

Les infections profondes associées à des prothèses et des implants sont particulièrement difficiles à diagnostiquer et à traiter, car le nombre de dispositifs implantés ne cesse de croître. Pour relever ce défi, la Société européenne de Microbiologie clinique et des Maladies infectieuses a constitué en 2010 un groupe de travail spécialement dédié, l'ESGIAI (*ESCMID study group on implant-associated infections*). A. Trampuz a souligné la nécessité de disposer pour leur traitement d'antibiotiques actifs sur les biofilms bactériens[97].

Les infections ostéoarticulaires en sont le modèle privilégié. L'épidémiologie microbienne est dominée par le staphylocoque, dans toutes les localisations.



**Figure 3 : Infections osseuses *S. aureus* en fonction de leur localisation**[95, 96]

Les objectifs de la prise en charge sont les suivants :

- Maintenir une prothèse fonctionnelle et indolore, par un traitement efficace et le moins invasif possible.
- Établir un diagnostic bactériologique précis.
- Éradiquer l'infection grâce à une antibiothérapie active sur les biofilms et des procédures chirurgicales adaptées.

Les principaux dilemmes dans la décision thérapeutique sont le maintien ou non de la prothèse, la nature de la chirurgie, la nature et la durée de l'antibiotique. Pour battre en brèche le dogme qui a longtemps prévalu selon lequel une infection persistante sur matériel ne peut guérir sans l'ablation du matériel, on doit disposer d'un antibiotique doté d'une activité bactéricide sur les bactéries adhérentes, en phase stationnaire. Par sa structure lipopeptidique et son mécanisme d'action unique, la Daptomycine est la molécule dont le rapport bactéricidie/bacteriostase est le plus élevé[98].

Dans le modèle de cage infectée par un SARM, l'association Daptomycine-rifampicine entraîne 100 % de guérisons, sans aucune sélection de bactérie résistante, à condition d'utiliser une posologie élevée de Daptomycine (équivalent humanisé de 8 mg/kg/j). À titre de comparaison, l'association Lévofloxacine-Rifampicine ne sélectionne aucune résistance, mais ne guérit que 58 % des animaux [98].

Messages essentiels (A. Trampuz)[97]:

ü Pour le chirurgien:

- Une intervention est toujours nécessaire.
- Ne pas tenter de maintenir en place une prothèse déstabilisée.
- Ne pas procéder prématurément à l'ablation du matériel prothétique à la phase précoce ou en cas d'infection hématogène : un débridement précoce peut sauver la prothèse (90 % de chances) si elle est stable, si l'infection évolue depuis moins de 3 semaines, si les tissus mous environnants sont de bonne qualité et si la bactérie infectante ne pose pas de problème thérapeutique.

ü Pour l'infectiologue :

- Utiliser des antibiotiques hautement actifs, bactéricides et à dose élevée.

- Maintenir le traitement de façon très prolongée : au moins deux semaines par voie intraveineuse, trois mois au total au minimum.
- Associer la rifampicine en cas de biofilm staphylococcique.

Dans le registre EU-CORE, 161 patients traités par la Daptomycine pour une ostéomyélite ont été identifiés[98]:

56 % sans prothèse en place, 31 % avec prothèse permanente en place et 21 % avec matériel temporaire présent au moment de l'infection.

45 patients étaient infectés par *S. aureus*, dont 19 SARM.

Pour 76 % des patients, la posologie de Daptomycine a été égale ou supérieure à 6 mg/

kg/j. La durée médiane de traitement a été de 29 jours (4 à 82) pour les patients ambulatoires, 14 jours (1 à 246) pour les patients hospitalisés.

Le taux de succès a été de 72 % pour les patients sans prothèse, 72 % en cas de matériel permanent, 81 % avec matériel temporaire.

Les posologies élevées de Daptomycine rapportées dans le registre se révèlent efficaces et bien tolérées. Elles paraissent pleinement justifiées dans le traitement des infections osseuses les plus difficiles à traiter, celles qui se développent sur prothèse permanente.

## XX- LES DIFFÉRENTES MESURES HABITUELLEMENT RETROUVÉES DANS LES PROGRAMMES DE PRÉVENTION :

L'évaluation récente d'une politique de maîtrise de la diffusion des SARM dans un établissement à forte endémie s'est avérée particulièrement efficace[99].

### 2- 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.

### 3-6. 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. [100] ont montré que 54,3% des patients identifiés comme porteurs n'auraient pas été détectés en absence de dépistage. Les mêmes auteurs[101] 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.

### 3-7. 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,[102] 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 [100] . 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 [103].

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 [104].

### 3-8. 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 dépistage varie selon les sites anatomiques prélevés : 79% pour le prélèvement nasal seul, plus de 90% pour un prélèvement nasal et cutané (creux axillaires, plis inguinaux, plaies cutanées) [100] .

### 3- Politique de maîtrise de l'antibiothérapie :

Une politique raisonnée de l'antibiothérapie semble essentielle pour réduire l'incidence des

SARM. Une telle politique a été mise en place aux Pays-Bas et dans les pays scandinaves depuis les années 80 et a été reconnue comme l'une des causes principales de la quasi disparition des SARM dans ces pays.

La restriction au strict minimum de l'utilisation des fluoroquinolones a été instaurée au centre hospitalier de Caen et a entraîné une réduction de l'incidence des SARM[105] . La libération secondaire de la prescription de fluoroquinolones s'est accompagnée d'une réascension de l'incidence des SARM.

### 4- Les précautions contact (mesures barrières) :

#### 3-1. L'hygiène des mains :

L'hygiène des mains est considérée comme la pierre angulaire de la prévention de la transmission des micro-organismes et sa promotion présente une importance majeure pour de nombreux spécialistes[106].

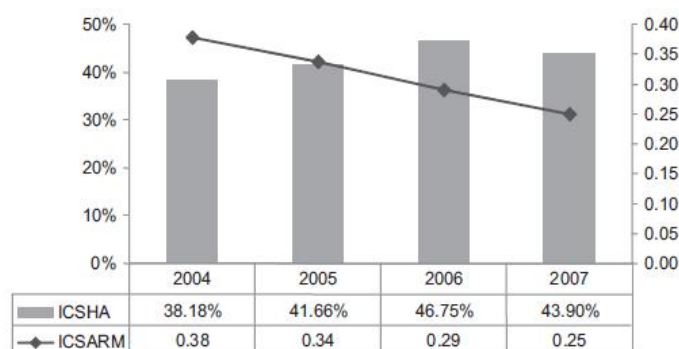
Un modèle mathématique a montré qu'une augmentation de 12% de l'observance de l'hygiène des mains pouvait compenser l'influence sur la

transmission des SARM de la surcharge de travail due à une diminution des effectifs en personnel dans un service de réanimation [107].

Toutefois, de nombreuses études ont montré que son observance était faible [98]. Dans une étude réalisée dans les hôpitaux de Genève, Pittet et al. [108] 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.

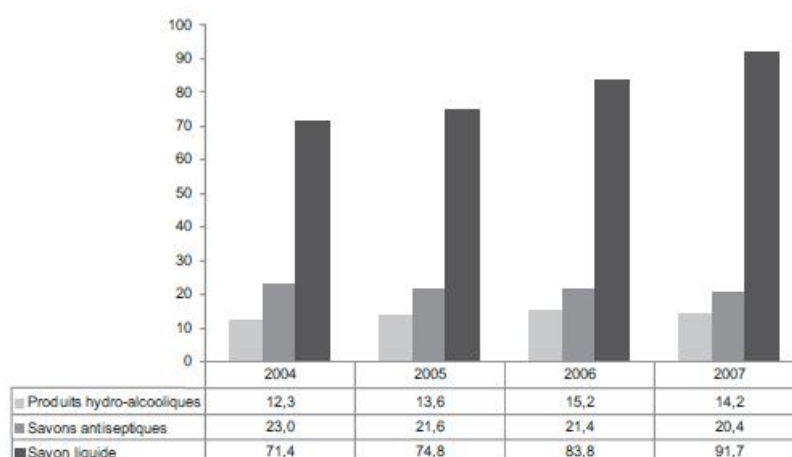
Cependant, plusieurs études ont montré que la pratique de la désinfection des mains par friction utilisant des produits hydro-alcooliques (PHA) permettait d'obtenir une bonne efficacité sur la réduction de la contamination microbienne des mains et facilitait l'amélioration de l'observance de l'hygiène des mains.[109]

Les résultats issus de cette étude rétrospective effectuée sur une période de quatre ans ont permis de mettre en évidence une diminution significative des infections nosocomiales à SARM : de 0,38 SARM pour 1000 jours d'hospitalisation en 2004 à 0,25 SARM pour 1000 jours d'hospitalisation en 2007. Parallèlement, les consommations globales de PHA, exprimées par l'ICSHA, augmentaient de 38,18 % en 2004 à 43,90 % en 2007. De plus, on constatait une augmentation de la consommation de savon doux (de 71,4 en 2004 à 91,7 L/1000 jours d'hospitalisation en 2007) et une stabilité, voire une tendance à la diminution de la consommation de savons antiseptiques (de 23,0 en 2004 à 20,4 L/1000 jours d'hospitalisation en 2007). L'évolution favorable des résistances aux antibiotiques s'est faite dans un contexte de diminution de la consommation globale d'antibiotiques sur l'établissement.



