

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

**Année 2004**

**N°\_109\_**

**T H E S E**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Qualification en Médecine Interne

par

**Virginie PRENDKI**

---

Présentée et soutenue publiquement

le 17 mai 2004

---

**La résistance de type LSA chez *Staphylococcus aureus*  
peut-elle être un outil pour comprendre la transmission  
des SARM à l'hôpital ?**

Président : Monsieur le Professeur **F. RAFFI**

Directrice de thèse : Madame le Docteur **B.TEQUI**

A Monsieur le Professeur Raffi,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et je vous en remercie sincèrement. Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service et de m'avoir fait connaître les maladies infectieuses. Vous avez été pour moi un exemple de rigueur et de persévérance dans le travail.

A Madame le Docteur Tequi,

Je te remercie de m'avoir confié cette étude, qui m'a permis de découvrir le monde des infections nosocomiales. J'espère qu'elle pourra porter ses fruits.

A Monsieur le Professeur Drugeon,

Je vous remercie de faire partie du jury et de m'avoir fait connaître la bactériologie.

A Monsieur le Professeur Grolleau,

C'est un grand honneur pour moi que vous ayez accepté de participer à mon jury. Vous avez toujours fait preuve de qualités dans le domaine médical, tant sur le plan clinique qu'humain et je tiens à vous dire toute mon admiration,

A Madame le Docteur Asseray,

Merci pour toute ton aide et ta disponibilité, si précieuses, toute la gentillesse et le soutien aussi. Je t'en suis extrêmement reconnaissante. Ce fut un véritable plaisir de travailler avec toi.

Je tiens à remercier tous ceux qui m'ont aid e pour cette thèse et particulièrement Madame le Docteur Bemer.

A mes parents,

Vous m'avez toujours aidé et encouragé dans mes choix et soutenue lors des moments difficiles, Vous m'avez appris à toujours essayer de donner le meilleur de moi-même aux autres. Je vous souhaite de merveilleuses années à venir en France et en Pologne. Je vous dédie cette thèse avec toute mon affection.

A ma petite Jenny,

Tu as toujours été mon rayon de soleil et mon fidèle supporter pendant ces longues années d'étude. Je te souhaite une formidable carrière professionnelle, telle que tu la souhaites et je tiens à te dire que je suis fier d'être ta sœur. Bonne chance pour tout, ma Nini, tu sais que tu pourras toujours compter sur moi.

A ma famille adoptive nantaise, les Salomé, où l'on ne s'ennuie jamais, où j'ai trouvé le rire, la bonne humeur, la gentillesse. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez donné depuis mon arrivée à Nantes. C'est l'histoire d'une belle et grande amitié.

A mes amis et mes amies de Nantes et d'ailleurs.

A mes anges gardiens qui sauront se reconnaître,

Merci pour votre soutien et votre amitié qui sont les plus beaux cadeaux que j'ai reçus au long de mes voyages et de mes retours.

Merci à toi, Elisabeth, sans qui cette thèse n'aurait probablement pas abouti.

Aux amis de Marie-Reine et à mes amies les Clarisses de Nantes, tout particulièrement à Sœur Virginie, qui m'ont soutenue dans la prière, parfois à des milliers de kilomètres...

Merci à tous ceux, médecins, infirmières et tant d'autres, qui m'ont encadré lors de mon externat à Strasbourg et de mon internat à Nantes.

A mes petits Africains, mes Chimbundus, qui m'ont tant apporté. Vous êtes bien loin à présent mais vous restez à jamais dans mon cœur.

A tous les volontaires généreux des missions humanitaires.

Merci à Médecins Sans Frontières de m'avoir confié une si belle mission, où j'ai tellement appris de choses.

# PLAN

	pages
<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>PREMIERE PARTIE</b>	<b>2</b>
<b>RAPPELS GENERAUX SUR LES STAPHYLOCOQUES</b>	
<b>A) PARTIE MICROBIOLOGIQUE</b>	<b>2</b>
<b>1) Caractéristiques des staphylocoques</b>	<b>2</b>
1.1) Caractéristiques générales	
1.2) Classification	
1.3) Habitat	
1.4) Structure de <i>Staphylococcus aureus</i> ( <i>S. aureus</i> )	
1.5) Facteurs de virulence	
<b>2) Phénotypes de résistance aux antibiotiques de <i>S. aureus</i></b>	<b>6</b>
2.1) Bêtalactamines	
2.1.1) Production d'une pénicillinase	
2.1.2) Modification des protéines de liaison à la pénicilline (PLP)	
2.1.3) Autres types de résistance	
2.2) Aminosides	
2.3) Macrolides-Lincosamides-Streptogramines (MLS)	
2.3.1) Les trois grands mécanismes de résistance aux MLS	
2.3.2) Particularités des <i>S. aureus</i> résistants à la méticilline (SARM) de phénotype LSA	
2.4) Quinolones	
2.5) Cyclines	
2.6) Sulfamides et Triméthoprième	
2.7) Fosfomycine	
2.8) Rifampicine	
2.9) Acide fusidique	
2.10) Phénicolés	
2.11) Glycopeptides	
<b>3) Méthodes d'identification au laboratoire</b>	<b>12</b>
3.1) Isolement	
3.2) Identification	
<b>4) Détermination de la sensibilité aux antibiotiques (antibiogramme)</b>	<b>14</b>
<b>5) Marqueurs épidémiologiques</b>	<b>15</b>

