

Staphylococcus aureus résistant à la méticilline en réanimation

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the intensive care unit

A. Kouatchet · M. Eveillard

© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) est un pathogène majeur, responsable d'un nombre important d'infections chez les patients en réanimation. Les infections sévères liées au SARM sont associées à une augmentation de la mortalité, en comparaison aux infections liées aux souches sensibles à la méticilline. Cependant, après ajustement pour les facteurs confondants, la mortalité est comparable entre les infections à SARM et à *S. aureus* sensible à la méticilline. La prévalence des SARM a considérablement diminué en France ces dernières années, grâce en partie aux mesures préventives appliquées notamment dans les services de réanimation. Les souches de *S. aureus* résistantes ou intermédiaires à la vancomycine y sont encore rares. Le SARM communautaire, dont l'incidence est également faible en France, est responsable d'une mortalité élevée en raison d'une virulence accrue en comparaison aux souches associées aux soins. Des caractéristiques génomiques permettent de différencier les souches de SARM communautaires de celles associées aux soins. L'objectif de cette revue est de faire une mise au point sur les données épidémiologiques récentes concernant le SARM et de discuter les différentes mesures préventives proposées pour limiter la diffusion de cette bactérie multirésistante.

Mots clés *Staphylococcus aureus* méticilline résistant · SARM · Unité de soins intensifs · Épidémiologie · Facteur de risque · Prévention

Abstract Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is responsible for a large number of infections in the intensive care unit (ICU). Severe infections related to MRSA are associated with a high rate of mortality and morbidity. However, after adjustment for confounding factors,

mortality is similar in patients with infections related to MRSA and those with infections related to methicillin-sensitive *S. aureus*. The prevalence of MRSA has dramatically decreased in France, which is due to the preventive measures used in ICUs and hospitals. Strains of MRSA that are resistant or intermediate to vancomycin are rare in France. Community-acquired MRSA, which are also rare in France, are responsible for increased mortality because of their higher virulence compared to healthcare-associated strains. Genomic characteristics allow differentiating community-acquired from healthcare-associated MRSA strains. The objective of this review is to provide recent epidemiologic data on MRSA, and to discuss recent findings on preventive measures aiming to reduce the spread of MRSA.

Keywords Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) · Intensive care units · Epidemiology · Risk factors · Prevention · Infection control

Introduction

Staphylococcus aureus est un pathogène responsable d'infections sévères chez les patients de réanimation [1–4]. *S. aureus* est connu comme responsable d'infections depuis 1882, quand Ogston a identifié son rôle dans le sepsis et la formation d'abcès [5]. Quand la pénicilline a été découverte, *S. aureus* était encore sensible mais a rapidement été capable de la détruire en construisant une enzyme spécifique appelée pénicillinase et codée par un plasmide qui a rapidement diffusé à de nombreuses souches de *Staphylococcus aureus* [6]. La méticilline, une pénicilline modifiée pour résister à l'action destructrice de la pénicillinase de *S. aureus*, a été utilisée depuis 1959. Dès 1961, la résistance à la méticilline a été décrite [7]. Elle n'est pas liée à une enzyme comme la pénicillinase, mais à l'acquisition d'un gène codant pour une protéine nommée *Penicillin Binding Protein 2a* (PBP2a), ayant une faible affinité pour les β -lactamines. Elle permet à *S. aureus* de construire et d'entretenir la paroi cellulaire bactérienne et, contrairement aux autres PBP, n'est pas bloquée

A. Kouatchet (✉)
Département de réanimation médicale et médecine hyperbare,
CHU d'Angers, 4, rue Larrey, F-49933 Angers cedex 09, France
e-mail : ackouatchet@chu-angers.fr

M. Eveillard
Laboratoire de bactériologie, CHU d'Angers, France

par la méticilline. Elle est codée par le gène *mecA* qui est donc le marqueur de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), même si une petite proportion des *S. aureus* (< 2 %) porteurs de ce gène reste sensible à la méticilline [8]. Le gène *mecA* est localisé sur un matériel génétique mobile appelé cassette chromosomique staphylococcique (SCC*mec*). Contrairement à la pénicillinase codée par un plasmide, *mecA* est sur un large matériel génétique exceptionnellement acquis in vivo, ce qui explique que la dissémination de la résistance se soit faite par transfert horizontal [9,10]. Certains éléments génétiques (*mecR1-mecI*, *blaI*, *blaRI*, *blaZ*) sont susceptibles de réguler *mecA* et donc la résistance à la méticilline [8]. Il est probable qu'initialement un seul clone soit à l'origine de la dissémination mondiale de cette bactérie multirésistante. Actuellement, nous comptons six clones majeurs intitulés SCC*mec* I à VI [11].

Caractéristiques de SARM

Le SARM diffère du *S. aureus* sensible à la méticilline (SASM) par de nombreuses caractéristiques phénotypiques et génotypiques. Plusieurs caractéristiques génomiques sont utilisées pour différencier les SARM. Parmi les méthodes utilisées pour cette classification [12], la plus communément utilisée se fait par électrophorèse sur un gel spécial : l'électrophorèse en champ pulsé (PGFE, *Pulse-Field Gel Electrophoresis*) [13]. Elle sépare les fragments chromosomiques et permet de les visualiser sous forme de bandes [14]. En pratique courante, les méthodes basées sur le séquençage sont privilégiées, car elles permettent des comparaisons entre laboratoires et la création de bases de données plus larges.

Pour le SARM, trois méthodes peuvent être utilisées :

- le typage moléculaire par *MultiLocus Sequence Typing* (MLST) est la méthode de référence. Sept gènes de ménage sont séquencés, et l'association des allèles est reliée à un chiffre qui correspond au type de séquence (*sequence type* en anglais : ST). Un ST est attribué à chaque souche [12]. Tous les ST ayant cinq à sept gènes en commun sont regroupés dans un même complexe clonal (CC) [15]. Par exemple, la plupart des infections liées aux soins à SARM sont issues de l'introduction de la cassette du chromosome *mec* (SCC*mec*) arborant le gène de la résistance à la méticilline *mecA* dans cinq complexes clonaux de *S. aureus*, CC5, CC8, CC22, CC30 et CC45 [16] ;
- le typage de la protéine A staphylococcique (*spa* typing) est une technique spécifique du staphylocoque [17], basée sur la caractérisation du nombre et de la structure de répétitions présentes dans la séquence codale de la protéine A de *S. aureus*. L'analyse de ces répétitions par PCR permet d'attribuer à chaque souche un profil

dont la définition et la nomenclature sont standardisées au niveau international [18] ;

- le typage de la cassette *mec*, basé sur les caractéristiques génétiques que porte *mecA*, est spécifique au SARM. À ce jour, sept types SCC*mec* et quelques sous-types ont été décrits dont les plus communs sont les SCC*mec* I à V [19,20].

Une souche de SARM peut donc être décrite avec une ou plusieurs de ces techniques. Par exemple, le clone de SARM communautaire circulant aux États-Unis peut avoir un profil USA300 en PGFE, ST8 en MLST, t008 par *spa* typing et avoir le type SCC*mec* IV.

Principaux clones

Clones mondiaux

Ainsi, cinq clones principaux sont mis en évidence dans le monde. Le clone archaïque, isolé en Europe depuis les années 1960, est porteur d'une séquence ST250 ou ST247, séquences qui appartiennent au même complexe clonal CC8. Le clone ibérique, de séquence ST250, clone hospitalier correspondant à des souches multirésistantes à des antibiotiques tels que gentamicine, tobramycine ou la kanamycine a commencé à disparaître en France à partir de 1992. Il correspondait aux quelques souches de sensibilité diminuée aux glycopeptides (GISA) isolés en France. Il est rare de l'isoler en France actuellement. Le clone V diffère du clone ibérique par un seul allèle (ST8). Le clone pédiatrique, clone hospitalier ST5, apparu dans les hôpitaux pédiatriques du Portugal vers 1992, présente une résistance hétérogène à la méticilline. Le clone PVL européen ST80 contient les gènes de la leucocidine de Panton-Valentine (PVL). Il est responsable d'épidémie dans la communauté et a un profil de résistance particulier avec une résistance à la tobramycine, à la kanamycine, aux tétracyclines et une résistance intermédiaire à l'acide fucidique [21].