**Evolution de l'ICSHA\* (%) et de l'ICSARM\* (Staphylococcus aureus résistants à la méticilline [SARM]/1000 jours d'hospitalisation) de 2004 à 2007.[109]**

\*Deux indicateurs du tableau de bord de la lutte contre les infections nosocomiales ont été calculés : ICSARM (nombre de SARM isolés de prélèvements à visée diagnostique par année, pour 1000 jours d'hospitalisation) et ICSHA (volume de PHA consommées par année, en litres pour 1000 jours d'hospitalisation).



**Consommations annuelles de produits d'hygiène des mains (L/1000 jours d'hospitalisation).[109]**

### 3-2. 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 microorganismes.

Cependant, le port de gants ne dispense pas de l'hygiène des mains après leur retrait. De plus, leur mauvais usage peut augmenter les risques de transmission.

Une étude[102] 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%.

### 3-3. 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, avec pour conséquence possible une diminution de la transmission du personnel aux patients. Ainsi, l'utilité des masques reste controversée.

### 3-4. L'isolement géographique :

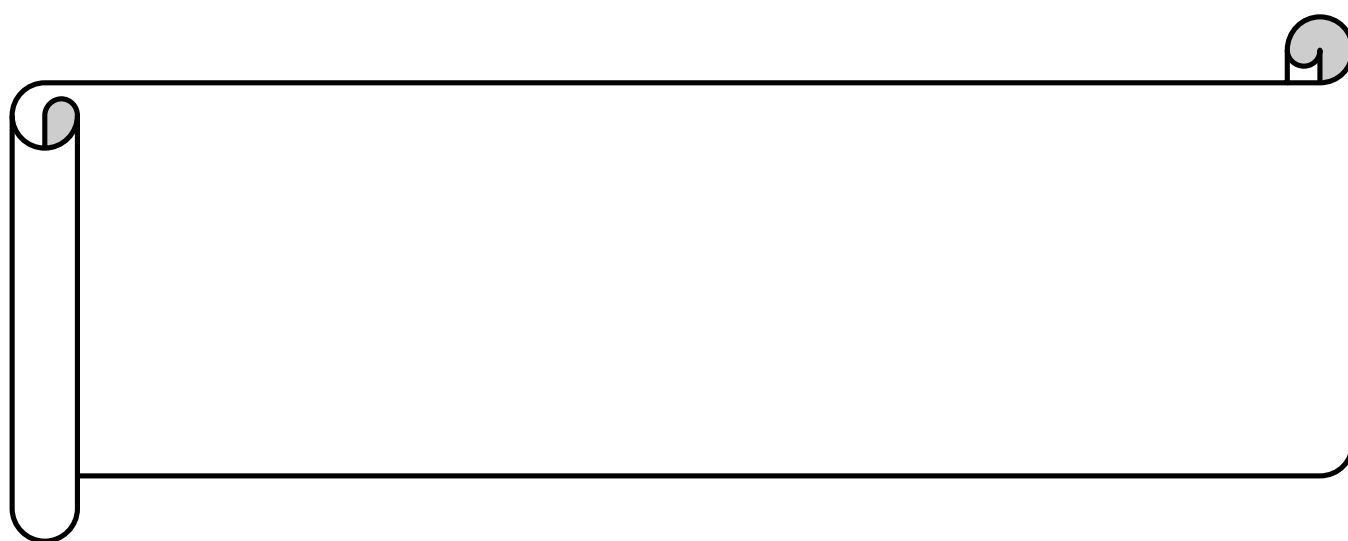
Dans les hôpitaux néerlandais, le taux de SARM reste < à 1% depuis de nombreuses années grâce à une politique de « Search and destroy » mise en place par les autorités de santé et strictement appliquée au niveau national[109].

Cette stratégie repose sur l'isolement de tous les porteurs de SARM, l'isolement préventif de toutes les personnes « à risque » c'est-à-dire les patients venant d'un hôpital étranger ou ayant été en contact avec un porteur de SARM sans avoir pris de mesure de contrôle de l'infection. L'isolement est maintenu jusqu'à l'obtention de résultats de tests bactériologiques négatifs effectués sur des prélèvements à l'aîne, au nez et à l'aisselle, après traitement des personnes infectées et désinfection des services et du matériel colonisés.

### 3-5. 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. 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 portesmais 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.

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. Parallèlement, de nouvelles techniques de décontamination par la vapeur de peroxyde d'hydrogène ont été décrites et ont fait la preuve de leur efficacité, en particulier dans l'éradication de SARM persistant dans l'environnement.



### 1. Cadre de l'étude

Cette étude rétrospective a été réalisée au centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès pour la période de 4 ans.

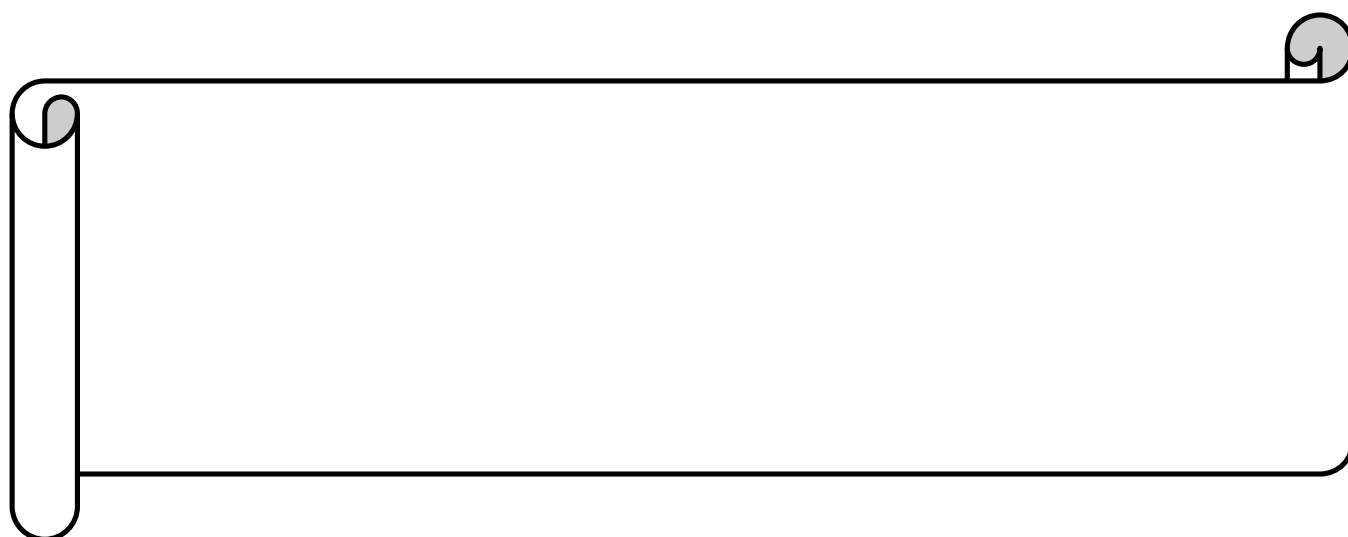
### 2. Recueil des données

Les données sont recueillies à partir des registres du laboratoire de microbiologie. Ces données comportaient les sites, les services, le nombre de prélèvements, les relevés des micro-organismes isolés et les données de l'antibiogramme.

Les données ont été saisies sur application Excel et analysées par le logiciel Epi-info.

### 3. Critères d'inclusion des prélèvements positifs

Pour un même patient, un examen positif au même germe a été considéré une seule fois par site. L'étude de la sensibilité aux antibiotiques des souches SARM a été réalisée pour toutes les souches SARM et SARM ;



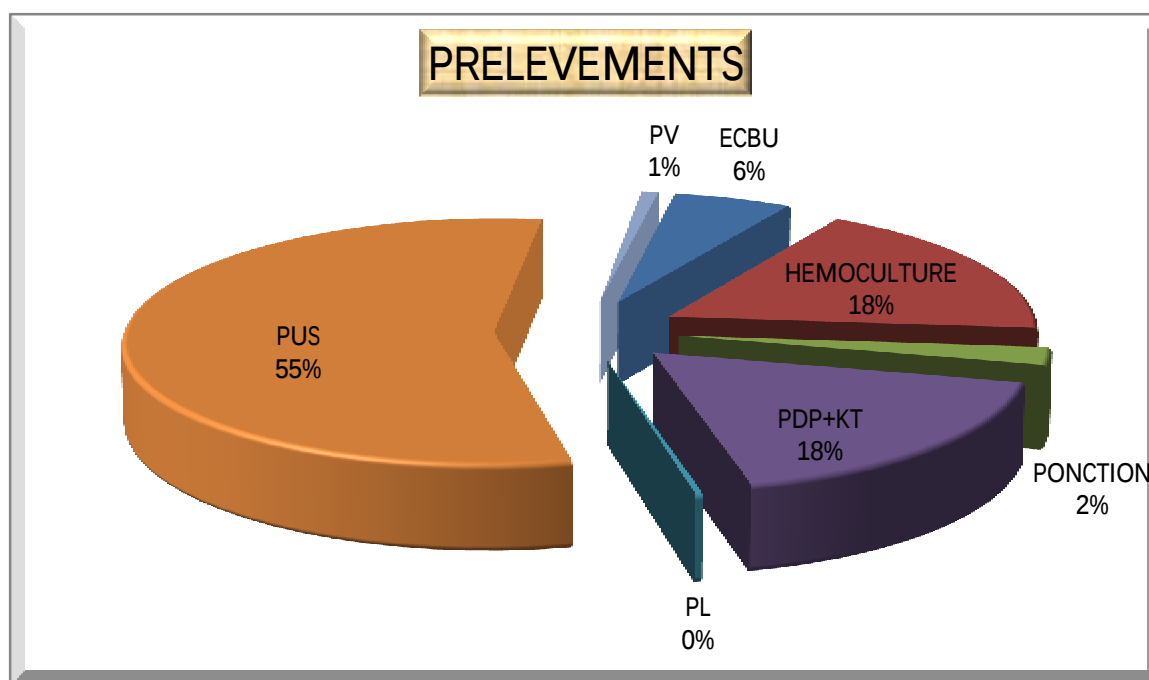
#### IV - EPIDEMIOLOGIE GENERAL DU S. AUREUS:

Entre 2008 et 2012, *S. aureus* a été mis en évidence dans 1193 prélèvements à visée diagnostique: 69 SARM et 1124 SASM ont été identifiés, soit un taux de SARM dans l'espèce de 5,2 %. (Tableau 1).