<b>B) PARTIE CLINIQUE</b>	<b>17</b>
1) Pouvoir pathogène de <i>S. aureus</i>	17
2) Tableaux cliniques des infections à <i>S. aureus</i>	18
2.1) Infections non toxémiques ou suppuratives	
2.2) Infections toxémiques ou toxi-infections	
3) Particularités cliniques des infections nosocomiales à SARM	23
3.1) Généralités sur les infections nosocomiales	
3.2) Tableaux cliniques	
3.3) Pouvoir pathogène et gravité	
4) Principes du traitement	24
4.1) Critères de choix de l'antibiothérapie	
4.2) Traitement des infections à <i>S. aureus</i> sensible à la méticilline (SASM)	
4.3) Traitement des infections à SARM	
4.4) Autres mesures curatives	
<b>DEUXIEME PARTIE</b>	<b>29</b>
<b>DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES</b>	
<b>A) RAPPELS EPIDEMIOLOGIQUES A PROPOS DU SARM</b>	<b>29</b>
1) Epidémiologie des SARM	29
1.1) Description des premiers SARM	
1.2) Diffusion du SARM	
1.3) Prévalence du SARM en Europe	
1.4) Prévalence du SARM en France	
1.5) Incidence des infections nosocomiales à SARM	
2) Réservoir	33
2.1) Site de portage	
2.2) Durée de portage	
2.3) Eradication	
3) Transmission	34
4) Facteurs de risque d'acquisition et d'infection	35
5) Impact socio-économique	36
6) SARM communautaires : deux phénomènes bien différents ?	36
6.1) Diffusion communautaire des SARM hospitaliers	
6.2) Emergence d'un nouveau type de SARM	

<b>B) POLITIQUE NATIONALE DE LUTTE CONTRE LES BACTERIES MULTIRESISTANTES (BMR)</b>	<b>36</b>
1) Structures de surveillance	36
2) Programme du CLIN	37
3) Les stratégies et les moyens de la lutte	38
<b>C) EPIDEMIOLOGIE DU SARM AU CHU DE NANTES EN 2002</b>	<b>38</b>
1) Résistance à la méticilline au sein de l'espèce <i>S. aureus</i>	39
2) Incidence des patients infectés à SARM selon le type de séjour ou Ti SARM	39
3) Incidence du SARM en court séjour	39
<b>D) ENQUETE D'INCIDENCE DU SARM DANS LA REGION DES PAYS DE LA LOIRE</b>	<b>44</b>
<b>TROISIEME PARTIE</b>	<b>46</b>
<b>TRAVAUX PERSONNELS</b>	
<b>ETUDE DESCRIPTIVE DES INFECTIONS A SARM DE PHENOTYPE LSA AU CHU DE NANTES EN 2002 ET 2003</b>	
1) Préalables à l'étude	46
2) Objectifs	47
3) Matériels et méthodes	47
3.1) Sélection des données	
3.2) Etude des souches bactériennes	
3.3) Recueil des données	
3.4) Analyse des données	
4) Résultats	50
4.1) Profil des patients infectés à SARM-LSA	50
4.2) Analyse des prélèvements SARM-LSA	52
4.3) Courbe épidémique	56
4.4) Fréquentation hospitalière au moment du diagnostic et lors du mois précédent	57
4.5) Analyse des données épidémiologiques dans le temps pour certains services sélectionnés	69
4.5.1) Pôle médecine physique et réadaptation	69
4.5.2) Service accueil urgences	73
4.5.3) Service de réanimation chirurgicale de l'HGRL	77
5) Discussion	79
5.1) Limites de l'étude	
5.2) Profil des patients et facteurs de risque d'acquisition du SARM-LSA	
5.3) Pathogénicité du SARM-LSA	
5.4) Lieux de contamination	

<b>6) Perspectives</b>	<b>83</b>
6.1) Etude des filières de soins et transmission	
6.2) Découverte des points critiques et de filières de soins	
6.3) Renforcement des politiques de prévention	
6.4) De nouveaux axes de recherche épidémiologiques	
<b>CONCLUSION</b>	<b>86</b>
<b>TABLEAUX-SCHEMAS-PHOTOGRAPHIES</b>	<b>87</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>88</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>92</b>
<b>GLOSSAIRE</b>	<b>99</b>

## INTRODUCTION

Devenu un grand sujet d'actualité, *Staphylococcus aureus* est le deuxième germe isolé lors d'infections nosocomiales (après *Escherichia coli*) dans l'enquête nationale de prévalence réalisée en 2001 (34).

Il représente 20% des microorganismes identifiés et 64% des *S. aureus* responsables d'infections nosocomiales sont résistants à la méticilline (SARM). Le taux de prévalence du SARM dans l'espèce *S. aureus* est estimé entre 30 et 40% et n'a pas diminué depuis 1992 (34).

La lutte contre les bactéries multirésistantes (BMR) dont fait partie le SARM est une des priorités du programme national de surveillance des infections nosocomiales (25, 34).

Dans la première partie de ce travail, nous faisons quelques rappels sur les particularités microbiologiques et cliniques de *S. aureus* puis sur l'épidémiologie des SARM depuis leur émergence.

A l'heure où les études de prévalence et d'incidence du SARM se multiplient, où le SARM est répandu dans les hôpitaux mais également dans la communauté, nous ne possédons pas de marqueur épidémiologique facilement accessible pour étudier ses mécanismes d'acquisition et de transmission.

Nous proposons d'étudier les SARM de phénotype LSA dans notre CHU de 2002 à 2003 et d'évaluer l'intérêt de cet antibiotype en tant que marqueur épidémiologique.

# PREMIERE PARTIE

## RAPPELS GENERAUX SUR LES STAPHYLOCOQUES

### A) PARTIE MICROBIOLOGIQUE

#### 1) Caractéristiques des staphylocoques (1, 2)

##### 1.1) Caractéristiques générales

Les premiers staphylocoques ont été décrits en 1880 par Pasteur dans un pus de furoncle et également dans l'os.

Le groupe des staphylocoques est créé en 1883 par Ogston pour décrire des grains groupés en amas comme une grappe de raisin (du grec *staphylê*, grappe de raisin, et *kokkos*, grain).

En 1884, Rosenbach fait la différence entre les staphylocoques dorés et les staphylocoques blancs en raison de leur couleur.