Clones en France

En France, le clone majoritaire est le clone Lyon décrit depuis 1992. Le profil de résistance le rend sensible à la gentamicine, résistant à la kanamycine, à la tobramycine et aux fluoroquinolones [22]. Il peut être assimilé au clone V cité précédemment même s'il présente une légère variation de la cassette SCC*mec*, de type SCC*mec* IVA pour les souches françaises, le clone V ayant une cassette de type SCC*mec* IV strict. En France, entre septembre 2006 et février 2007, sur 111 isolats, il représentait 69,6 % des souches [23]. Il est responsable d'infections nosocomiales notamment chez les patients âgés. Des clones semblables

au clone pédiatrique ont également été mis en évidence en France. Ils sont responsables dans 60 % des cas d'infections nosocomiales et dans 40 % des cas d'infections communautaires à SARM, surtout chez l'enfant et l'adulte jeune. Dans le relevé EARSS, ils représentent 15,3 % des isolats [23].

Facteurs de virulence

La pathogénie des infections à SARM est en partie déterminée par les facteurs de virulence. Le SARM est un des pathogènes régulièrement impliqués dans les infections liées aux soins, particulièrement en réanimation, du fait de sa capacité à être présent dans le biofilm des dispositifs tels que les cathéters, les sondes d'intubations et les sondes urinaires [24]. Le biofilm facilite la persistance et la multiplication du SARM sur le site et donc l'acquisition de résistances et le transfert de ces résistances entre organismes [25]. La colonisation par le SARM est aussi favorisée par des systèmes de résistance à la phagocytose comme les microcapsules, la protéine A et les coagulases (thrombophlébite) [26]. Le passage à la phase d'infection peut être favorisé par différents facteurs de virulence. AGR (Accessory Gene Regulator), un système régulateur global, contrôle l'expression coordonnée des facteurs de virulence [27]. En début de croissance, le système AGR n'est pas stimulé. Cela permet la synthèse des facteurs de virulence impliqués dans l'adhérence bactérienne. À un stade plus avancé de la croissance bactérienne, l'entrée en action du système AGR diminue l'expression de ces premiers facteurs et stimule celle des facteurs de virulence solubles. Le polymorphisme du système AGR a différents impacts sur l'épidémiologie du SARM. Les infections à SARM liées aux soins sont plus fréquemment dues au groupe AGR II, alors que les infections à SARM communautaires sont plus fréquemment dues aux groupes I et III. Il se trouve également que le système AGR est plus actif dans les infections communautaires alors que son fonctionnement est altéré dans plus de 50 % des infections liées aux soins [28]. Par ailleurs, un lien a été montré entre le polymorphisme AGR, plus particulièrement le groupe AGR II, et la sensibilité à la vancomycine [29] ou la survenue d'échecs sous traitement par vancomycine [30].

SARM : une bactérie multirésistante

Le SARM est une bactérie multirésistante. Outre sa résistance à l'oxacilline, il est également résistant aux fluoroquinolones, aux tétracyclines, aux macrolides, aux lincosamines et aux aminosides [31,32]. Même si des alternatives telles que le triméthoprime-sulfaméthoxazole, l'acide fucidique, certaines tétracyclines, la clindamycine, la rifampicine et la fosfomycine ont été utilisées pour traiter des infections à

SARM, même si des alternatives telles que le linézolide, la tygécycline et la daptomycine apparaissent, la vancomycine reste le traitement de choix des infections à SARM. Ces dernières années, une augmentation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) aux glycopeptides a été observée avec un retentissement clinique de cette perte de sensibilité. La comparaison de souches ayant une CMI de 1 à 2 µg/ml à des souches ayant une CMI de 0,5 µg/ml a montré que cette diminution de sensibilité aux glycopeptides avait un retentissement sur l'efficacité de la vancomycine comme traitement des infections à SARM [33,34].

Des souches de sensibilité intermédiaire à la vancomycine appelées VISA sont apparues [35]. L'acronyme GISA également employé pour qualifier ces souches est moins approprié, car il se heurte au fait que nombre de ces souches intermédiaires à la vancomycine sont résistantes à la teicoplanine. Quelques rares souches strictement résistantes à la vancomycine (VRSA) ont fait leur apparition. Elles ont acquis le gène de résistance *vanA12* qui conduit à la production de précurseurs de la paroi bactérienne responsables d'une diminution de l'affinité pour la vancomycine [36]. Elles sont rares à ce jour et ont été associées à des traitements prolongés à la vancomycine.

Des controverses quant à la définition et le mode de mise en évidence de ces souches persistent encore actuellement. Le Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) a modifié en 2006 les seuils de CMI définissant la sensibilité, le caractère intermédiaire et la résistance à la vancomycine pour des seuils respectivement inférieurs ou égaux à 2, 4 à 8 et supérieurs ou égaux à 16 µg/ml. Certaines souches de SARM sont appelées hétéro-VISA (hVISA). Elles sont rendues sensibles à la vancomycine in vitro, mais des sous-populations avec une fréquence faible de l'ordre de 10^{-6} à 10^{-7} au sein de la souche sont résistantes ou intermédiaires à la vancomycine avec des CMI entre 6 et 8 µg/ml. L'exposition à la vancomycine peut démasquer certains éléments résistants ou intermédiaires au sein de la population bactérienne testée [39]. Sur une comparaison entre 48 souches de SARM sensibles à la vancomycine et cinq souches hVISA, Charles et al. retrouvaient, comme facteurs associés, la présence d'un dispositif infecté, d'un abcès ou d'une endocardite, l'échec du traitement par vancomycine, la présence d'une fièvre prolongée, le nombre élevé d'hémocultures positives, la durée prolongée de bactériémie et la vancocinémie plus faible pendant la première semaine [40]. L'association d'une charge bactérienne importante à la persistance de la bactériémie et de la fièvre était associée aux souches hVISA. Certains considèrent qu'il s'agit d'une étape intermédiaire vers des souches VISA. L'analyse de travaux comparant hVISA à SARM sensible à la vancomycine a démontré un taux d'échec du traitement 2,37 fois plus important pour hVISA comparée à une souche sensible (intervalle de confiance à 95 % (IC 95 % : [1,53–3,67]) sans augmentation de la mortalité.

L'importance à donner à ces souches est difficile à préciser, car les définitions ne sont pas univoques en l'absence de méthode génétique de référence. En effet, la faible fréquence des sous-populations au sein de la souche explique que pour un inoculum nécessaire de 10^4 , la sous-population n'apparaît pas. La technique de référence est l'analyse de population, technique longue et difficile à réaliser en routine. Si les techniques de routine peuvent être prises en défaut, une CMI à 4 µg/ml à la vancomycine ou une souche intermédiaire à la téicoplanine et sensible à la vancomycine doivent faire évoquer une souche hVISA et rendre le clinicien plus prudent sur l'évolution sous traitement.

SARM versus SASM

Une augmentation de la mortalité des infections à SARM par rapport aux infections à souches sensibles a été constatée. L'une des explications proposées est la moins bonne efficacité de la vancomycine sur les infections profondes à SARM par rapport à l'activité des pénicillines M sur le SASM [41]. De plus, le retard à la mise en route d'une antibiothérapie adaptée pourrait être associé à une augmentation de la morbidité, en comparaison au SASM [42].

Deux méta-analyses comparant la mortalité du SARM par rapport au SASM montrent un risque relatif de 1,93 (IC 95 % : [1,54–2,42]) [41] et de 2,03 (CI 95 % : [1,55–2,65]) [43]. La sélection des patients de ces méta-analyses en termes de thérapeutique et de sévérité fait que le surcoût de mortalité lié au SARM reste discuté. L'ajustement des facteurs confondants tels que la durée de séjour en réanimation avant la pneumonie, l'adéquation de l'antibiothérapie initiale, le caractère polymicrobien de la pneumonie et d'autres facteurs liés à l'admission en réanimation ont fait disparaître la différence de mortalité retrouvée sans ajustement chez 134 patients présentant une pneumonie acquise sous ventilation mécanique à *S. aureus* [44].

De nombreux travaux, principalement américains, ont cherché un éventuel surcoût lié aux infections à SARM par rapport aux infections à SASM, après ajustement des facteurs confondants. En réanimation, lors d'un travail multicentrique dans 16 hôpitaux universitaires et 43 non universitaires, Shorr et al. ont comparé 59 pneumonies acquises sous ventilation mécanique à SARM et 95 à SASM. La durée de séjour totale était de 20 vs 15 jours ($p = 0,04$), les ressources surconsommées par les patients infectés par un SARM équivalaient à 3,8 patients/jour (NS), avec un surcoût de 7731 \$ ($p = 0,035$) [45]. Ces résultats sont d'ailleurs comparables à ceux d'autres travaux réalisés dans d'autres secteurs de soins [46–48].