##### 4 - Répartition du *S. aureus* selon les sites de prélèvements :

661 (55,4%) des souches de *S. aureus* ont été isolées de pus, alors que 216 (18,1%) l'ont été à partir d'hémocultures et 209 (17,5%) à partir de PDP et/ou KT.

Graphique 1 : Répartition du *S. aureus* selon les sites de prélèvement



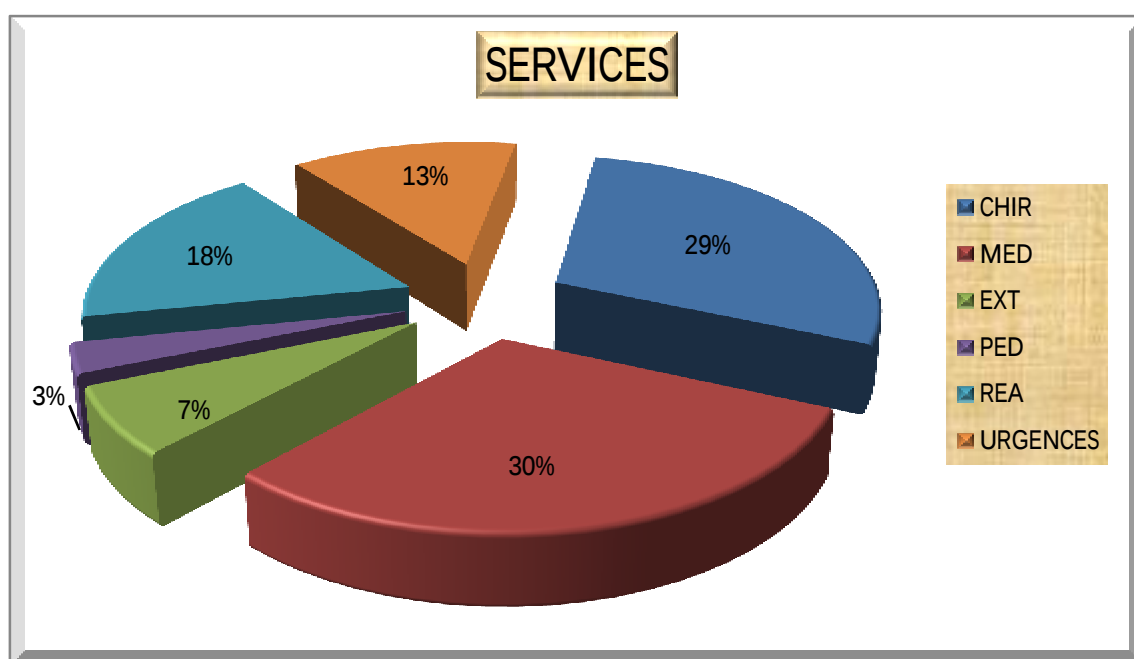
## Prélèvements

|                |      | ECBU |      | HEMOC |      | PCT |      | PDP |      | PL |     | PUS |      | PV |      | Total |      |
|----------------|------|------|------|-------|------|-----|------|-----|------|----|-----|-----|------|----|------|-------|------|
|                |      | n    | %    | n     | %    | n   | %    | n   | %    | n  | %   | n   | %    | n  | %    | n     | %    |
| <u>Service</u> | CHIR | 19   | 28.3 | 16    | 7.4  | 11  | 40.8 | 4   | 1.9  | 3  | 75  | 286 | 43.3 | 4  | 44.4 | 343   | 100% |
|                | MED  | 15   | 22.4 | 113   | 52.3 | 5   | 18.5 | 52  | 24.9 | 0  |     | 177 | 26.8 | 0  |      | 362   | 100% |
|                | EXT  | 13   | 19.4 | 0     |      | 0   |      | 0   |      | 0  |     | 65  | 9.8  | 5  | 55.6 | 83    | 100% |
|                | PED  | 3    | 4.5  | 18    | 8.3  | 0   |      | 1   | 0.5  | 0  |     | 15  | 2.3  | 0  |      | 37    | 100% |
|                | REA  | 4    | 6    | 42    | 19.5 | 6   | 22.2 | 133 | 63.6 | 0  |     | 26  | 3.9  | 0  |      | 211   | 100% |
|                | URG  | 13   | 19.4 | 27    | 12.5 | 5   | 18.5 | 19  | 9.1  | 1  | 25  | 92  | 13.9 | 0  |      | 157   | 100% |
| <u>Total</u>   |      | 67   | 5,6  | 216   | 18,1 | 27  | 2,3  | 209 | 17,5 | 4  | 0,3 | 661 | 55,4 | 9  | 0,8  | 1193  | 100% |

*Tableau 1 : Fréquence d'isolement du staphylocoque aureus en fonction des prélèvements et des services*

#### 5- Répartition du S. aureus selon les services :

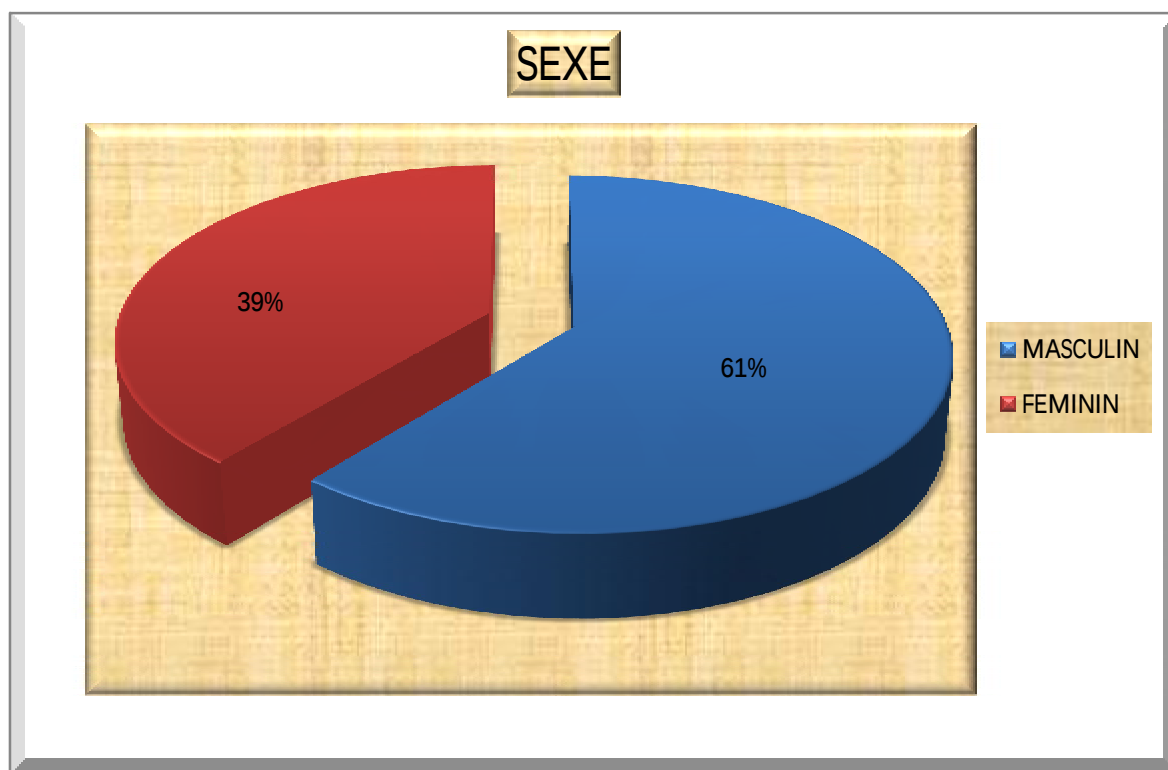
La répartition par service des isolats de S. aureus montre une prédominance dans les services de médecine à 30%, de chirurgie à 29% et de réanimation à 18%. Un faible taux a été observé aux urgences (13%), chez les patients consultants à titre externe (7%) et en pédiatrie (3%). Au cours de la collecte de données, les services de médecine en tête de file étaient ceux de la dermatologie et de la néphrologie.



Graphique 2 : Répartition du S. aureus selon les services

6 - Répartition du *S. aureus* selon le sexe :

La prédominance du *S. aureus* se voit chez le sexe masculin (61% vs 39%), mais reste non significatif statistiquement.