Les staphylocoques sont des cocci à Gram positif, immobiles et sphériques disposés le plus souvent en amas mais aussi parfois isolés voire disposés en diplocoques ou en courtes chaînettes, ce qui est beaucoup plus rare. Ils sont non capsulés, très résistants dans le milieu extérieur et peu exigeants en culture. Leur diamètre est de 0,5 à 1  $\mu$ M. Ils sont aéro-anaérobies facultatifs et appartiennent à la famille des *Micrococcaceae* qui comprend trois autres genres très rarement rencontrés en pathologie : *Micrococcus*, *Planococcus* et *Stomatococcus*.

##### 1.2) Classification

Les staphylocoques sont classés en fonction de :

- ❖ leurs caractères phénotypiques qui sont leur aspect cultural, la structure de leur paroi, leurs caractères métaboliques, leur sensibilité à divers antibiotiques.
- ❖ leurs caractères génotypiques comme le polymorphisme de restriction, le ribotypage.

Le genre *Staphylococcus* regroupe une quarantaine d'espèces et sous-espèces. L'espèce *Staphylococcus aureus* (ou staphylocoque doré, appelé ainsi à cause de la pigmentation dorée de ses colonies) se différencie des autres espèces appelées staphylocoques à coagulase négative ou staphylocoques blancs par la présence d'une coagulase. Cependant, il existe des souches de *S. aureus* atypiques qui n'expriment pas la coagulase et des espèces autres que *S. aureus* capables de produire une coagulase (1).

Trois espèces ont une importance clinique prédominante chez l'homme (1) :

- ❖ *S. aureus*, germe important dans des infections communautaires et nosocomiales
- ❖ *S. epidermidis*, retrouvé dans des infections sur matériel étranger
- ❖ *S. saprophyticus*, en cause dans des infections urinaires basses de la femme jeune.

Les infections à staphylocoques à coagulase négative se développent plus lentement que celles à *S. aureus* (car généralement moins virulents) et surviennent fréquemment lors de perfusion, en présence de matériel étranger ou chez des patients fragilisés ou immunodéprimés.

### 1.3) Habitat

Les staphylocoques sont des germes très résistants et ubiquitaires retrouvés au niveau de l'eau, de la terre, de l'air et de la surface de matériaux variés. Certaines espèces de staphylocoques sont retrouvées chez l'homme, d'autres uniquement chez les animaux ou dans les aliments. Ce sont les principaux germes commensaux de la peau et des muqueuses, en particulier les espèces *S. epidermidis* et *S. aureus*.

Le site de colonisation préférentiel de *S. aureus* chez l'homme est la muqueuse nasale : il est retrouvé chez 30% des individus en permanence et chez 60% de façon intermittente. 20% des individus ne sont jamais porteurs. Le portage nasal naturel est évalué de  $10^3$  à  $10^4$  unités formant colonies (ufc) /cm<sup>2</sup> (77).

Les autres localisations de *S. aureus* chez l'homme sont la peau, les zones chaudes et humides (creux axillaires, périnée) et les mains.

On le retrouve aussi dans la gorge, la muqueuse intestinale (20 à 30% pour les adultes et 80% pour les nouveaux-nés) et génitale.

Les caractéristiques du portage seront étudiées plus en détail dans un chapitre ultérieur.

La raison pour laquelle certaines personnes hébergent une souche de *S. aureus* est encore mal comprise. On a évoqué des facteurs d'adhérence préférentielle aux cellules épithéliales voire un facteur génétique (antigène HLA) ou des facteurs associés comme le diabète insulino-dépendant ou l'hémodialyse (3).

### 1.4) Structure de *S. aureus*

*S. aureus* comporte quatre éléments principaux qui sont :

- ❖ une capsule

Elle est inconstante et difficile à mettre en évidence. Elle est composée de polysaccharides.

### ❖ une paroi

Elle est constituée du peptidoglycane et de la protéine A.

Le peptidoglycane est le composant principal de la paroi cellulaire des bactéries à Gram positif, il représente 50% du poids total de la bactérie et lui confère sa structure et sa stabilité.

La protéine A est d'origine plasmidique, inconstante et en quantité moindre chez les SARM.

### ❖ une membrane cytoplasmique

Elle est faite de phospholipides, de protéines appelées acides lipotéchoïques, de toxines et d'enzymes diffusibles.

### ❖ un ADN

Il est constitué d'un chromosome haploïde et circulaire sans membrane nucléaire.

## 1.5) Facteurs de virulence

Le pouvoir pathogène d'une souche est lié à sa capacité de survie et à l'expression de facteurs de virulence. Parmi les staphylocoques, l'espèce *S. aureus* est celle qui synthétise le plus ces facteurs, qui peuvent être divisés en trois groupes :

- ❖ les protéines de surface qui permettent la colonisation
- ❖ les facteurs inhibant la phagocytose
- ❖ les toxines

### 1.5.1) Protéines de surface

*S. aureus* possède un grand nombre de protéines exposées à la surface de la bactérie et qui ont la capacité de se fixer sur des molécules de l'hôte. Ce sont des adhésines dont un certain nombre appartiennent à la famille des MSCRAMM (Microbial Surface Component Recognizing Adhesive Matrix Molecule) qui reconnaissent les molécules de la matrice extra-cellulaire (collagène, élastine, protéoglycane, fibronectines). Les principales sont les suivantes :

- ❖ la protéine A, qui se lie au facteur de Von Willebrand. Elle joue le rôle d'une adhésine au début de l'infection intra-vasculaire. Elle se comporte aussi comme un superantigène pour les lymphocytes B car elle possède deux domaines de liaison aux immunoglobulines.
- ❖ la protéine de liaison au collagène de type I, II, IV, qui joue un rôle dans les infections ostéoarticulaires.
- ❖ la protéine de liaison à la fibronectine, qui permet l'adhérence aux caillots plasmatiques et aux biomatériaux (cathéters, prothèses) ayant un contact prolongé avec le sang. Elle favorise l'initiation des infections sur corps étrangers. Elle serait impliquée dans les phénomènes d'internalisation du staphylocoque dans les cellules endothéliales et favoriserait la localisation à l'endocarde.