Épidémiologie de SARM

D'après l'US National Nosocomial Infections Surveillance System, en 2003, 60 % des infections à Staphylocoque en

réanimation étaient dues au SARM, avec une augmentation de 11 % par rapport aux cinq ans précédents [49]. En Europe, la situation s'aggrave sur un axe nord-sud. La prévalence de SARM au sein des infections à Staphylocoque varie de moins de 5 % aux Pays-Bas, en Suède ou au Danemark à des taux de plus de 50 % en Grèce, en Italie et en Espagne. Notons que les pays scandinaves ont mis en place une politique agressive de prévention dès les années 1970–1980.

Les données européennes récentes sur la susceptibilité aux antibiotiques sont extraites de la base *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS) [50] sur la période de 2002 à 2010. Selon ce registre s'intéressant aux infections liées aux soins, la proportion du SARM au sein des infections à *S. aureus* décroît dans de nombreux pays dont la France et se stabilise dans d'autres pays [51]. Durant les dernières années de surveillance, l'incidence des infections à SARM a baissé en Autriche, en Pologne, en Roumanie, en Italie, en France, en Belgique et au Royaume-Uni [52]. De la même façon, il y a eu une réduction des infections en réanimation rapportées par la base *Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance* (HELICS) entre 2004 et 2007 [46]. Le dernier rapport EARSS sur la résistance aux antibiotiques montre une décroissance significative entre 2007 et 2010 pour des pays ayant des proportions de SARM très différentes, Estonie (0–5 %), Autriche (5–10 %), Royaume-Uni, France, Irlande (10–25 %), la Grèce et Chypre (25–50 %). Une augmentation significative est mise en évidence en Italie, en Allemagne, en Hongrie et en Slovénie [51].

Le succès des politiques de prévention dans de nombreux pays européens explique ces progrès. Entre 2002 et 2010, le taux de SARM a décliné de 21,5 à 17,4 % en 2010. En France, le taux de SARM a diminué de 29 % en 2003 à 22 % en 2010 [51]. En 1990, seuls 5 % des hôpitaux étudiés en France avaient mis en place un programme de surveillance des infections à SARM contre 87 % en 1998. Pendant les années 1990, la proportion de SARM dans les hôpitaux était en augmentation (23 % en 1990 à 30 % en 1998, avec un taux d'incidence de 0,40 pour 1 000 journées d'hospitalisation en 1990 à 0,56 en 1998) [53]. Plus particulièrement en réanimation, le risque encouru par les patients a conduit à une enquête nommée REA RAISIN qui a permis de déterminer les différents taux d'infection et de les corréler aux caractéristiques des patients et à l'exposition au risque afin d'orienter au mieux la politique de prévention. En 2003, le rapport du CCLIN a constaté une stabilité du taux de SARM mais également du taux d'attaque et de la densité d'incidence [54]. Entre 2001 et 2006, la prévalence des infections à SARM a diminué en France de 0,49 à 0,29 %. La baisse de l'incidence de ces infections était de 44 % après ajustement selon les caractéristiques des patients et des établissements de santé participants. Les données transmises par la France

au réseau *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net) de l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) montraient que 33 % des souches de *S. aureus* isolées d'infections invasives étaient résistantes à la méticilline en 2001. Entre 2001 et 2007, le pourcentage de SARM chez *S. aureus* a diminué de 33 à 26 %. Les résultats de l'étude EARSS ne prenaient en compte que les souches isolées à partir d'hémocultures. Cette décroissance s'est poursuivie entre 2007 et 2009. Pour la première fois depuis les rapports EARSS de 2000, la France passait sous le taux de 25 % en 2008 [52], la proportion de SARM au sein des *S. aureus* atteignant 19,7 % en 2009 [55].

En réanimation en Europe, selon le registre de l'ECDC en 2009, 10 512 cas de pneumonies acquises sous ventilation mécanique et 5 653 épisodes de bactériémies acquises en réanimation ont été analysés à partir de 70 648 patients hospitalisés plus de 48 heures en réanimation. Après *Pseudomonas aeruginosa* (14,8 %), *S. aureus* était le deuxième micro-organisme responsable de pneumonie acquise en réanimation avec un taux moyen de SARM de 34,6 %. En France, le taux de *S. aureus* était de 18,2 %. Ce relevé montre un taux de bactériémies à *S. aureus* de 9,9 % (47 % de SARM), soit le troisième micro-organisme responsable de bactériémies acquises en réanimation. Le taux de bactériémies à *S. aureus* en France était de 13,4 % [55].

Dans de nombreux pays européens, ces améliorations sont reliées à la mise en place de stratégies pouvant inclure ensemble ou séparément différentes interventions préventives. En Belgique, la mise à jour et le rappel des recommandations sur SARM, le dépistage des porteurs et la promotion de la gestion prudente de l'antibiothérapie ont permis de réduire la proportion moyenne de SARM de 30 à 25 % et l'incidence médiane de 3,2 à 1,6 pour 100 admissions. Au Royaume-Uni, une réduction de 62 % de l'incidence de SARM a été obtenue en cinq ans. Le gouvernement a fixé un objectif de réduction des bactériémies à SARM avec comme outils une implémentation progressive de mesures incluant le rendu de chaque bactériémie à SARM, une annonce publique des taux d'incidence, une campagne sur l'hygiène des mains, des recommandations sur les pratiques à risque d'infections liées aux soins telles que la gestion des cathéters [56].

Épidémiologie des infections à SARM liées aux soins

La part des infections acquises en réanimation causées par SARM est connue grâce à la base HELICS. En 2007, HELICS concernait 13 pays et rapportait des données à partir de 54 574 patients ayant séjourné dans une réanimation plus de 48 heures. Une pneumonie acquise en réanimation était diagnostiquée chez 6,2 % d'entre eux, 17 % étaient dues à *S. aureus* dont 33 % étaient des SARM [57]. Les bactériémies acquises en réanimation étaient dues à *S. aureus* dans 11 % des 4 812 cas inclus, avec une proportion de 42 % de SARM [57].

Il est maintenant clair que dans les secteurs de soins, le principal réservoir de SARM est représenté par les patients et le personnel soignant colonisés. Les caractéristiques de la bactérie et de l'hôte influent sur la survenue de portage. Dans une étude réalisée en réanimation ajustant pour les facteurs de risque d'infection à SARM, le portage de SARM augmentait le risque d'infection à *S. aureus* avec un hasard ratio de 3,84 sans influence sur la mortalité [58].

Épidémiologie des infections à SARM communautaires

Le SARM était initialement confiné aux structures de soins et aux personnes les fréquentant. Dans les années 1990 apparaissent les infections à SARM dites communautaires dont l'incidence est en augmentation. Ces souches qui se disséminent rapidement partout dans le monde, ont des caractéristiques distinctes et sans lien avec les souches liées aux structures de soins. L'ampleur du problème représenté par le SARM communautaire varie en fait fortement selon la localisation géographique, avec une explosion épidémique dans les années 2000 plus particulièrement dans des zones géographiques comme l'Amérique du Nord, l'Australie, mais moins en Europe. Les infections communautaires à SARM sont des infections diagnostiquées hors de l'hôpital ou dans les 48 heures suivant une hospitalisation et sans les facteurs de risque classiques d'infection à SARM, comme la dialyse, les séjours en soins de suite, la présence de cathéters au long cours, une hospitalisation récente [59,60]... Les SARM communautaires présentent une cassette de résistance différente des SARM liés aux soins, à savoir SCC*mec* IV ou V au lieu de I, II ou III [30]. Leur facteur de virulence est connu contrairement aux SARM liés aux soins. Il s'agit de la PVL [61]. Cette leucocidine code pour des cytokines susceptibles de causer une destruction des leucocytes ou des nécroses tissulaires. Contrairement aux SARM liés aux soins pour lesquels de multiples clones sont connus, un seul clone a été mis en cause pour les SARM communautaires. Il est différent selon les continents, ST8 (USA300) aux États-Unis, ST80 en Europe et ST30 en Australie. Les SARM communautaires sont résistants aux différentes bêta-lactamines mais sont particulièrement sensibles à des antibiotiques comme la clindamycine, le triméthoprime-sulfaméthoxazole et les tétracyclines. Le clone européen ST80 est résistant à la kanamycine, aux tétracyclines et à la fucidine. Initialement décrit en 1990, il est maintenant clair qu'il s'agit d'une mutation indépendante des SARM liés aux soins. La transmission des SARM communautaires est interhumaine et la vitesse de pousse élevée par rapport aux SARM liés aux soins. Ils touchent préférentiellement des gens jeunes en bonne santé et immunocompétents, la transmission étant liée à un contact aigu comme cela a pu être montré chez des personnes incarcérées en maison d'arrêt [62], des sportifs [63], les militaires [62], les hommes ayant

des rapports sexuels entre hommes [64]. Selon le *Center for Disease Control and Prevention* d'Atlanta, les cinq « C » de la transmission des SARM communautaires sont :

- *crowding* : promiscuité ;
- *contact* : de type cutané ;
- *compromised skin* : rupture de la barrière cutanée ;
- *contaminated items or surfaces* : surfaces inertes contaminées ;
- *cleanliness*: manque d'hygiène [58,65].