Graphique 3 : Répartition du *S. aureus* selon le sexe

V- EPIDEMIOLOGIE DU SARM / SASM :

Le taux de résistance du S. aureus à la méthicilline varie de 0% à 9,4% selon les services avec une moyenne de 5,2%.  
(Tableau 2)

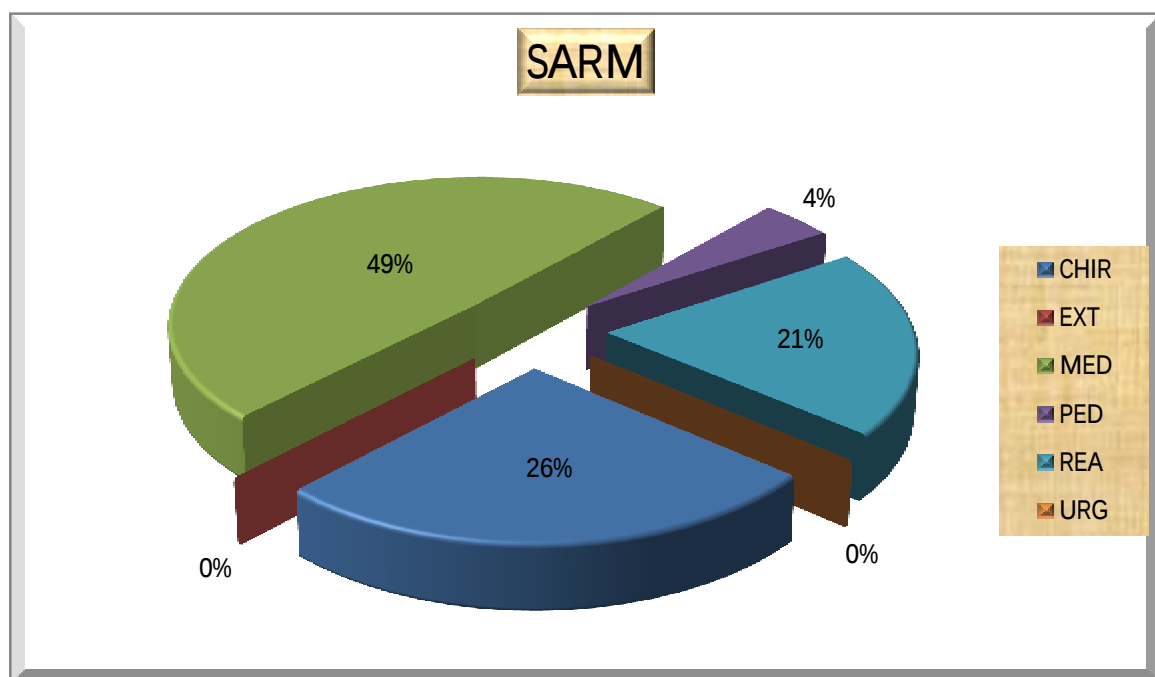
|       | CHIR |      | EXT |          | MED |            | PED |      | REA |      | URG |          | Total |              |
|-------|------|------|-----|----------|-----|------------|-----|------|-----|------|-----|----------|-------|--------------|
|       | n    | %    | n   | %        | n   | %          | n   | %    | n   | %    | n   | %        | n     | %            |
| SASM  | 325  | 94,8 | 83  | 100      | 328 | 90,6       | 34  | 91,9 | 197 | 93,4 | 157 | 100      | 1124  | 94,2 %       |
| SARM  | 18   | 5,2  | 0   | <u>0</u> | 34  | <u>9,4</u> | 3   | 8,1  | 14  | 6,6  | 0   | <u>0</u> | 69    | <u>5,2 %</u> |
| Total | 343  | 100  | 83  | 100      | 362 | 100        | 37  | 100  | 211 | 100  | 157 | 100      | 1193  | 100 %        |

*Tableau 2 : Fréquence de résistance des souches SARM isolées dans les principaux services du CHU Hassan II de Fès de 2008 à 2012*

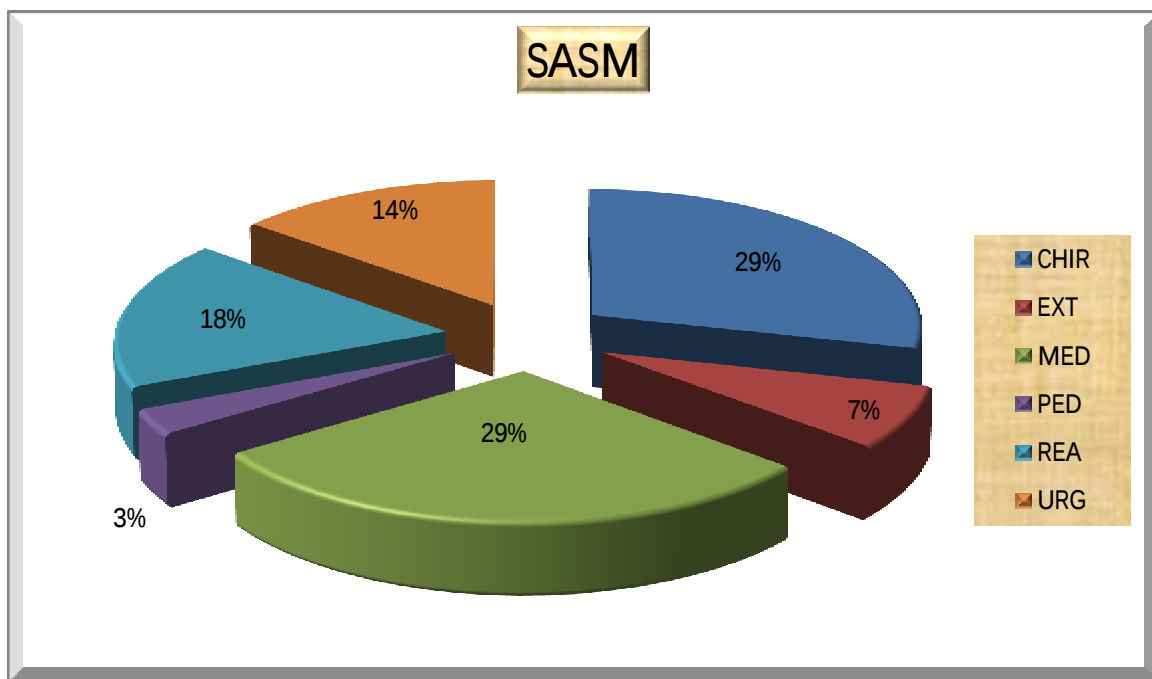
### 3- Répartition selon les services :

Le SARM est plus fréquent au niveau des services de médecine à 9,4%, suivies des services de réanimation (6,6%) et chirurgicaux (5,2%). Un taux faible est relevé en pédiatrie à 4%.

Aucun SARM n'a été prélevé chez les patients externes ou admis aux urgences.



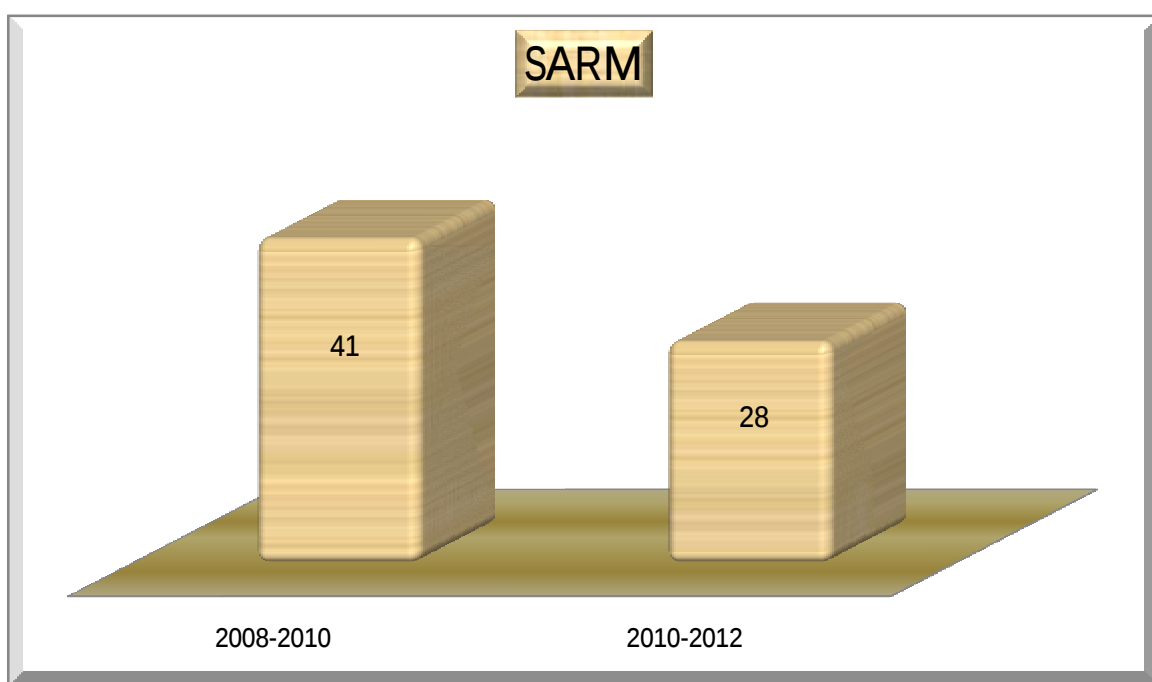
Graphique 4 : Répartition du SARM selon les services