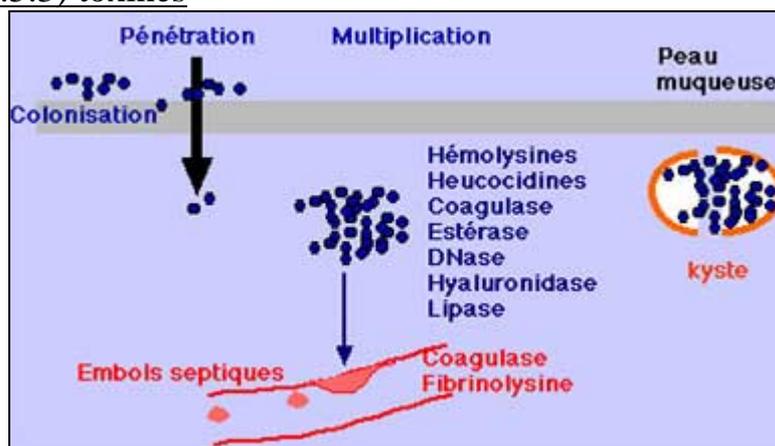
- ❖ la protéine de liaison au fibrinogène ou clumping factor (ClfA, ClfB), qui provoque l'agrégation des bactéries en présence de plasma. Elle est un facteur de virulence dans les infections sur les plaies et sur corps étrangers. Elle peut être synthétisée par d'autres espèces que *S. aureus*, telles que *S. epidermidis*. Il semblerait que le ClfB soit fortement impliqué dans la colonisation nasale.

### 1.5.2) Résistance à la phagocytose

Le glycocalix, produit par *S. aureus* et constitué d'exopolysaccharides capsulaires, fabrique un biofilm qui permet une résistance au niveau du site infecté ou colonisé en engluant les bactéries.

*S. aureus* peut induire l'apoptose des cellules épithéliales et des phagocytes : un à deux jours après avoir phagocyté des bactéries de l'espèce *S. aureus*, les cellules épithéliales contiennent des « small colony variants » qui sont des colonies naines de staphylocoques. Ces dernières vont survivre et être responsables d'infections persistantes avec destruction tissulaire, comme dans l'endocardite aiguë (44, 45)

### 1.5.3) toxines



mécanismes d'action des toxines (5)

Les principales toxines diffusibles sont :

- ❖ les toxines ou hémolysines alpha, bêta ou gamma.

L'alpha-toxine est la mieux connue et joue une activité pro-inflammatoire dans le choc septique. Elle permet la destruction des cellules endothéliales, la dissémination des bactéries et les métastases infectieuses à distance.

- ❖ la leucocidine de Panton et Valentine (LPV) et la toxine (ou hémolysine) gamma, constituées de deux composants agissant en synergie ou toxines synergohyménotropes. Ces toxines se fixent sur leur cible et provoquent la formation de canaux membranaires laissant passer des cations divalents.

La LPV est leucotoxique et dermonécrotique mais non hémolytique, elle est un facteur de virulence important dans des infections graves et dans les infections cutanées et dans des pneumopathies nécrosantes.

- ❖ les toxines épidermolytiques comprenant deux sérotypes et responsables de clivage intradermique.
- ❖ les entérotoxines comprenant huit sérotypes différents et la toxine du choc toxique staphylococcique (TSST1). Elles ont une activité superantigénique qui stimule les lymphocytes T et induit la production massive de cytokines. Elles jouent un rôle important dans les toxico-infections alimentaires et le choc toxique.

## 2) Phénotypes de résistance aux antibiotiques de *S. aureus* (3)

### 2.1) Bêtalactamines

Elles inhibent la synthèse de la paroi bactérienne en se fixant sur les protéines de liaison aux pénicillines (PLP), qui sont impliquées dans la synthèse du peptidoglycane, composant fondamental de la paroi bactérienne. Elles sont habituellement bactéricides et ont généralement un effet temps-dépendant.

*S. aureus* est naturellement sensible à toutes les bêtalactamines, excepté à l'aztréonam par manque d'affinité pour les PLP.

La résistance de *S. aureus* aux bêtalactamines s'exprime par deux principaux mécanismes :

#### 2.1.1) Production d'une pénicillinase

La pénicillinase est apparue dès l'utilisation de la pénicilline G et est actuellement produite par 70 à 80% des souches communautaires de *S. aureus* et par 80 à 90% des souches hospitalières. La synthèse de cette enzyme est inductible et les inducteurs les plus puissants sont la méticilline et le céfotaxime. Le support génétique est un plasmide ou un transposon.

On décrit quatre types de pénicillinases appelées A, B, C et D qui hydrolysent la pénicilline G, les carboxypénicillines (ticarcilline), les aminopénicillines (ampicilline, amoxicilline), les uréidopénicillines (mezlocilline, pipéracilline).

#### 2.1.2) Modification des PLP

La résistance à la méticilline est liée à l'acquisition d'une PLP additionnelle, la PLP 2a, pour laquelle la méticilline et les autres bêtalactamines ont peu d'affinité.

Cette protéine est codée par le gène *mecA* qui fait partie d'un opéron d'environ 30kb intégré dans le génome de *S. aureus*. La régulation de ce gène est très complexe et dépend d'au moins deux systèmes :

- celui des gènes *mecI* et *mecR* situés en amont du gène *mecA*.
- celui des gènes *blaI* et *blaR* situés en amont du gène *blaZ*.

Cette résistance a émergé en 1961 dès l'utilisation de la méticilline. Elle touche actuellement 20 à 40% des souches hospitalières de *S. aureus* et s'associe la

plupart du temps à des résistances à d'autres antibiotiques. Ces souches sont communément appelées SARM pour *S. aureus* résistant à la méticilline.

### 2.1.3) Autres types de résistance

Des souches de sensibilité intermédiaire à la méticilline (2 à 4 µg/ml) ne possédant pas le gène *mecA* sont décrites. Ce sont des souches appelées MODSA (Modified *S. aureus*) présentant une diminution d'affinité des bêtalactamines pour les PLP normales de la bactérie.