Un sixième C type pourrait être consommation d'antibiotiques, notamment ceux orientés contre le SARM. Néanmoins, le problème du SARM communautaire n'est pas le même en Europe et aux États-Unis [66]. Un relevé établi dans des services d'urgences aux États-Unis montrait que 76 % des infections cutanées étaient liées à un staphylocoque, que la prévalence de SARM au sein des infections à *S. aureus* allait de 15 à 74 % et que 97 % des SARM étaient des USA300 avec SCCmec IV. Ils étaient PVL+ dans 98 % des cas [67]. Contrairement aux États-Unis, le SARM communautaire reste peu fréquent en Europe. Il est toutefois une cause croissante d'infections cutanées principalement en Europe du Nord (Suède, Danemark, Norvège, Angleterre) mais aussi Autriche, Suisse et Grèce [68]. Les différences entre les définitions utilisées pour caractériser les SARM communautaires au sein de l'ensemble des SARM limitent les possibilités de comparaisons. Toutefois, en Europe, il y a une grande hétérogénéité. La proportion de SARM communautaires au sein de l'ensemble des SARM est de 1 à 2 % en Espagne [69] et en Allemagne [70] et de 29 à 56 % au Danemark [71] et en Suède [72]. Cette différence témoigne surtout de la faible prévalence des SARM liés aux soins dans les contrées scandinaves. Si l'on adopte comme critère d'analyse celui des patients infectés en dehors de structures de soins, l'hétérogénéité en Europe persiste puisque le SARM est le pathogène incriminé dans 14 % des infections en Allemagne [73], 18 % en France [74] et 30 % en Grèce [75]. La France présente une prévalence très faible. Sur 283 souches de SARM isolées sur une période de trois mois en 2003 par le réseau Labville, un réseau français de laboratoires privés de ville, une seule souche présentait les caractéristiques clonales ST80 et PVL+ [76]. Le réseau Onerba retrouvait 81 sur 11 395 souches de SARM avec un profil de résistance correspondant à une souche PVL+. Seuls 35 cas étaient PVL+ [77]. Plus récemment, en 2008, le réseau des laboratoires de villes retrouvait 1,5 % de souches de phénotype PVL+ parmi 34 795 souches de *S. aureus* dont 21 % étaient un SARM.

La présentation clinique en réanimation est la pneumonie à SARM producteur de PVL [78]. Le tableau initial est pseudogrippal puis les patients sont en choc septique, neutropéniques et fébriles, avec une pneumonie nécrosante à l'origine d'hémoptysie [78]. D'autres présentations avec épanchement pleural ou empyème ont été décrites. Même si le taux

d'infections à SARM communautaire augmente, le taux de pneumonies reste faible selon les rapports de Kaplan et al. [79], Fridkin et al. [25], Liu et al. [80] et Purcell et Fergie [81] (< 1, 2, 4 %, < 1 % respectivement) [66]. Le purpura fulminans lié au SARM, et plus particulièrement au SARM PVL+, est une autre présentation grave d'infection à SARM communautaire. Kravitz et al. ont rapporté une présentation clinique associant un purpura cutané étendu, de la fièvre, une hypotension artérielle et une coagulation intravasculaire disséminée faisant retenir le diagnostic de purpura fulminans plus que celui de *toxic shock syndrome* [82]. D'autres atteintes sévères attribuables à des souches de SARM communautaires ont été observées comme des myosites et des pyomyosites [83], des fascistes nécrosantes [84].

Comme suggéré précédemment, les souches de SARM sécrétrices de PVL ont un profil phénotypique caractéristique. La présence d'une résistance à la kanamycine, à l'acide fucidique, aux tétracyclines et une sensibilité aux fluoroquinolones, à la gentamicine et à la tobramycine doivent faire évoquer l'hypothèse de souches sécrétrices de PVL.

Proximité communauté et secteurs de soins

Aux États-Unis, la proximité entre communauté et hôpital concernant les SARM a été montrée par le travail de Klevens et al. en 2007 [85]. Que ce soit les infections communautaires ou celles liées aux soins, une part non négligeable des souches mises en évidence dans un secteur correspondait aux souches classiquement retrouvées dans les secteurs opposés. Sur 400 infections liées aux soins, 100 présentaient des caractéristiques de SARM communautaires, et sur 130 infections communautaires à SARM, 30 souches avaient le type USA100, souches SCCmec I, II ou III, plus fréquemment retrouvées en secteur de soins. Sur les infections acquises à l'hôpital, 25 sur 180 étaient liées à une souche USA300 [85]. David et al. ont montré que définir le SARM communautaire par l'absence de risque sous-estime l'incidence de cette infection particulière [86]. Dans un travail sur 616 patients infectés à SARM, des facteurs de risque d'infections liées à l'exposition aux soins étaient présents chez 404 d'entre eux. Sur les 404, 166 étaient sensibles à la clindamycine, 190 étaient SCCmec IV, 145 PVL+ et 162 ST8 [86].

Évolution de l'épidémiologie et politique de prévention

Organisation des services de réanimation

Afin d'étudier d'éventuelles associations entre les caractéristiques structurelles et l'acquisition du SARM à l'hôpital, une

étude a été réalisée en Allemagne sur 140 unités ayant mis en place un dépistage des patients porteurs [87]. Si la grande majorité des unités incluses avaient mis en place des précautions complémentaires, une signalisation des patients porteurs et même des procédures de décolonisation, les pratiques de dépistage et de mise en place de ces précautions complémentaires dans l'attente des résultats de dépistage restaient très hétérogènes. D'après l'analyse multivariée, l'hospitalisation en réanimation médicale était un facteur protecteur alors que l'incidence des SARM importés dans les unités était significativement associée au nombre de cas de SARM acquis à l'hôpital. L'amplification du réservoir constitué par les patients porteurs de SARM à l'admission augmente probablement le risque de transmission aux autres patients. Cela a été bien mis en évidence dans plusieurs autres études qui ont montré que la pression de colonisation à l'admission constituait un facteur de risque indépendant d'acquisition du SARM [88–90]. D'après Williams et al., une surveillance prospective et continue de la pression de colonisation permettrait la mise en place précoce de mesures de prévention plus agressives avec comme conséquences possibles une diminution de la transmission nosocomiale de SARM et une prévention des épidémies [88]. En revanche, aucun paramètre structurel et aucun indicateur de mesure de prévention de la transmission croisée n'a été identifié comme étant associé à la fréquence des cas nosocomiaux. L'observance de ces mesures de prévention n'a pas été évaluée dans l'étude.

Limites des politiques de lutte contre le SARM

Aucune politique de prévention de la transmission des SARM n'est actuellement réellement consensuelle. En particulier, l'intérêt de la mise en place d'un dépistage systématique des patients porteurs et des précautions complémentaires est controversé [91]. Le rationnel de l'association de ces deux pratiques est de diminuer le nombre de jours au cours desquels des patients porteurs de SARM ne sont pas identifiés et de diminuer la transmission de SARM des patients colonisés vers les autres patients.