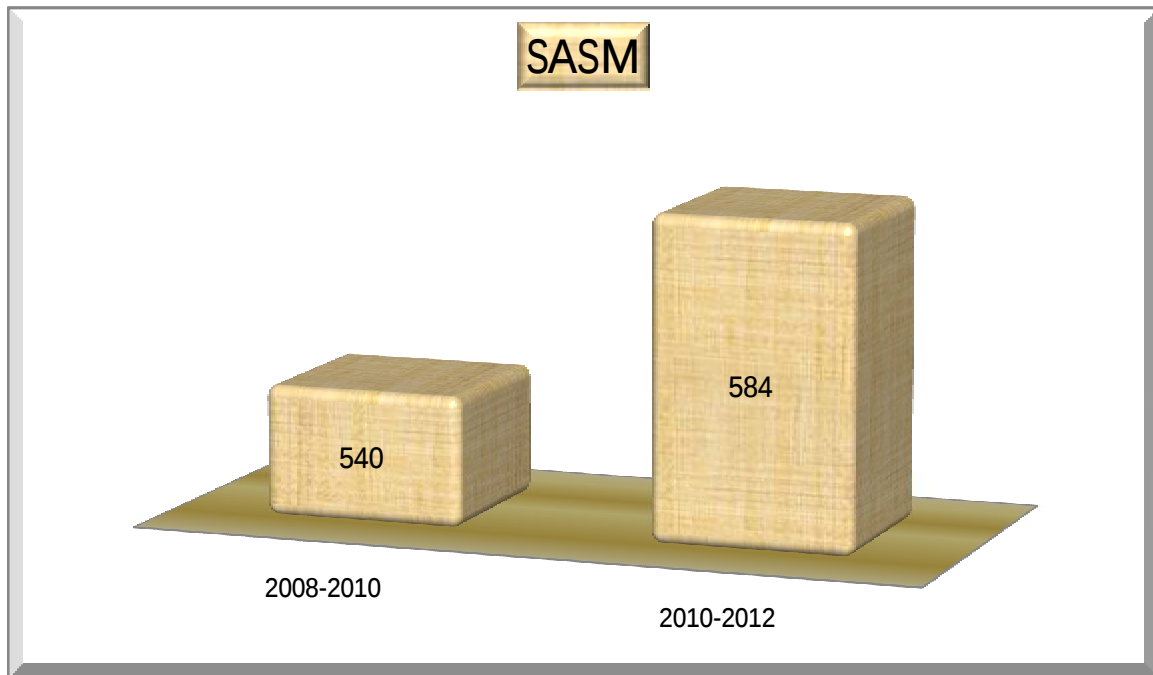
*Graphique 5: Répartition du SARM selon les services*

4 - Evolution des souches dans le temps :

Le taux de SARM dans l'espèce a diminué significativement de 7% entre 2008-2010 à 4,6% entre 2010-2008 contre une légère augmentation du SASM, 92% versus 95% respectivement.



*Graphique 6 : évolution du SARM*



*Graphique 7 : évolution du SASM*

#### VI- RESISTANCE DU SARM AUX ANTIBIOTIQUES :

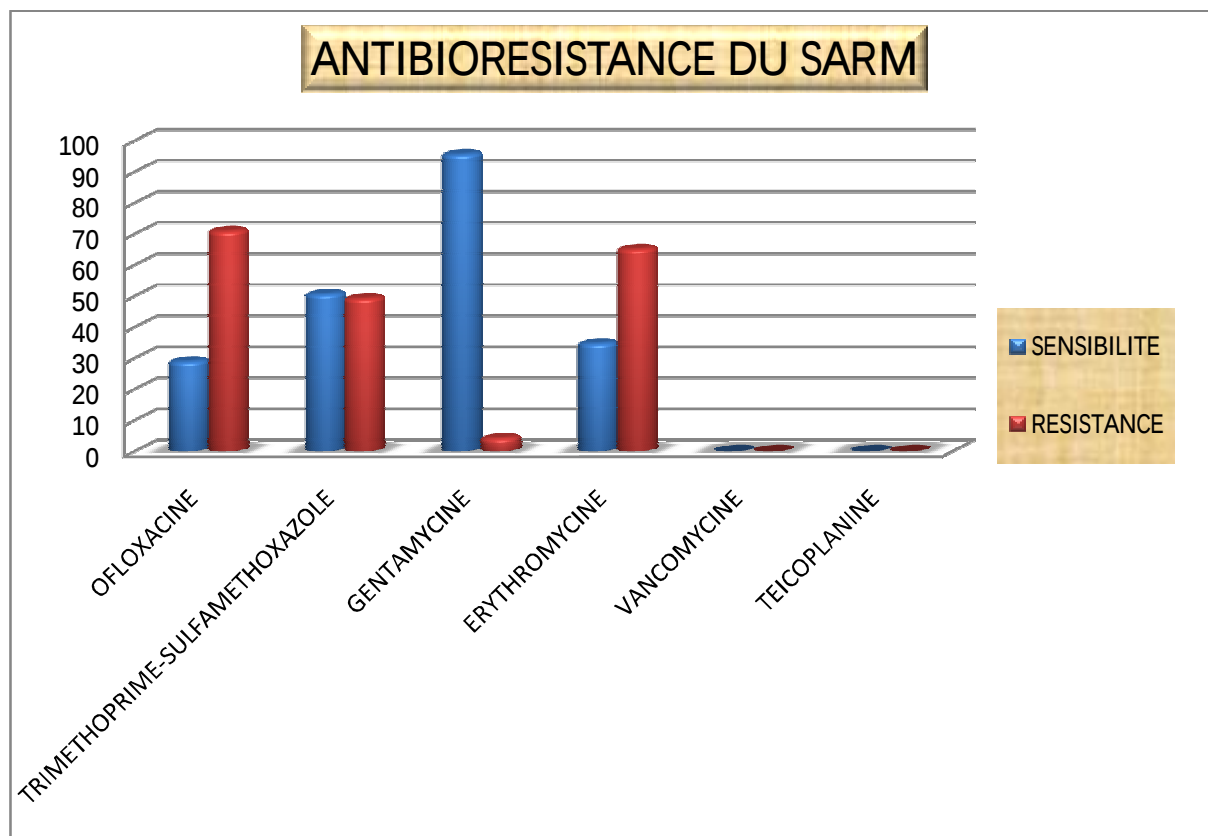
Plus de 50% des SARM sont résistants à l'Ofloxacine (71%) et l'Erythromycine (65,2%). 49% des SARM le sont à la Triméthoprine-Sulfaméthoxazole.

Dans 95,7% des cas, le SARM reste sensible à la gentamycine.

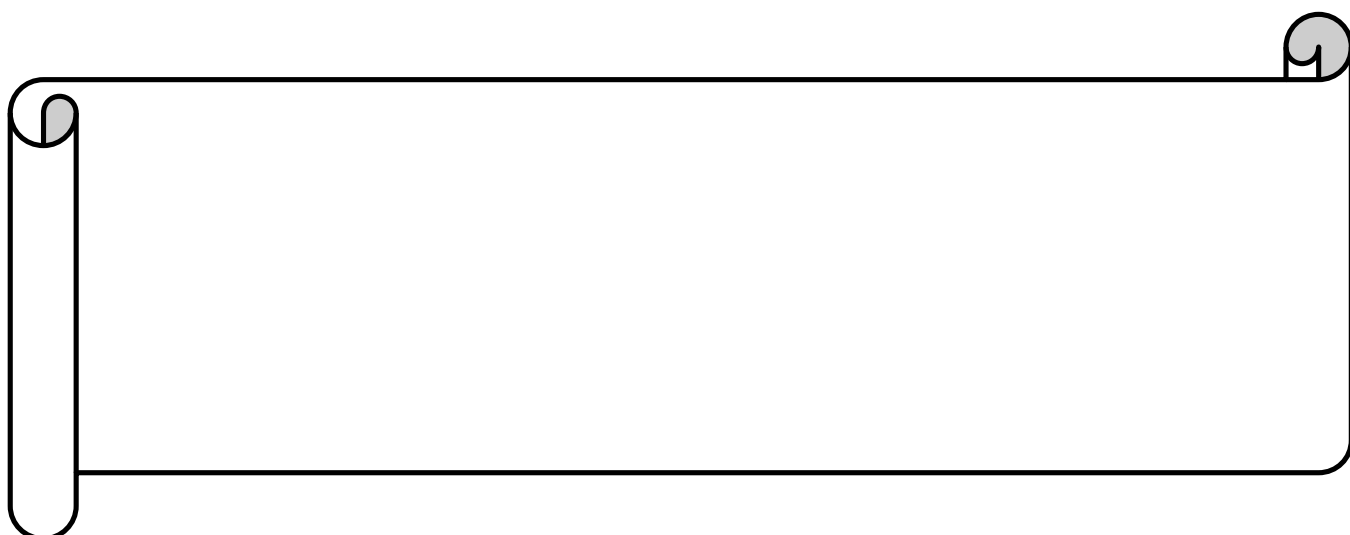
Aucune résistance n'a été noté vis-à-vis la Vancomycine et la Teicoplanine (Tableau 3).

|                                           | <i>SARM (n=69)</i> | <i>SASM (n=1124)</i> |
|-------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| <b>Ofloxacin</b>                          |                    |                      |
| S                                         | 20 (29%)           | 1060 (94,3%)         |
| R                                         | 49 (71%)           | 64 (5,7%)            |
| <b>Triméthoprim-<br/>sulfaméthoxazole</b> |                    |                      |
| S                                         | 35 (50,7%)         | 1074 (95,6%)         |
| R                                         | 34 (49,3%)         | 50 (4,4%)            |
| <b>Gentamicin</b>                         |                    |                      |
| S                                         | 66 (95,7%)         | 1110 (98,8%)         |
| R                                         | 3 (4,3%)           | 14 (1,2%)            |
| <b>Erythromycin</b>                       |                    |                      |
| S                                         | 24 (34,8%)         | 1108 (98,6%)         |
| R                                         | 45 (65,2%)         | 16 (1,4%)            |
| <b>Teicoplanin</b>                        |                    |                      |
| S                                         | 69 (100%)          | 1124 (100%)          |
| R                                         | 0                  | 0                    |
| <b>Vancomycin</b>                         |                    |                      |
| S                                         | 69 (100%)          | 1124 (100%)          |
| R                                         | 0                  | 0                    |

***Tableau 3 : fréquence des résistances associées à la résistance à la  
mécilline***



Graphique 7 : antibiorésistance du SARM



La connaissance et la surveillance du profil de sensibilité des souches de *S. aureus* sont primordiales dans la prise en charge des infections générées par cette espèce bactérienne, ainsi que la maîtrise de leur diffusion clonale.