L'hydrolyse de l'oxacilline est parfois possible par une bêtalactamase produite en très faible quantité, l'activité de l'antibiotique étant restaurée par les inhibiteurs des bêtalactamases. Ces souches sont appelées BORSA (Borderline resistant *S. aureus*).

### 2.2) Aminosides

Leur cible est la sous-unité 30S des ribosomes bactériens ce qui entraîne une altération de la synthèse des protéines. Ils sont bactéricides, concentration-dépendants et ont un effet post-antibiotique.

Les staphylocoques sont normalement sensibles aux aminosides.

Deux mécanismes sont impliqués dans la résistance aux aminosides :

-L'altération de la cible ribosomale, qui touche essentiellement la streptomycine.  
-La modification enzymatique des aminosides. Ces enzymes sont regroupées en trois classes :

- ❖ les phosphotransférases (APH) qui catalysent la phosphorylation d'un groupement hydroxylé.
- ❖ les nucléotidyltransférases (ANT) qui catalysent l'adénylation d'un groupement hydroxylé.
- ❖ les acétyltransférases (AAC) qui acétylent un groupement aminé.

Dans chaque classe, on retrouve des sous-classes notées en chiffres romains et arabes.

Ainsi, l'APH (3') III confère une résistance de haut niveau à la kanamycine et à la néomycine (phénotype KN).

L'ANT (4') (4'') I conduit à une résistance de haut niveau à la kanamycine et à la tobramycine (phénotype KT).

L'APH (2)-AAC (6') conduit à une résistance de haut niveau à la kanamycine, à la tobramycine et à la gentamycine (phénotype KTG).

### 2.3) Macrolides-lincosamides-streptogramines (MLS)

Ces trois familles d'antibiotiques ont des structures chimiques différentes mais on les a regroupées car leur mécanisme d'action est commun : elles inhibent la synthèse des protéines en se fixant sur la sous-unité 50S du ribosome bactérien.

Les macrolides et les lincosamides ne sont pas bactéricides contre les staphylocoques mais les streptogramines le sont du fait de la synergie de leurs

deux composants, un composant A (ou streptogramine A) et un composé B (ou streptogramine B) qui sont bactériostatiques lorsqu'ils sont utilisés isolément.

### 2.3.1) Les trois grands mécanismes de résistance aux MLS

#### ❖ La modification de cible ou résistance de phénotype $MLS_B$

Elle est de loin la plus fréquente. Elle est liée à la synthèse d'une enzyme codée par les familles de gènes *erm* portés par un plasmide ou un transposon. Cette enzyme est une méthylase qui peut être constitutive ou inductible. La méthylation provoque un changement de conformation de l'ARN et une diminution d'affinité des MLS pour leur cible. Il y a résistance croisée entre tous les macrolides, les lincosamides et le facteur B des streptogramines mais le composé A des streptogramines ainsi que l'association A+B (qui est la pristinamycine) restent actifs.

#### ❖ L'inactivation enzymatique

La production d'une nucléotidyltransférase modifie les lincosamides et confère un haut niveau de résistance à la lincomycine et un bas niveau de résistance à la clindamycine. Il s'agit de la résistance de phénotype L, codée par le gène *LnvA*. L'acquisition d'une acétyltransférase peut être codée par cinq gènes *vat* (qui sont *vatA/B/C/D/E*) et confère une résistance à la streptogramine A. L'acquisition d'une hydrolase codée par le gène *vgb* (A/B) confère une résistance à la streptogramine B.

#### ❖ L'efflux actif ATP dépendant

Le gène *msrA* donne un phénotype de résistance aux macrolides à 14 et 15 atomes de carbone et au composé B de la streptogramine. Les gènes *vga* (A/B/variant Av) donnent une résistance isolée à la streptogramine A. La résistance au facteur A entraîne une résistance à l'association SA+SB (avec des CMI (concentration minimale inhibitrice) de la pristinamycine de 1 à 8 µg/ml au lieu de 0,12 à 0,5 mg/l). Cette résistance à SA peut être mal détectée en ne testant que la pristinamycine. Ce phénotype concerne moins de 5% des souches de SARM. Il est donc recommandé de tester séparément la sensibilité à la streptogramine A afin de détecter ce phénotype.

### 2.3.2) Particularités des SARM de phénotype LSA

Il s'agit d'un phénotype encore mal connu et peu décrit dans la littérature qui peut toucher toutes les espèces de staphylocoques et leur confère une résistance à la lincomycine voire à la clindamycine et une résistance à la streptogramine A et à la pristinamycine.

Les *S. aureus* résistants aux streptogramines ont été détectés pour la première fois en France en 1975 à l'hôpital de Villeneuve-St Georges, à la même époque que l'apparition des souches de *S. aureus* résistants à la gentamicine (8).

Des souches de *S. aureus* résistantes à la pristinamycine (CMI=4-8 µg/ml) et de phénotype inhabituel de résistance aux macrolides, à la lincomycine et aux streptogramines sont détectées en 1981 dans quatre hôpitaux parisiens.

Ces souches sont sensibles aux macrolides et à la streptogramine B, résistantes à la lincomycine (CMI=1 à 8 µg/ml), sensibles ou modérément résistantes à la clindamycine (CMI=0,12 à 0,5 µg/ml) et résistantes à la streptogramine A (CMI=32 à 128 µg/ml). Ce sont des SARM de phénotype LSA.

La résistance à la streptogramine A est conférée par deux catégories de gènes :

- ❖ *vatABCDE* qui codent pour des acétyltransférases inactivant la molécule.
- ❖ *vgaAB* et *lnvA* qui codent pour des protéines liant l'ATP, à l'origine d'un phénomène d'efflux.
- ❖ On a décrit récemment un variant de *vgaA* (*vgaAv*) porté par un transposon appelé, Tn5406 et localisé sur des plasmides ou des chromosomes de staphylocoques. Il serait à l'origine du mécanisme de résistance LSA. Cette résistance se voit dans seulement 7% des souches de *S. aureus* résistantes à la streptogramine A, qui ne font elles-mêmes partie que de 0,2% à 2% des *S. aureus* totaux (42 , 43).