De nombreuses études observationnelles ont montré l'efficacité de ce type de mesures de prévention. Une étude conduite au groupe hospitalier Bichat-Claude-Bernard dans trois services de réanimation a montré une diminution du taux d'acquisition de SARM de 7 à 3 % à la suite de la mise en place d'un programme de prévention associant de multiples interventions dont le dépistage et les précautions complémentaires de type contact [92]. Des résultats semblables ont été obtenus dans une étude de 18 mois réalisée dans des services à haut risque d'un hôpital de Denver, Colorado [93] et dans une étude de trois ans réalisée dans un établissement entier de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris [94]. La mise en place progressive sur sept années de plu-

sieurs mesures de prévention incluant un dépistage des enfants porteurs dans une unité de soins intensifs de néonatalogie a permis de diminuer significativement les taux de colonisations et d'infections à SARM [95]. Une autre étude comparant trois stratégies de prévention dans un hôpital de Séville a montré la supériorité d'un dépistage sélectif des patients porteurs et du personnel dans certains types de services à risques identifiés par les données de surveillance épidémiologique locale par rapport à la réalisation d'un dépistage ciblé chez les patients provenant d'un autre établissement ou sur la mise en place de précautions contact pour les patients identifiés comme porteurs par les prélèvements à visée diagnostique [96]. Enfin, certains pays comme les Pays-Bas ont réussi à maintenir des taux endémiques de SARM très faibles, en employant une stratégie de *search and destroy* basée sur l'isolement contact des patients porteurs de SARM, le dépistage et l'isolement préventif des patients à risque, le dépistage des patients et du personnel au contact d'un patient identifié comme porteur alors qu'il n'était pas à risque a priori, la mise en congé du personnel porteur jusqu'à ce que le traitement de décolonisation soit achevé et l'arrêt des admissions dans tout service où plus d'un cas serait rapporté [97].

Limites du dépistage

Concernant les sites anatomiques de dépistage, l'écouvillonnage nasal est reconnu comme le plus pertinent [98–100]. Cependant, l'association de certains sites comme le rectum a pu améliorer la sensibilité du dépistage [100]. Malgré toutes les études en faveur du dépistage des patients porteurs et des précautions complémentaires de type contact, des problèmes d'interprétation de leurs résultats ont été montrés par Cooper et al., à partir de 46 études sélectionnées [101]. Des biais de sélection principalement dus à l'absence de randomisation ont été identifiés dans 39 de ces études. La comparabilité des services ou des périodes d'étude a été affectée par différents facteurs de confusion comme un changement dans les protocoles d'antibiothérapie dans 31 d'entre elles, des variations du ratio soignants/soignés (31/46) ou des modifications des durées de séjour (31/46). Le phénomène de régression vers la moyenne, qui intervient lors de l'inclusion d'une incidence inhabituellement élevée précédant l'intervention, a été également identifié dans certains cas (7/46) [101].

De plus, depuis quelques années, les résultats de certaines études suggèrent que l'association dépistage et précautions contact pour les patients colonisés n'a aucun impact sur la transmission nosocomiale de SARM. L'une d'entre elles a évalué l'impact d'un dépistage quotidien sur la diffusion de *S. aureus* dans un service de réanimation [102]. Les résultats de ces cultures n'ont pas été rendus dans le service, et aucune mesure spécifique n'a donc été mise en place pour les neuf

patients admis avec un SARM au cours des dix semaines d'étude. Malgré cette absence de mesure, aucune transmission de SARM n'a été observée. Les auteurs ont conclu que si les résultats avaient été rendus et les mesures barrières appliquées, l'absence de transmission de SARM aurait été faussement attribuée à la politique de dépistage mise en place [102]. Une étude prospective a été menée pendant un an dans deux services de réanimation de deux hôpitaux différents appliquant une politique de dépistage des patients porteurs. Deux périodes ont été différenciées : une période d'hospitalisation systématique en chambre individuelle des patients colonisés ou infectés à SARM et une période au cours de laquelle les patients porteurs n'étaient pas placés en chambre individuelle. Les caractéristiques des patients et les taux d'acquisition de SARM ont été les mêmes au cours des deux périodes [103]. Une étude récente [104] a été conduite dans 18 services de réanimation séparés en dix services inclus dans le groupe intervention avec dépistage et précautions contact pour les patients porteurs de SARM ou d'entérocoque résistant à la vancomycine (ERV) et huit services inclus dans le groupe témoin avec absence de communication des résultats du dépistage et précautions contact pour les patients identifiés comme porteurs par des prélèvements à visée diagnostique. Aucune différence n'a été mise en évidence pour la transmission des SARM et des ERV entre les deux groupes [104]. La comparaison de l'acquisition de SARM dans deux services de réanimation entre une période de dépistage avec communication des résultats et une période sans restitution des résultats n'a pas montré de différence [105]. De plus, aucune différence d'observance de l'hygiène des mains n'a été identifiée entre les deux périodes [105]. Dans l'étude d'Huskins et al., l'observance de l'hygiène des mains était également peu différente entre les deux groupes [104]. Enfin, l'estimation de l'impact des mesures barrières sur la transmission du SARM dans huit unités de soins intensifs s'est avérée très variable suivant les services [106]. Différentes limites ont été identifiées pour ces études : restitution tardive des prélèvements de dépistage [102,103], périodes d'intervention peut-être trop courtes pour permettre de montrer un impact [104,107] et présence exclusive de chambres individuelles ayant pu limiter les effets observés des mesures barrières [106].

Optimiser le dépistage par les diagnostics rapides ?

Des techniques rapides de détection des patients colonisés par SARM ont été récemment développées. Ces méthodes, principalement basées sur la recherche du gène *mecA* par *polymerase chain reaction* (PCR), ont en général une sensibilité, une spécificité et une valeur prédictive négative satisfaisantes et permettent d'obtenir des résultats en 24 heures [108]. Cependant, les études récentes n'ont pas démontré d'impact majeur de l'utilisation de ces techniques sur la

diminution de la transmission des SARM à l'hôpital. Ainsi, il est toujours difficile de justifier le surcoût lié à ces techniques [108,109].

En revanche, l'apport de ce type de diagnostic rapide est probablement plus intéressant pour les prélèvements à visée diagnostique, en particulier les hémocultures, afin de mettre en place une antibiothérapie adaptée le plus tôt possible [110]. Certaines études ont montré d'excellentes corrélations entre la détection directe de SARM et de SASM par PCR dans des flacons d'hémoculture et d'autres cultures classiques [111,112].

Limite du port des gants

Le port de gants à usage unique constitue un problème à part. Longtemps recommandé dès l'entrée dans la chambre des patients porteurs dans le cadre des précautions contact, il n'est plus recommandé aujourd'hui en France que lors de contacts présentant un risque d'exposition au sang ou aux produits biologiques [113]. Cela s'explique par l'absence de retrait systématique de ces gants après chaque contact et le risque de transmission de micro-organismes qui en découle [114]. Il a été montré dans deux services de réanimation qu'il existait une association entre le retrait des gants après contacts et le fait que les gants aient été portés dans le cadre de la prévention des accidents par exposition au sang ou aux liquides biologiques [107]. Il a également été montré dans 11 établissements pour personnes âgées qu'il existait une corrélation négative significative entre la fréquence du port de gants en dehors de tout risque d'exposition aux produits biologiques et l'observance de l'hygiène des mains [115].

Limite de la décolonisation des patients porteurs

Une autre stratégie envisageable pour diminuer la transmission des SARM est l'utilisation d'antiseptiques ou d'autres agents antimicrobiens pour diminuer la colonisation de surface. Cette pratique peut également permettre de limiter la survenue d'infections endogènes chez les patients colonisés [116]. Les deux produits les plus utilisés pour la décolonisation des patients sont la mupirocine pour le portage nasal et la chlorhexidine pour le portage cutané [117]. De nombreuses études ont montré que l'utilisation de ces produits, lorsqu'elle était associée à d'autres mesures, participait à la maîtrise de la diffusion des SARM dans des services de réanimation en situation endémique ou épidémique [118–121]. Il faut cependant signaler qu'aucune de ces études n'était randomisée, ce qui explique en partie pourquoi aucune recommandation claire concernant le dépistage n'est exprimée dans les guidelines internationaux [122]. Il n'en reste pas moins que cette pratique est assez courante en Europe d'après une étude [123] rapportant que parmi un échantillon de plus de 500 unités de soins intensifs réparties dans dix

pays, les deux tiers déclaraient utiliser cette pratique. Cette fréquence d'utilisation pose le problème de l'émergence potentielle de résistances. Dans une étude réalisée dans un service de réanimation au Royaume-Uni, un protocole de décolonisation avec un produit à base de chlorhexidine n'a pas permis de réduire le niveau de transmission d'une souche de SARM porteuse des gènes *qacA/B* [118]. Ces gènes codent pour des pompes d'efflux à large spectre qui confèrent une résistance à plusieurs familles d'antiseptiques, dont la chlorhexidine [124]. Même si ces pompes d'efflux ne génèrent qu'une augmentation discrète des concentrations minimales bactéricides *in vitro*, leur présence indique une possibilité de sélection de ces souches en cas d'utilisation intensive de chlorhexidine. L'utilisation de mupirocine par voie intranasale est associée à un risque d'acquisition de résistance en cours de traitement de 1 % [125]. Une autre étude a rapporté des taux de SARM résistant à la mupirocine moins élevés dans les établissements n'employant pas la mupirocine en routine que dans ceux l'utilisant fréquemment (13 versus 65 %, respectivement) [126].