Chaque institution doit réaliser une évaluation périodique de la sensibilité des isolats de *S. aureus* aux antibiotiques actuellement utilisés. Notre étude répond à cet objectif par l'analyse de l'activité in vitro de plusieurs antibiotiques contre 1193 souches de *S. aureus*.

Nos souches sont retrouvées essentiellement dans les prélèvements de pus (661 échantillons, soit 55,4 %) toutes origines (abcès, ulcères et otites), suivis d'hémocultures (216 échantillons, soit 18,1 %), de prélèvements distaux protégés d'origine pulmonaire et de cathéters (209 échantillons, soit 17,5 %) et de prélèvement urinaires (67 échantillons, soit 5,6 %). Ces résultats rejoignent ceux rapportés par Elhamzaoui et al en 2009 [111]. La fréquence élevée des staphylocoques dans les otites suppurées a été rapportée par Park et al [112].

La prédominance SASM et SARM dans les services de médecine, de chirurgie et de réanimation dans nos résultats rejoint celle rapportée par les études : [110,111,113] Rouzic, Elhamzaoui et Benouda.

Entre 2008 et 2012, 1193 *S. aureus* ont été collectés dont 69 SARM et 1124 SASM, soit un taux de SARM dans l'espèce de 5,2 %.

Ce taux reste faible par rapport à celui retrouvé à l'hôpital Cheikh Zaid et l'hôpital militaire Mohamed V de Rabat qui est à 19,3% entre 2006 et 2008. [111]; et à ceux observés dans d'autres pays.

En effet, la fréquence la plus élevée des SARM a été enregistrée en Asie (64% à Shanghai) [114].

Dans le continent Américain, on a rapporté des taux de SARM allant de 36 à 62,6% [114,115,116].

Dans les pays européens, la situation est également très variable et connaît souvent une croissance continue de la prédominance des SARM [114,117] [5, 9, 15, 24].

Dans les pays d'Europe, des taux de SARM variant de 20 à 50% ont été rapportés dans les infections à *S. aureus* [113,114,117,] (cas de la Grèce, de l'Italie, de l'Espagne, de l'Angleterre, de l'Irlande, de la Belgique et de la France). Dans le Nord de l'Europe, la fréquence des SARM est beaucoup plus réduite, estimée à moins de 1% en Islande, au Pays Bas et aux Pays scandinave [114]. En situation intermédiaire, on trouve des pays comme l'Allemagne avec un taux évalué à 19% en 2002 [114].

En Afrique, la même diversité est retrouvée. En effet, en Afrique noire on a relevé 21 à 30% de SARM dans les infections à *S. aureus* alors que dans les pays du Maghreb les pourcentages étaient inférieurs et estimés à moins de 10% [114].

D'autres auteurs ont contribué à mieux préciser ces données. Entre 1996 et 1997, on soutenait que les fréquences des SARM, dans certains pays d'Afrique Noire avaient bien des taux de 21 à 30% mais, au Sénégal ce taux n'était que de 12,5%, celui de la Côte d'Ivoire de 16,8% et celui relevé au Maroc était de 14,4% [118]. Les chiffres voisins de 10% en Afrique du Nord étaient plutôt valables pour l'Algérie et la Tunisie. Des études ultérieures ont confirmé le taux de 10% pour la Tunisie [119] et ont montré des taux très fortement augmentés au Maroc (57%) [120].

|                 |                                       | Taux du SARM            |
|-----------------|---------------------------------------|-------------------------|
| <b>AFRIQUE</b>  | <b>Notre étude: CHU de FÈS</b>        | 5,2 %                   |
|                 | <b>CHU de RABAT (2009)</b>            | 19,3 %                  |
|                 | <b>CHU Yopougon – ABIDJAN (2004))</b> | 25 %                    |
| <b>AMERIQUE</b> | <b>USA</b>                            | 1995: 22%<br>2004: 57 % |
|                 | <b>MEXICO</b>                         | 11,7 %                  |
| <b>ASIE</b>     | <b>SHANGAÏ</b>                        | 64 %                    |
| <b>EUROPE</b>   | <b>ISLANDE<br/>SUÈDE<br/>DENMARK</b>  | < 1 %                   |
|                 | <b>GRÈCE (2001)</b>                   | 14,8%                   |
|                 | <b>FRANCE</b>                         | 33%                     |

Le nombre absolu de SARM sur la période a diminué significativement : de 41 SARM (7,6%) entre 2008-2010 à 28 SARM (4,8%) entre 2010-2012 ce qui a été constaté par Rouzic au CHU de Brest entre 2004 et 2007[110].

Les SARM sont réputés par leurs résistances vis à- vis d'autres antibiotiques. Le profil des résistances aux autres antibiotiques des SARM est très variable selon les régions.

La non disponibilité, sur le marché marocain, de certaines molécules encore actives sur les SARM comme les streptogramines, les oxazolidinones ou encore les Glycylcyclines (Tigécycline), les lipopeptides (Daptomycine). Manquant de produits actifs, les cliniciens finissent par choisir ce qui est disponible pour lutter contre les *S. aureus* : Ciprofloxacine, Gentamicine,

Erythromycine. Ceci conduirait à l'explosion de la résistance à ces antibiotiques.

Dans notre étude, la Gentamycine reste active à 95% sur nos SARM. Nos souches sont caractérisées par une forte résistance aux Fluoroquinolones comme dans l'étude Elhamzaoui [111]. En revanche, la ciprofloxacin a été signalé par Maple et al. et Hamett et al. comme étant très active contre les staphylocoques [111].

La sensibilité diminuée de *S. aureus* aux glycopeptides pose un problème d'actualité. Différentes études rapportent l'isolement de souches de *S. aureus* intermédiaires ou résistantes à ces antibiotiques [111].

Dans notre étude, toutes les souches sont sensibles aussi bien à la vancomycine qu'à la teicoplanine, la même constatation a été faite par Elhamzaoui et al. ainsi que Ravaoarinaro et al qui a démontré que la teicoplanine et la vancomycine sont deux à huit fois plus actives que les autres antibiotiques testés contre la majorité des staphylocoques, en particulier les SARM. Rappelant que la vancomycine a été sur le marché depuis 30 ans et est le médicament de choix pour le traitement des infections graves causées par les bactéries à Gram positif dans de nombreux hôpitaux, toutefois, son utilisation abusive a abouti ces dernières années, à l'apparition de résistance très élevée chez les staphylocoques à coagulase négative (de 65 à 80%) même dans les pays nordiques (de 30 à 40%) [111]. Il est prouvé maintenant qu'il y a une transmission horizontale de la résistance entre les staphylocoques à coagulase négative et les souches de *S. aureus*, ce qui ne laisse augurer rien de bon pour l'avenir [111].

Dans notre étude, le taux bas de SARM est en rapport avec la politique du CLIN du CHU de Fès : la prise en charge des infections à *S. aureus* se base sur l'utilisation d'antistaphylococciques majeurs en cas de SASM et la prescription des glycopeptides en cas de SARM n'est réservée qu'aux réanimateurs.



Nos résultats notent un taux bas de 5,2% de SARM au CHU Hassan II de Fès par rapport aux résultats mentionnées à Rabat.

La place centrale du dépistage des patients porteurs à l'admission dans la lutte contre les SARM reste tout de même une priorité pour s'approcher des taux négligeable. Cependant, il faut souligner 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.

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. De plus, 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.

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). 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 cible 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.

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.

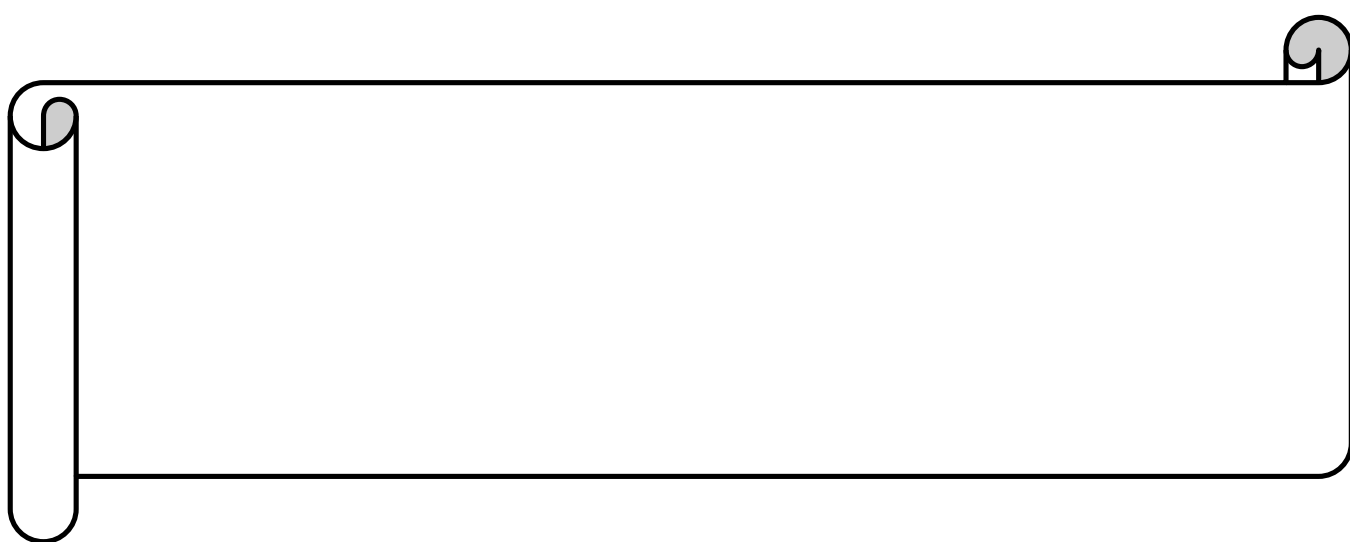
A notre connaissance, très peu de données concernant l'observance de la mise en place de mesures barrières de manière préventive sont disponibles. Il pourrait donc être utile d'évaluer cette observance et de la comparer à celle de l'isolement documenté.