Le niveau de résistance à la pristinamycine des souches LSA est difficile à déterminer. Il est aisément détectable par antibiogramme si on utilise systématiquement un disque chargé de streptogramine A.

Le traitement des infections liées aux souches résistantes à la streptogramine A par la pristinamycine n'est pas envisageable même si ces souches sont sensibles in vitro à ces associations. Le traitement pourrait contribuer à la sélection de variants dont les gènes expriment un plus haut niveau de résistance ou qui hébergent des plasmides de résistance dont le nombre de copies est augmenté.

Le phénotype est donc rendu intermédiaire par le laboratoire.

#### 2.4) Quinolones

Elles interfèrent avec l'état topologique de l'ADN bactérien en se fixant sur une enzyme, l'ADN-gyrase ou topo-isomérase II.

*S. aureus* est naturellement résistant aux quinolones de première génération mais sensible aux fluoroquinolones.

La résistance acquise est liée à des mutations chromosomiques qui entraînent une modification de la cible affectant l'ADN-gyrase (mutation dans les gènes *gyrA* et *parC*) ou une diminution de la perméabilité liée à une modification des porines.

### 2.5) Cyclines

Elles inhibent la synthèse protéique en se liant à la sous-unité 30S du ribosome et sont bactériostatiques.

*S. aureus* est naturellement sensible aux tétracyclines.

Il y a deux principaux mécanismes de résistance qui sont :

- ❖ L'efflux de la tétracycline liée au gène plasmidique *tet* qui code pour une protéine membranaire TET. Dans ce cas, la résistance est isolée à la tétracycline.
- ❖ La modification d'affinité pour la cible ribosomale liée à un gène transposable codant la synthèse d'une protéine recouvrant le ribosome. Dans ce cas, la résistance est croisée à la tétracycline et à la minocycline.

### 2.6) Sulfamides et triméthoprim

Ils inhibent la synthèse microbienne de l'acide folique et sont bactériostatiques.

La résistance aux sulfamides est de nature chromosomique chez *S. aureus*. Celle au triméthoprim est plasmidique ou chromosomique et touche la dihydrofolate réductase. Elle est presque toujours associée à la résistance aux sulfamides, générant ainsi une résistance à l'association des deux (cotrimoxazole).

### 2.7) Fosfomycine

Elle agit par inhibition de la synthèse des précurseurs du peptidoglycane et est bactéricide.

On décrit deux mécanismes de résistance qui sont une mutation au niveau du système de transport (codé par les gènes *glpT* et *uhp*) et une inactivation enzymatique (codée par le gène *fosB*).

### 2.8) Rifampicine

Elle fait partie de la famille des rifamycines qui sont bactéricides et qui bloquent l'initiation de la transcription de l'ADN bactérien en se fixant sur la sous-unité B de l'ARN polymérase.

Le mécanisme de résistance est la sélection de mutants, par des mutations ponctuelles dans le gène *rpoB* codant pour l'ARN polymérase ADN dépendante.

### 2.9) Acide fusidique

Il inhibe la synthèse protéique et est bactériostatique. Il se lie au facteur d'élongation EF-G et bloque la fixation des aminoacyl ARNt sur le ribosome. La résistance peut être liée à une sélection de mutants du facteur d'élongation de faible affinité pour l'antibiotique ou à une modification de la perméabilité.

### 2.10) Phénicolés

Ils inhibent la synthèse protéique en se fixant sur la sous-unité 50S des ribosomes.

La résistance s'explique par l'acquisition de petits plasmides codant pour la synthèse d'une chloramphénicol-acétyltransférase.

### 3-11) Glycopeptides

Ils agissent par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne en bloquant la formation du peptidoglycane, ils sont lentement bactéricides et temps-dépendants.

Ces antibiotiques sont normalement actifs sur *S. aureus* et sont considérés comme le traitement de choix des infections à SARM, mais on commence à détecter des souches de *S. aureus* de sensibilité diminuée aux deux glycopeptides, après avoir isolé des souches d'entérocoques, de *S. haemolyticus* et de *S. epidermidis* de sensibilité diminuée aux glycopeptides.

Le mécanisme de résistance est mal connu et entraînerait un épaissement de la paroi.

Les différents acronymes utilisés afin de désigner les souches de *S. aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides sont:

- ❖ VISA (Vancomycin intermediate *S. aureus*) : il désigne les souches avec sensibilité intermédiaire pour la vancomycine. Ces souches VISA sont en général résistantes ou de sensibilité intermédiaire à la téicoplanine.
- ❖ GISA (Glycopeptide intermediate *S. aureus*) : il désigne les souches de sensibilité intermédiaire à la vancomycine ou à la téicoplanine.
- ❖ VRSA (Vancomycin resistant *S. aureus*) : il désigne les souches résistantes à la vancomycine. Le niveau de CMI de ces souches utilisé pour déterminer le niveau de résistance est variable selon les pays.
- ❖ GRSA (Glycopeptide resistant *S. aureus*) : il désigne les souches résistantes à la téicoplanine ou à la vancomycine.

Une seule souche récemment isolée aux Etats-Unis a pu être désignée comme GRSA ou VRSA selon les critères du CA-SFM.

Le CDC d'Atlanta a débuté une politique de surveillance des infections nosocomiales à GISA (souches de *S. aureus* de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides) et a désigné une population à risque : patients hémodialysés, sous dialyse péritonéale ou prédisposés à des infections à SARM et traités par vancomycine au long cours.

En France, la proportion de *S. aureus* intermédiaires aux glycopeptides parmi les SARM varie de moins de 1 à 25% selon les hôpitaux, les régions et les méthodes de détection. L'apparition des SARM de sensibilité diminuée aux glycopeptides intervient dans un contexte d'épidémies intra-hospitalières de SARM et où la consommation des glycopeptides est élevée (7).