Implication potentielle de l'environnement

Tous les Staphylocoques ont une capacité importante à survivre dans l'environnement, dans une large fourchette de température et d'humidité. La résistance de ces bactéries à la dessiccation a également été montrée depuis longtemps. Le SARM peut être cultivé jusqu'à un an après avoir été introduit dans de la poussière du type de celle que l'on peut trouver dans les hôpitaux [127]. Il a été montré qu'un nettoyage approfondi d'un service avec un produit adapté suivi par une désinfection des surfaces avec un produit chloré n'éliminait pas totalement le SARM de l'environnement [128]. Cette possibilité de persistance malgré les mesures mises en place montre l'importance potentielle du réservoir environnemental représentant un risque de contamination des patients [128]. Les objets et surfaces les plus proches des patients sont en général les plus contaminés. En moyenne, environ un tiers des surfaces prélevées sont contaminées lorsqu'elles sont prélevées dans des contextes endémiques ou épidémiques [129]. Plusieurs études ont montré des souches identiques chez les patients et l'environnement. C'était par exemple le cas pour une épidémie à *S. aureus* de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides survenue dans un service de réanimation médicale et dans laquelle la souche épidémique a été retrouvée sur différentes surfaces à l'intérieur et à l'extérieur des chambres où des patients colonisés ou infectés étaient hospitalisés [130]. Une autre étude, également réalisée dans un service de réanimation, a rapporté la présence d'une souche de SARM dans l'environnement avant de la retrouver chez des patients dans le même service [131]. Aucun autre patient dans ce service n'avait été identifié comme colonisé ou infecté avant l'acquisition, ce qui

laisserait supposer d'après les auteurs une contamination des patients à partir de l'environnement. Il a été montré que les surfaces proches des patients et fréquemment touchées, qui pouvaient donc comporter et transmettre des agents infectieux dont le SARM, étaient peu souvent ou insuffisamment nettoyées [132].

Cependant, il est nécessaire de réaliser des études adaptées afin de montrer un éventuel impact des techniques de nettoyage-désinfection de l'environnement sur la transmission des micro-organismes en général et du SARM en particulier.

Charge en soins et manque de personnel

Un manque de personnel et une charge de travail élevée, dans la mesure où ils ont un impact sur l'observance de l'hygiène des mains, ont été associés à une augmentation de la transmission et à l'acquisition de SARM [133–137]. En général, ces phénomènes ont également été liés à une augmentation de l'acquisition d'infections nosocomiales dans les services de réanimation [138]. Cependant, d'après certains auteurs [136], une observance stricte des mesures de prévention de la transmission des micro-organismes, en particulier de l'hygiène des mains, peut permettre une réduction du risque de transmission de SARM, malgré des réductions d'effectifs en personnel.

Une étude réalisée pendant une période de cinq mois dans un service de réanimation de huit lits au Royaume-Uni a montré que la probabilité d'acquisition d'un SARM dans ce service était sept fois plus importante au cours des périodes de manque de personnel [135]. Parallèlement, d'après les contrôles environnementaux qui ont été réalisés, les surfaces fréquemment touchées par le personnel étaient plus souvent contaminées (numération bactérienne totale plus élevée ou présence de *S. aureus*) pendant ces périodes.

Conclusion

Après une diffusion dans le monde entier depuis l'utilisation de la pénicilline, l'extraordinaire évolution du SARM connaît de nouveaux développements. Si sa prévalence semble diminuer de façon significative en France, le SARM mérite toujours l'attention que nous continuons à lui porter. Les mesures visant à limiter sa diffusion semblent être à l'origine de la décroissance de sa prévalence dans les réanimations françaises. La diffusion de nouvelles souches en même temps que le déplacement du réservoir vers la communauté et la modification de la résistance justifient la poursuite de la recherche dans ce domaine.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Abramson MA, Sexton DJ (1999) Nosocomial methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* primary bacteremia: at what costs? *Infect Control Hosp Epidemiol* 20:408–11
- Thompson DS, Workman R, Strutt M (2008) Contribution of acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia to overall mortality in a general intensive care unit. *J Hosp Infect* 70:223–7
- Bearman GML, Munro C, Sessler CN, Wenzel RP (2006) Infection control and the prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med* 27:310–324
- Carlet J, Ben Ali A, Tabah A, et al (2007) Multidrug resistant infections in the ICU: mechanisms, prevention and treatment. Dans: 25 Years of Progress and Innovation in Intensive Care Medicine. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin, Germany, pp 199–211
- Ogston A (1882) Micrococcus Poisoning. *J Anat Physiol* 16(Pt 4):526–67
- Lyon BR, Skurray R (1987) Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus*: genetic basis. *Microbiol Rev* 51:88–134
- Jevons M (1961) “Celbenin”-resistant staphylococci. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 1:124–5
- Niemeyer DM, Pucci MJ, Thanassi JA, et al (1996) Role of *mecA* transcriptional regulation in the phenotypic expression of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 178:5464–71
- Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K (2000) A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome *mec*, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 44:1549–55
- Wielders CLC, Fluit AC, Brisse S, et al (2002) *mecA* gene is widely disseminated in *Staphylococcus aureus* population. *J Clin Microbiol* 40:3970–5
- Enright MC, Robinson DA, Randle G, et al (2002) The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Proc Natl Acad Sci USA* 99:7687–92
- Faria NA, Carrico JA, Oliveira DC, et al (2008) Analysis of typing methods for epidemiological surveillance of both methicillin-resistant and methicillinsusceptible *Staphylococcus aureus* strains. *J Clin Microbiol* 46:136–44
- McDougal LK, Steward CD, Killgore GE, et al (2003) Pulsed-field gel electrophoresis typing of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from the United States: establishing a national database. *J Clin Microbiol* 41:5113–20
- Chung M, de Lencastre H, Matthews P, et al (2000) Molecular typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by pulsed-field gel electrophoresis: comparison of results obtained in a multilaboratory effort using identical protocols and MRSA strains. *Microb Drug Resist* 6:189–98
- Enright MC, Day NP, Davies CE, et al (2000) Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 38:1008–15
- Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, et al (2007) The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 13:222–35
- Strommenger B, Bräulke C, Heuck D, et al (2008) *spa* Typing of *Staphylococcus aureus* as a frontline tool in epidemiological typing. *J Clin Microbiol* 46:574–81
- Shopsin B, Gomez M, Montgomery SO, et al (1999) Evaluation of protein A gene polymorphic region DNA sequencing for typing of *Staphylococcus aureus* strains. *J Clin Microbiol* 37:3556–63
- Milheiro C, Oliveira DC, de Lencastre H (2007) Update to the multiplex PCR strategy for assignment of *mec* element types in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 51:3374–7
- International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC), Ito T, Hiramatsu K, et al (2009) Classification of staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*): guidelines for reporting novel SCC*mec* elements. *Antimicrob Agents Chemother* 53:4961–7
- Oliveira DC, Tomasz A, de Lencastre H (2002) Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis* 2:180–89
- Lelièvre H, Lina G, Jones ME, et al (1999) Emergence and spread in French hospitals of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with increasing susceptibility to gentamicin and other antibiotics. *J Clin Microbiol* 37:3452–7
- Dauwalder O, Lina G, Durand G, et al (2008) Epidemiology of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones collected in France in 2006 and 2007. *J Clin Microbiol* 46:3454–8
- Shorr AF (2007) Epidemiology of staphylococcal resistance. *Clin Infect Dis* 45(Suppl 3):S171–S6
- Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al (2005) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 352:1436–44
- Lowy FD. (1998) *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 339:520–32
- George S (2006) The accessory gene regulator (AGR) in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: role in virulence and reduced susceptibility to glycopeptide antibiotics. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* 3:287–94
- Tsuji BT, Rybak MJ, Cheung CM, et al (2007) Community - and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a comparison of molecular epidemiology and antimicrobial activities of various agents. *Diagn Microbiol Infect Dis* 58:41–7
- Fowler VG Jr, Sakoulas G, McIntyre LM, et al (2004) Persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection is associated with agr dysfunction and low-level in vitro resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein. *J Infect Dis* 190:1140–9
- Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM, et al (2004) Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis* 38:1700–05
- Pantosti A, Sanchini A, Monaco M (2007) Mechanisms of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Future Microbiol* 2:323–34
- Hope R, Livermore DM, Brick G, et al (2001) Non-susceptibility trends among staphylococci from bacteraemias in the UK and Ireland, -06. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62(Suppl 2):ii65–ii74
- Lodise TP, Graves J, Evans A, et al (2008) Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 52:3315–20
- Soriano A, Marco F, Martínez JA, et al (2008) Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 46:193–200
- Chambers HF (1991) Treatment of infection and colonization caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 12:29–35
- Courvalin P (2006) Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis* 42(Suppl 1):S25–S34
- Tenover FC, Moellering RC Jr (2007) The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 44:1208–15