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.

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.

Enfin, les inconvénients de l'utilisation systématique des gants pour la prise en charge des patients porteurs 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 standards 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.



1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Madan AK, Raafat A, Hunt JP, et al. Barrier precautions in trauma: is knowledge enough? *J Trauma* 2002;52:540-543.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Nhan T.-X, Gillet Y, Vandenesch F ;Diagnostic et traitement des infections dues aux Souches de *Staphylococcus Aureus* productrices de toxines. *Journal des anti-infectieux* 2012: 14, 58-67.

9. Dohin B, Gillet Y, Kohler R, Lina G, Vandenesch F, Vanhems P, et al. Pediatric bone and joint infections caused by Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(11):1042—8.
10. 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.
11. McCormick JK, Yarwood JM, Schlievert PM. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. *Annu Rev Microbiol* 2001;55:77—104.
12. Descloux E, Perpoint T, Ferry T, Lina G, Bes M, Vandenesch F, et al. One in five mortality in non-menstrual toxic shock syndrome versus no mortality in menstrual cases in a balanced French series of 55 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27(1):37—43.
13. Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev* 2000;13(1):16—34.
14. Wang F, Zhu D, Hu F. Surveillance of Bacterial resistance in Shanghai. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2001 ; 71 :17-9.
15. Biedenbach DJ, Moer GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004 ; 50 :59-69.
16. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SH, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals : analysis of 24, 179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004 ;39 :309-17.
17. Nguyen DM, Mascola L, Brancourt E. Recurring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a football team. *Emerg Infect Dis* 2005;11:526-532.

18. Kesah C, Ben Redjeb S, Odugbemi TO, Boye CS, Dosso M, Ndinya Achola JO, et al. Prevalence of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in eight African hospitals and Malta Clin Microbial Infect 2003 ; 9 :153-6.
19. Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikainen O, Dejenen JE, Schrijnemakers P, Bruinsma N, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. Emerg Infect Dis 2004 ; 10 :1627-34.
20. Bussy-Malgrange V, Jebabli M. Surveillance des bactériémies nosocomiales en France. Résultats 2002. Institut de Veille Sanitaire ; 2003.
21. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braveny I. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994 ; 13 :50-5.
22. 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>
23. 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.
24. Cefai C, Ashurst S, Owens C. Human carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* linked with pet dog. Lancet 1994;344:539-540.
25. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance : a cross-national database study. Lancet 2005 ; 365 :579-87.
26. Muller AA, Mauny F, Bertin M, Cornette C, Lopez-Lozano JM, Viel JF, et al. Relationship between spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in a French university hospital. Clin Infect Dis 2003 ; 36 :971-8.
27. Weber SG, Gold HS, Hooper DC, Karchmer AW, Carmeli Y. Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant

- Staphylococcus aureus in hospitalized patients. Emerg Infect Dis 2003 ; 9 :1415-22.
28. Landman D, Chocklingam M, Quale JM. Reduction in the incidence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and ceftazidime-resistant Klebsiella pneumoniae following changes in a hospital antibiotic formulary. Clin Infect Dis 1999 ; 28:1062-6.
  29. Dziekan G, Hahn A, Thune K, Schwarzer G, Schafer K, Daschner FD, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a teaching hospital: investigation of nosocomial transmission using a matched case-control study. J Hosp Infect 2000;46:263–70.
  30. Lodise Jr. TP, McKinnon PS, Rybak M. Prediction model to identify patients with Staphylococcus aureus bacteremia at risk for methicillin resistance. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:655–61.
  31. Pujol M, Pena C, Pallares R, Ariza J, Ayats J, Dominguez MA, et al. Nosocomial Staphylococcus aureus bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. Am J Med 1996; 100:509–16.
  32. Steinberg JP, Clark CC, Hackman BO. Nosocomial and community-acquired Staphylococcus aureus bacteremias from 1980 to 1993: impact of intravascular devices and methicillin resistance. Clin Infect Dis 1996; 23:255–9.
  33. 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.
  34. Tacconelli E, Carmeli Y, Aizer A, Ferreira G, Foreman MG, D'Agata EM. Mupirocin prophylaxis to prevent Staphylococcus aureus infection in patients undergoing dialysis: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2003;37:1629–38.
  35. Chambers HF. The changing epidemiology of Staphylococcus aureus Emerg Infect Dis 2001;7:178–82.

36. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2005;5:275–86.
37. Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis* 2003;36:131–9.
38. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003;290: 2976–84.
39. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffeman H, et al. Community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003;9:978-84.
40. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and *Infect Dis* 1999;29:1128-32.
41. Iyer S, Jones DH. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infection: a retrospective analysis of clinical presentation and treatment of a local outbreak. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:854-8.
42. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002;359:753-9.
43. Liassine N, Auckenthaler R, Descombes MC, Bes M, Vandenesch F, Etienne J. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated Switzerland contains the Panton Valentine leukocidin or exfoliative toxin genes. *J Clin Microbiol* 2004;42:825-8.

44. F. Durupt, A. Tristan, M. Bes, F. Vandenesch, J. Etienne. Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline d'origine communautaire ; Médecine et maladies infectieuses 35 (2005) S38-S40.
45. Fluit AC, Wielders CL, Verhoef J, Schmitz FJ. Epidemiology and susceptibility of 3,051 Staphylococcus aureus isolates from 25 university hospitals participating in the European SENTRY study. J Clin Microbiol 2001;39:3727–32.
46. Decousser JW, Pina P, Picot F, Delalande C, Pagon B, Courvalin P, et al. Frequency of isolation and antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infections: a French prospective national survey. J Antimicrob Chemother 2003;51:1213–22.
47. Song JH, Hiramatsu K, Suh JY, Ko KS, Ito T, Kapi M, et al. Emergence in Asian countries of Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4926–8.
48. Cartolano GL, Cheron M, Benabid D, Leneveu M, Boisivon A. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) with reduced susceptibility to glycopeptides (GISA) in 63 French general hospitals. Clin Microbiol Infect 2004;10:448–51.
49. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for Staphylococcus aureus endo- carditis in intravenous drug users. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34:1227–31.
50. Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant Staphylococcus aureus endocarditis. Ann Intern Med 1991;115:674–80.
51. Forestiera E, Rémya V, Mohseni-Zadeha M, Lesensb O, Jauhlacc B, Christmanna D, Hansmanna Y. Bactériémies à Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline: aspects épidémiologiques et thérapeutiques récents. La Revue de médecine interne 28 (2007) 746–755.

52. Gemmel CG, Edwards DI, Fraise AP, Gould FK, Ridgway GL, Warren RE. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:589–608.
53. Soriano A. Hit hard, hit early to improve outcomes in Gram-positive bacteraemias. Congrès ECCMID-ICC, Milan, 2011 [S265].
54. Paul M, Kariv G, Goldberg E, Raskin M, Shaked H, Hazzan R, et al. Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2658–65.
55. Kim SH, Kim KH, Kim HB, Kim NJ, Kim EC, Oh MD, Choe KW. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:192–7.
56. [3] Stryjewski ME, Szczech LA, Benjamin DK Jr, Inrig JK, Kanafani ZA, Engemann JJ, et al. Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2007;44:190–6.
57. Chang FY, Peacock JE Jr, Musher DM, Triplett P, MacDonald BB, Mylotte JM, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:333–9.
58. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC Jr, Craig WA, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2009;29:1275–9.
59. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus*

- aureus infections in adults and children: executive summary. Clin Infect Dis 2011;52:285-92.
60. Lin SH, Liao WH, Lai ML, Liao CH, Tan CK, Wang CY, Huang YT, Hsueh PR. Risk factors for mortality in patients with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a tertiary care hospital in Taiwan. J Antimicrob Chemother 2010;65:1792-8.
61. Yoon YK, Kim JY, Park DW, Sohn JW, Kim MJ. Predictors of persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in patients treated with vancomycin. J Antimicrob Chemother 2010;65:1015-8.
62. Thomson AH, Staatz CE, Tobin CM, Gall M, Lovering AM. Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations. J Antimicrob Chemother 2009;63:1050-7.
63. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2008;46:193-200.
64. Sader HS, Jones RN, Rossi KL, Rybak MJ. Occurrence of vancomycin-tolerant and heterogeneous vancomycin-intermediate strains (hVISA) among *Staphylococcus aureus* causing bloodstream infections in nine USA hospitals. J Antimicrob Chemother 2009;64:1024-8.
65. Jones RN, Mendes RE, Sader HS. Ceftaroline activity against pathogens associated with complicated skin and skin structure infections: results from an international surveillance study. J Antimicrob Chemother 2010;65(Suppl4):iv17-31.
66. Robert J, Bismuth R, Jarlier V. Decreased susceptibility to glycopeptides in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a 20 year study in a large French teaching hospital, 1983-2002. J Antimicrob Chemother 2006;57:506-10.