### 3) Méthodes d'identification au laboratoire

*S. aureus* peut être à l'origine d'infections sévères mettant en jeu le pronostic vital, c'est pourquoi le biologiste doit l'identifier avec des tests sensibles, spécifiques et rapides.

#### 3.1) Isolement

L'examen direct du prélèvement peut donner une orientation diagnostique importante mais le diagnostic définitif du genre et de l'espèce ne sera obtenu qu'après la culture et l'identification des souches.

L'isolement par culture peut se faire sur milieu non sélectif de type gélose au sang ou sur milieu sélectif gélosé de type Chapman.

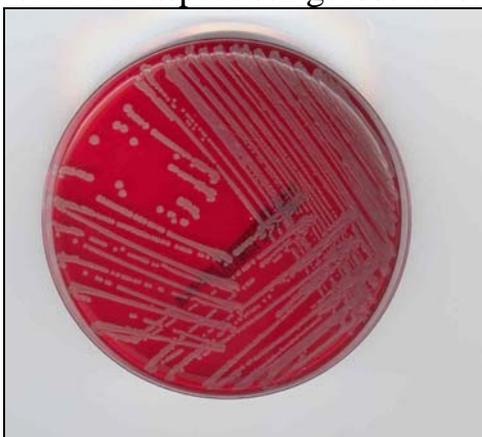
Le milieu est ensemencé puis mis à l'étuve à 37°C pendant 24 heures en aérobiose la plupart du temps ou en anaérobiose surtout pour des prélèvements tels que du pus ou de l'os.

#### 3.2) Identification

Elle peut se faire grâce aux éléments suivants :

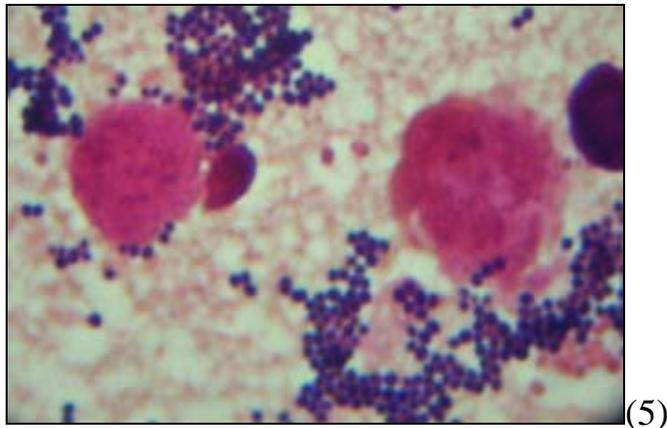
##### 3.2.1) Aspect macroscopique des colonies

Elles sont lisses, arrondies et bombées, blanches ou jaunes d'environ 1 mm de diamètre en 24 heures. Voici leur aspect sur gélose au sang :



### 3.2.2) Aspect au microscope après coloration de Gram

On voit des cocci à Gram positif groupés en amas (voir photographie ci-dessous). L'aspect en amas est classique mais on peut voir beaucoup plus rarement des diplocoques ou des chaînettes. Ces cocci sont généralement non capsulés, non sporulés. Il existe quelques rares souches muqueuses et entourées d'une pseudocapsule.



(5)

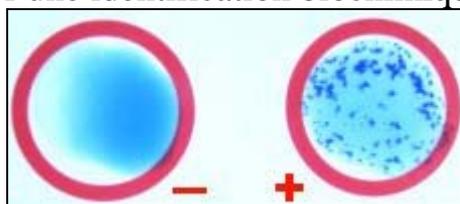
### 3.2.3) Diagnostic de genre et d'espèce

La présence d'une catalase est un caractère quasi-constant chez les staphylocoques et sa mise en évidence permet de distinguer parmi les cocci à Gram positif les staphylocoques des streptocoques.

Le test de la coagulase qui met en évidence l'aptitude des bactéries à coaguler le plasma permet l'identification de la majorité des souches de *S. aureus*.

Plusieurs tests d'agglutination détectant un ou plusieurs antigènes ou récepteurs de surface (récepteur pour le fibrinogène, protéine A, antigènes capsulaires) sont commercialisés.

Il est recommandé d'utiliser deux tests d'identification de *S. aureus* : la détection de la coagulase et un test d'agglutination et s'il y a discordance entre les deux, il faudra réaliser une identification biochimique.



test d'agglutination (5)

### 3.2.4) Utilisation d'une galerie d'identification biochimique

Les principaux systèmes utilisés en France sont :

-API Staph (bioMérieux) et ID 32 Staph (bioMérieux) qui sont des galeries non automatisées. Ces systèmes utilisent des tests d'acidification ou d'assimilation des sucres et des tests enzymatiques.



galerie d'identification non automatisée de type API (5)

-cartes Vitek GPI (identification de bactéries à Gram positif) et Vitek 2 ID-GPC (identification des cocci à Gram positif) (bioMérieux) qui sont automatisés. Ces systèmes sont basés sur des tests enzymatiques, des tests d'acidification ou d'utilisation des sucres, des tests de résistance aux substances inhibitrices. Leur identification se fait après 2 à 24 heures d'incubation.

#### 4) Détermination de la sensibilité aux antibiotiques (ou antibiogramme)

##### 4.1) Méthode de diffusion en gélose de Mueller-Hinton

Elle se fait à l'aide de disques chargés d'antibiotiques.

Elle repose sur le principe suivant : une source d'antibiotique déposée sur une gélose diffuse et produit des concentrations progressivement décroissantes, c'est-à-dire un gradient de concentration inversement proportionnel à la distance du point de diffusion. Des disques de papier filtre de 6 mm de diamètre imprégnés d'une quantité déterminée d'antibiotique, sont déposés sur une gélose préalablement ensemencée à partir d'un inoculum bactérien ajusté à  $10^7$  ufc/ml. Après une incubation à  $37^\circ\text{C}$  pendant 18 heures, on mesure le diamètre de la zone d'inhibition, dépourvue de croissance bactérienne.