38. Hayden MK, Rezai K, Hayes RA, et al (2005) Development of Daptomycin resistance in vivo in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 43:5285–7
39. Liu C, Chambers HF (2003) *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin: epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods. *Antimicrob Agents Chemother* 47:3040–5
40. Charles PGP, Ward PB, Johnson PDR, et al (2004) Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 38:448–51
41. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, et al (2003) Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 36:53–9
42. Shurland S, Zhan M, Bradham DD, Roghmann MC (2007) Comparison of mortality risk associated with bacteremia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28:273–9
43. Whitby M, McLaws ML, Berry G (2001) Risk of death from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta-analysis. *Med J Aust* 175:264–7
44. Zahar JR, Clec'h C, Tafflet M, et al (2005) Is methicillin resistance associated with a worse prognosis in *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia? *Clin Infect Dis* 41:1224–31
45. Shorr AF, Tabak YP, Gupta V, et al (2006) Morbidity and cost burden of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in early onset ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 10:R97
46. Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, et al (2005) The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol* 26:166–74
47. Reed SD, Friedman JY, Engemann JJ, et al (2005) Costs and outcomes among hemodialysis-dependent patients with methicillin-resistant or methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 26:175–83
48. Engemann JJ, Carmeli Y, Cosgrove SE, et al (2003) Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Clin Infect Dis* 36:592–8
49. Anon (2004) National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October. *Am J Infect Control* 32:470–85
50. Gagliotti C, Balode A, Baquero F, et al (2011) *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*: bad news and good news from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, formerly EARSS), 2002 to 2009. *Euro Surveill* 16(11). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21435327>. Consulté décembre 28, 2011
51. European Centre for Disease Prevention and Control (2011) Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Available at: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=774
52. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) (2009) EARSS Annual Report 2008. Available at: http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202008_final_tcm61-65020.pdf. Consulté juin 14, 2010
53. Lepelletier D, Richet H (2001) Surveillance and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in French hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 22:677–82
54. Lepelletier D (2006) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: incidence, risk factors and interest of systematic screening for colonization in intensive-care unit. *Ann Fr Anesth Reanim* 25:626–32
55. European Centre for Disease Prevention and Control (2011) Annual Epidemiological Report 2011. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data. Available at: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1111_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf
56. Pearson A, Chronias A, Murray M (2009) Voluntary and mandatory surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) bacteraemia in England. *J Antimicrob Chemother* 64 Suppl 1:i11–i7
57. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (2010) Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2009. Available at: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0910_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf. Consulté juin 14, 2010
58. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Kallel H, et al (2001) Colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in ICU patients: morbidity, mortality, and glycopeptide use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 22:687–92
59. Morrison MA, Hageman JC, Klevens RM (2006) Case definition for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 62:241
60. Anon (2012) CDC - Healthcare-associated infections - HAI. Available at: <http://www.cdc.gov/hai/#4>. Consulté le 2 janvier 2012
61. Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, et al (1999) Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 29:1128–32
62. Aiello AE, Lowy FD, Wright LN, Larson EL (2006) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among US prisoners and military personnel: review and recommendations for future studies. *Lancet Infect Dis* 6:335–41
63. Begier EM, Frenette K, Barrett NL, et al (2004) A high-morbidity outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among players on a college football team, facilitated by cosmetic body shaving and turf burns. *Clin Infect Dis* 39:1446–53
64. Diep BA, Chambers HF, Graber CJ, et al (2008) Emergence of multidrug-resistant, community-associated, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone USA300 in men who have sex with men. *Ann Intern Med* 148:249–57
65. Tong SYC, McDonald MI, Holt DC, Currie BJ (2008) Global implications of the emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Indigenous populations. *Clin Infect Dis* 46:1871–8
66. Deleo FR, Otto M, Kreiswirth BN, Chambers HF (2010) Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 375:1557–1568
67. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al (2006) Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 355:666–74
68. David MZ, Daum RS (2010) Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev* 23:616–87
69. Manzur A, Dominguez AM, Pujol M, et al (2008) Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: an emerging threat in Spain. *Clin Microbiol Infect* 14:377–80
70. Witte W, Strommenger B, Cuny C, et al (2007) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the Panton-Valentine leukocidin gene in Germany in 2005 and 2006. *J Antimicrob Chemother* 60:1258–63
71. Larsen AR, Stegger M, Böcher S, et al (2009) Emergence and characterization of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Denmark, 1999 to 2006. *J Clin Microbiol* 47:73–8

72. Fang H, Hedin G, Li G, Nord CE. (2008) Genetic diversity of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in southern Stockholm, 2000–2005. *Clin Microbiol Infect* 14:370–6
73. Jappe U, Heuck D, Strommenger B, et al (2008) *Staphylococcus aureus* in dermatology outpatients with special emphasis on community-associated methicillin-resistant strains. *J Invest Dermatol* 128:2655–64
74. Thibaut S, Caillon J, Huart C, et al (2010) Susceptibility to the main antibiotics of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* strains identified in community acquired infections in France (MedQual, 2004–2007). *Med Mal Infect* 40:74–80
75. Vourli S, Vagiakou H, Ganteris G, et al (2009) High rates of community-acquired, Panton-Valentine leukocidin (PVL)-positive methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) infections in adult outpatients in Greece. *Euro Surveill* 14(2). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19161715>. Consulté décembre 28, 2011
76. Maugat S, de Rougemont A, Aubry-Damon H, et al (2009) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among a network of French private-sector community-based-medical laboratories. *Med Mal Infect* 39:311–8
77. Robert J, Etienne J, Bertrand X (2005) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* producing Panton-Valentine leukocidin in a retrospective case series from 12 French hospital laboratories, 2000–2003. *Clin Microbiol Infect* 11:585–7
78. Mortaza S, Zahar JR, Kouatchet A (2010) Pneumonie à *Staphylococcus aureus* : quand faut-il l'évoquer et comment la traiter ? *Réanimation* 19:304–9
79. Kaplan SL, Hulten KG, Gonzalez BE, et al (2005) Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin Infect Dis* 40:1785–91
80. Liu C, Graber CJ, Karr M, et al (2008) A population-based study of the incidence and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in San Francisco, 2004–2005. *Clin Infect Dis* 46:1637–46
81. Purcell K, Fergie J (2005) Epidemic of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a 14-year study at Driscoll Children's Hospital. *Arch Pediatr Adolesc Med* 159:980–5
82. Kravitz GR, Dries DJ, Peterson ML, Schlievert PM (2005) Purpura fulminans due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 40:941–7
83. Pannaraj PS, Hulten KG, Gonzalez BE, et al (2006) Infective pyomyositis and myositis in children in the era of community-acquired, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 43:953–60
84. Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, et al (2005) Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med* 352:1445–53
85. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, et al (2007) Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 298:1763–71
86. David MZ, Glikman D, Crawford SE, et al (2008) What is community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *J Infect Dis* 197:1235–43
87. Schweickert B, Geffers C, Farragher T, et al (2011) The MRSA-import in ICUs is an important predictor for the occurrence of nosocomial MRSA cases. *Clin Microbiol Infect* 17:901–6
88. Williams VR, Callery S, Vearncombe M, Simor AE (2009) The role of colonization pressure in nosocomial transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Infect Control* 37:106–10
89. Merrer J, Santoli F, Appéré de Vecchi C, et al (2000) "Colonization pressure" and risk of acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21:718–23
90. Bloemendaal ALA, Fluit AC, Jansen WMT, et al (2009) Acquisition and cross-transmission of *Staphylococcus aureus* in European intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30:117–24
91. Tacconelli E (2009). Screening and isolation for infection control. *J Hosp Infect* 73:371–7
92. Lucet J-C, Paoletti X, Lolom I, et al (2005) Successful long-term program for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units. *Intensive Care Med* 31:1051–7
93. Clancy M, Graepler A, Wilson M, et al (2006) Active screening in high-risk units is an effective and cost-avoidant method to reduce the rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in the hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27:1009–17
94. Eveillard M, Lancien E, deLassence A, et al (2006) Impact of the reinforcement of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* control programme: a 3-year evaluation by several indicators in a French university hospital. *Eur J Epidemiol* 21:551–8
95. Huang YC, Lien RI, Su LH, et al (2011) Successful control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in endemic neonatal intensive care units — a 7-year campaign. *PLoS ONE* 6:e23001
96. Rodríguez-Baño J, García L, Ramírez E, et al (2010) Long-term control of endemic hospital-wide methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): the impact of targeted active surveillance for MRSA in patients and healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31:786–95
97. Vos MC, Behrendt MD, Melles DC, et al (2009) 5 years of experience implementing a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* search and destroy policy at the largest university medical center in the Netherlands. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30:977–84
98. Lucet JC, Chevret S, Durand-Zaleski I, et al (2003) Prevalence and risk factors for carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at admission to the intensive care unit: results of a multicenter study. *Arch Intern Med* 163:181–8
99. Manian FA, Senkel D, Zack J, Meyer L (2002) Routine screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients newly admitted to an acute rehabilitation unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 23:516–519
100. Eveillard M, de Lassence A, Lancien E, et al (2006) Evaluation of a strategy of screening multiple anatomical sites for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at admission to a teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27:181–4
101. Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC, et al (2004) Isolation measures in the hospital management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): systematic review of the literature. *BMJ* 329:533
102. Nijssen S, Bonten MJM, Weinstein RA (2005) Are active microbiological surveillance and subsequent isolation needed to prevent the spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *Clin Infect Dis* 40:405–9
103. Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, et al (2005) Isolation of patients in single rooms or cohorts to reduce spread of MRSA in intensive-care units: prospective two-centre study. *Lancet* 365:295–304
104. Huskins WC, Huckabee CM, O'Grady NP, et al (2011) Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care. *N. Engl J Med* 364:1407–18
105. Hitoto H, Kouatchet A, Dubé L, et al (2011) Impact of screening and identifying methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriers on hand hygiene compliance in 4 intensive care units. *Am J Infect Control* 39:571–6
106. Kypraios T, O'Neill PD, Huang SS, et al (2010) Assessing the role of undetected colonization and isolation precautions in