67. Alós JI, García-Cañas A, García-Hierro P, Rodríguez-Salvanés F. Vancomycin MICs did not creep in *Staphylococcus aureus* isolates from 2002 to 2006 in a setting with low vancomycin usage. J Antimicrob Chemother 2008;62:773-5.
68. Livermore DM. Linezolid in vitro: mechanism and antibacterial spectrum. J Antimicrob Chemother 2003;51(Suppl. 2):ii9-16.
69. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV. Linezolid activity compared to those of selected macrolides and other agents against aerobic and anaerobic pathogens isolated from soft tissue bite infections in humans. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1469-74.
70. Perry CM, Jarvis B. Linezolid: a review of its use in the management of serious Gram-positive infections. Drugs 2001;61:525-51.
71. Hair PJ, Keam SJ. Daptomycin: a review of its use in the management of complicated skin and soft-tissue infections and *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Drugs 2007;67:1483-512.
72. Kanafani ZA, Corey GR. Daptomycin: a rapidly bactericidal lipopeptide for the treatment of Gram-positive infections. Expert Rev Anti Infect Ther 2007;5:177-84.
73. Mangili A, Bica I, Snyderman DR, Hamer DH; Daptomycin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2005 ; 40 : 1058-60 (Sympo Wyeth File).
74. Rubinstein E, Vaughan D. Tigecycline: a novel glycylcycline. Drugs 2005;65:1317-36.
75. Peterson LR. A review of tigecycline – the first glycylcycline. Int J Antimicrob Agents 2008;32(Suppl. 4):S215-22.
76. Pankey GA. Tigecycline. J Antimicrob Chemother 2005;56:470-80.
77. Milatovic D, Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC. Activities of the glycylcycline tigecycline (GAR-936) against 1,924 recent European clinical bacterial isolates. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:400-4.

78. Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM, Johnson JL, Hsiung A, Dowzicky MJ. In vitro activity of tigecycline against 3989 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the United States Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program; 2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52:173–9.
79. Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson BM, Johnson JL, Dowzicky MJ. In vitro activity of tigecycline against 6792 Gram-negative and Grampositive clinical isolates from the global Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program, 2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52:215–27.
80. Bouchillon SK, Iredell JR, Barkham T, Lee K, Dowzicky MJ. Comparative in vitro activity of tigecycline and other antimicrobials against Gram-negative and Gram-positive organisms collected from the Asia- Pacific Rim as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST). *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:130–6.
81. Rubinstein E, Vaughan D. Tigecycline: a novel glycylcycline. *Drugs* 2005;65:1317–36.
82. McKeage K, Keating GM. Tigecycline: in community-acquired pneumonia. *Drugs* 2008;68:2633–44.
83. Zhanel GG, Lam A, Schweizer F, Thomson K, Walkty A, Rubinstein E, et al. Ceftobiprole: a review of a broad-spectrum and anti-MRSA cephalosporin. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:245–54.
84. Jaureguy F, Wolff M, Montravers P, Salmon D et al. Recommandations de bon usage des glycopeptides et lipoglycopeptides. *Journal des anti-infectieux* 2012.
85. Haut conseil de la santé publique. Recommandations sur la prise en charge et la prévention des infections cutanées liées aux souches de SARM communautaires 2009.
86. Li HT, Zhang TT, Huang J, Zhou YQ. Factors associated with the outcome of life threatening necrotizing pneumonia due to community acquired *S. aureus* in adult and adolescent patients. *Respiration* 2011 ; 81 :448-60.

87. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire. Exacerbations de BPCO 2010.
88. Silversides J, Lappin E, Fergusson AJ. Staphylococcal toxic shock syndrome : mechanisms and management. *Curr Infect Dis rep* 2010 ; 12(5) :392-400.
89. Rijnders BJ, Slobbe L. Prevention of catheter-related bacteraemia with a daily ethanol-lock in haematology patients with tunnelled catheters. Randomized placebocontrolled trial. *Clin Microbiol Inf* 2010;16(suppl.2): S98 (O461).
90. Awadel-Kariem FM, Manzoor RN, Jeraj HA, Farrington K. Investigation of daptomycin as a locking agent for line colonization with gram-positive organisms. *Clin Microbiol Inf* 2010;16(suppl.2):S566(P1905).
91. Grossi P. Management of catheter-related bacteraemia. *Clin Microbiol Inf* 2010;16(suppl.2):S59(S254).
92. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1-45.
93. Gudiol F, Aguado JM, Pascual A, Pujol M, Almirante B, Miró JM, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27:105-15.
94. Kullar R, Davis S, Crank C, Segreti J, Cosgrove S, Zhao J, et al. High-dose daptomycin for infective endocarditis.). *Clin Microbiol Infect* 2010;16 (suppl 2):S113(O512).
95. Davis J. Management of bone and joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Internal Med J* 2005;35:S79-S96.

96. Rolinson GN, Geddes AM. The 50th anniversary of the discovery of 6-aminopenicillanic acid (6-APA). *Int J Antimicrob Agents* 2007 ; 29 : 3-8. Erratum in : *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:613.
97. Trampuz A. Continuous challenges in hospital-acquired deep-seated infections: need for antibiotics with activity against biofilms. *Clin Microbiol Inf* 2010;16(suppl.2):S60(S256).
98. Stahl JP. Actualités sur les infections sévères à gram positif ; *Médecine et maladies infectieuses* 40 (2010) 1–6.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. Leclercq R. Epidémiologie et facteurs de risque d'acquisition de staphylocoques résistants. *Med Mal Infect* 34 (Suppl.2) (2004), S179-S183.
106. Boyce JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* patients: proven methods to treat colonization and infection. *J Hosp Infect* 2001;48:S9-S14.

107. 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.
108. Pittet D. Improving adherence to hand hygiene practice : a multidisciplinary approach. *Emerg Infect Dis* 2001;7:234-240.
109. Vos MC. Successful search and destroy policy for MRSA in the Netherlands. 45th Interscience Conference on Microbial Agents and Chemotherapy ; December 16-19, 2005 ; Washington, DC.
110. Rouzic N, Tande D, Payan C , Garo B , Garre M, Lejeune B. Epidemiologie des infections nosocomiales à SARM au CHU de Brest (2004-2007). Impact des consommations de produits hydroalcooliques et d'antibiotiques. *Pathologie Biologie* 59 ; 2011 : e1-e5.
111. Elhamzaoui S, Benouda A, Allali F, Abouqual R, Elouennass M. Sensibilité aux antibiotiques des souches de *Staphylococcus aureus* isolées dans deux hôpitaux universitaires à Rabat, Maroc. *Méd et malad infect* 39 (2009) 891-895.
112. Park DC, Lee SK, Cha CI, Lee SO, Lee MS, Yeo SG. Antimicrobial resistance of Staphylococcus from otorrhea in chronic suppurative otitis media and comparison with results of all isolated Staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:571-7.
113. Benouda A, Elhamzaoui S. Staphylococcus aureus epidemiologie et prevalence des souches résistantes a la methicilline (SARM) au Maroc. *Rev Tun Infectiol*, Janvier 09, Vol 3, N°1, 15 – 20.
114. E. Forestier, V. Rémy, M. Mohseni-Zadeh, O. Lesens, B. Jauhlac, D. Christmann, Y. Hansmann. Bactériémies à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline : aspects épidémiologiques et thérapeutiques récents. *Rev Med intern* 2007 ; 28 : 746-55.
115. J.D. Skiest , K. Brown, W.C. Travis, H-R Holly., R. M. Huda , A. C. Elliott . Prospective comparison of methicillin-susceptible and methicillin-resistant community-associated Staphylococcus aureus infections in hospitalized patients\*. *J Infect* 2007 ; 54 : 427-34.

116. S. L. Davis, M. B. Perri, S. M. Donabedian, C. Manierski, A. Singh, D. Vager, N. Z. Haque, K. Speirs, R. R. Muder, B. Robinson-Dunn, M. K. Hayden, and M. J. Zervos. Epidemiology and Outcomes of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *J Clin Microbiol* 2007 ; 45 : 1705–11.
117. S.E. Cosgrove, Y. Qi, K.S. Kaye, S. Harbarth, A.W. Karchmer, Y. Carmeli . The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes : mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005 ; 26 :166–74.
118. C. Kesah, S. Ben Redjeb, T. O. Odugbemi\_, C. S.-B. Boye, M. Dosso, J. O. Ndinya Achola, S. Koulla-Shiro, M. Benbachir, K. Rahal and M. Borg. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in eight African hospitals and Malta. *Clin Microbiol Infect* 2003 ; 9 : 153-6.
119. M. Elouennass, I. Sahnoun, A. Zrara, T. Bajjou, S. Elhamzaoui. Epidémiologie et profil de sensibilité des isolats d'hémoculture dans un service de réanimation (2002-2005). *Méd Mal Infect* 2008 ; 38 : 18-24.
120. M. Saidani, I. Boutiba, R. Ghazzi, A. Kammoun, S. Ben Rdjeb. Profil bactériologique des bactériémies à germes multirésistants à l'hôpital Charles-Nicolle de Tunis. *Méd Mal Infect* 2006 ; 36 : 163-4.