- reducing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission in intensive care units. *BMC Infect Dis* 10:29
107. Hitoto H, Kouatchet A, Dubé L, et al (2009) Factors affecting compliance with glove removal after contact with a patient or environment in four intensive care units. *J Hosp Infect* 71:186–8
 108. Tacconelli E, De Angelis G, de Waure C, et al (2009) Rapid screening tests for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission: systematic review and metaanalysis. *Lancet Infect Dis* 9:546–54
 109. Jeyaratnam D, Whitty CJM, Phillips K, et al (2008) Impact of rapid screening tests on acquisition of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: cluster randomised crossover trial. *BMJ* 336:927–30
 110. Harbarth S, Hawkey PM, Tenover F, et al (2011) Update on screening and clinical diagnosis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 37:110–7
 111. Wolk DM, Struelens MJ, Pancholi P, et al (2009) Rapid detection of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in wound specimens and blood cultures: multicenter preclinical evaluation of the Cepheid Xpert MRSA/SA skin and soft tissue and blood culture assays. *J Clin Microbiol* 47:823–6
 112. Stamper PD, Cai M, Howard T, et al (2007) Clinical validation of the molecular BD GeneOhm StaphSR assay for direct detection of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in positive blood cultures. *J Clin Microbiol* 45:2191–6
 113. Anon (2009) Recommandations nationales - prévention de la transmission croisée. *Hygiènes XVII*:81–138
 114. Girou E, Chai SHT, Oppein F, et al (2004) Misuse of gloves: the foundation for poor compliance with hand hygiene and potential for microbial transmission? *J Hosp Infect* 57:162–9
 115. Eveillard M, Joly-Guillou ML, Brunel P (2011) Correlation between glove use practices and compliance with hand hygiene in a multicenter study with elderly patients. *Am J Infect Control*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21864940>. Consulté janvier 24, 2012
 116. Climo MW, Sepkowitz KA, Zuccotti G, et al (2009) The effect of daily bathing with chlorhexidine on the acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus*, and healthcare-associated bloodstream infections: results of a quasiexperimental multicenter trial. *Crit Care Med* 37:1858–65
 117. Edgeworth JD (2011) Has decolonization played a central role in the decline in UK methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission? A focus on evidence from intensive care. *J Antimicrob Chemother* 66(Suppl 2):ii41–ii7
 118. Batra R, Cooper BS, Whiteley C, et al (2010) Efficacy and limitation of a chlorhexidine-based decolonization strategy in preventing transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *Clin Infect Dis* 50:210–7
 119. Thompson DS, Workman R, Strutt M (2009) Decline in the rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition and bacteraemia in a general intensive care unit between 1996 and 2008. *J Hosp Infect* 71:314–9
 120. Sandri AM, Dalarosa MG, Ruschel de Alcantara L, et al (2006) Reduction in incidence of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in an intensive care unit: role of treatment with mupirocin ointment and chlorhexidine baths for nasal carriers of MRSA. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27:185–7
 121. Gould IM, MacKenzie FM, MacLennan G, et al (2007) Topical antimicrobials in combination with admission screening and barrier precautions to control endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an Intensive Care Unit. *Int J Antimicrob Agents* 29:536–43
 122. Calfee DP, Salgado CD, Classen D, et al (2008) Strategies to prevent transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 29(Suppl 1):S62–S80
 123. Hansen S, Schwab F, Asensio A, et al (2010) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Europe: which infection control measures are taken? *Infection* 38:159–64
 124. Piddock LJV (2006) Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria. *Clin Microbiol Rev* 19:382–402
 125. Ammerlaan HS, Kluytmans JA, Wertheim HF, et al (2009) Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage: a systematic review. *Clin Infect Dis* 48:922–30
 126. Jones JC, Rogers TJ, Brookmeyer P, et al (2007) Mupirocin resistance in patients colonized with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a surgical intensive care unit. *Clin Infect Dis* 45:541–7
 127. Wagenvoort JH, Sluijmsmans W, Penders RJ (2000) Better environmental survival of outbreak vs. sporadic MRSA isolates. *J Hosp Infect* 45:231–4
 128. Jeanes A, Rao G, Osman M, Merrick P (2005) Eradication of persistent environmental MRSA. *J Hosp Infect* 61:85–6
 129. Dancer SJ (2008) Importance of the environment in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition: the case for hospital cleaning. *Lancet Infect Dis* 8:101–13
 130. de Lassece A, Hidri N, Timsit JF, et al (2006) Control and outcome of a large outbreak of colonization and infection with glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *Clin Infect Dis* 42:170–8
 131. Hardy KJ, Oppenheim BA, Gossain S, et al (2006) A study of the relationship between environmental contamination with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and patients' acquisition of MRSA. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27:127–32
 132. Carling PC, Briggs JL, Perkins J, Highlander D (2006) Improved cleaning of patient rooms using a new targeting method. *Clin Infect Dis* 42:385–8
 133. Pittet D, Mourouga P, Perneger TV. (1999) Compliance with handwashing in a teaching hospital. *Infection Control Program*. *Ann Intern Med* 130:126–30
 134. Vicca AF. (1999) Nursing staff workload as a determinant of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* spread in an adult intensive therapy unit. *J Hosp Infect* 43:109–13
 135. Dancer SJ, Coyne M, Speekenbrink A, et al (2006) MRSA acquisition in an intensive care unit. *Am J Infect Control* 34:10–7
 136. Grundmann H, Hori S, Winter B, et al (2002) Risk factors for the transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an adult intensive care unit: fitting a model to the data. *J Infect Dis* 185:481–8
 137. Howie AJ, Ridley SA (2008) Bed occupancy and incidence of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in an intensive care unit. *Anaesthesia* 63:1070–3
 138. Hugonnet S, Chevolet JC, Pittet D (2007) The effect of workload on infection risk in critically ill patients. *Crit Care Med* 35:76–81