L'interprétation des diamètres d'inhibition, basée sur les normes du Comité Français de l'Antibiogramme permet de classer la souche en trois catégories possibles : sensible, intermédiaire ou résistante et de donner une approche de la CMI grâce à une droite de régression.



SARM sur gélose de MH (5)

#### 4.2) Méthode de détection en milieu liquide ou Vitek

Nous allons décrire la méthode de détection utilisée au laboratoire de bactériologie du CHU de Nantes grâce à l'automate Vitek 2 (bioMérieux). Cet automate réalise l'antibiogramme des principales bactéries rencontrées en clinique à partir d'un inoculum bactérien standardisé. Les cartes d'antibiogramme sont constituées de cupules contenant diverses concentrations d'antibiotiques testés permettant de calculer une approche de la CMI après lecture de la croissance microbienne en turbidimétrie.

L'automate Vitek2 est doté d'un logiciel d'expertise appelé « Advanced Expert System » (AES) utilisant les résultats de CMI des souches bactériennes publiées dans la littérature internationale lui permettant de réaliser une expertise concernant les phénotypes de résistance et des associations de phénotypes de résistance entre familles d'antibiotiques pour une bactérie donnée.

#### 4.3) Détection de la résistance à la méticilline

La résistance à la méticilline (ou oxacilline, appartenant aux pénicillines M) est due à une protéine de liaison additionnelle (PLP2a ou PLP2') codée par un opéron comportant le gène *mecA*.

Cette résistance peut s'exprimer de manière homogène (l'ensemble de la population exprime la résistance) ou de manière hétérogène (seulement une partie l'exprime). Le niveau de résistance est variable selon la souche.

La résistance des staphylocoques à la méticilline doit être recherchée à l'aide d'un disque d'oxacilline (5 µg) après incubation de 24 heures à 30°C sur un milieu non supplémenté en NaCl, ou à 37°C sur milieu hypersalé (2 à 4%) avec un inoculum fort de 10<sup>7</sup> ufc/ml (l'incubation doit parfois être prolongée jusqu'à 48 heures). Selon les nouvelles recommandations du CA-SFM (communiqué de 2004), la résistance des staphylocoques à la méticilline peut être recherchée à l'aide d'un disque de céfoxitine (30 µg) dans les conditions standards de l'antibiogramme des staphylocoques.

La résistance à la méticilline peut également être recherchée par la présence de la protéine PLP2a (test MRSA, bioMérieux), ou par la recherche du gène *mecA* par biologie moléculaire.

### **5) Marqueurs épidémiologiques**

Ils permettent de distinguer au sein d'une espèce bactérienne les souches d'origine distincte ou clones bactériens. Le typage épidémiologique permet de confirmer la transmission endémique ou épidémique d'un pathogène au sein d'une population humaine, de trouver l'origine de la contamination et le mode de transmission, de suivre l'évolution du réservoir du pathogène au sein de la population et de mesurer l'efficacité des stratégies de maîtrise des infections épidémiques et de prévention des infections endémiques

Il existe un grand nombre de méthodes de typage.

### 5.1) Marqueurs phénotypiques

Ils sont relativement faciles à mettre en œuvre mais ils s'appuient sur des caractères variables.

- ❖ le biotype étudie les caractères morphologiques, biochimiques et métaboliques variables au sein d'une même espèce
- ❖ l'antibiotype étudie les résistances acquises. Son avantage est qu'il est réalisé quotidiennement au laboratoire sur la plupart des souches isolées. L'émergence d'un nouveau phénotype de résistance est souvent un signal d'alerte pour soupçonner une dissémination clonale épidémique (60, 61).
- ❖ le sérotype identifie des déterminants antigéniques variables au sein d'une même espèce
- ❖ le lysotype étudie la sensibilité à des bactériophages
- ❖ l'électrophorèse des protéines et immunoblotting
- ❖ l'analyse des isoenzymes

### 5.2) Marqueurs génotypiques

Ils sont basés sur la caractérisation d'ADN total, chromosomique ou extra-chromosomique et sont de plus en plus utilisés au laboratoire. Les principales méthodes, car elles sont très nombreuses, sont :

- le profil plasmidique
- le profil de restriction génomique
- l'analyse RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) par Southern-blot de l'ADN chromosomique

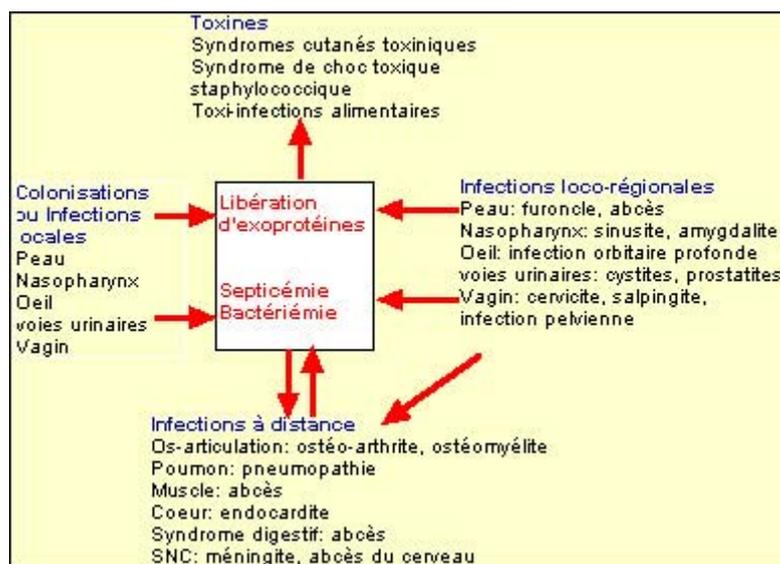
## B) PARTIE CLINIQUE

### 1) Pouvoir pathogène de *S. aureus*

Grâce à ses facteurs de virulence, *S. aureus* a cette particularité d'être une bactérie commensale capable d'engendrer des pathologies diverses et variables. Le pouvoir pathogène de *S. aureus* est connu depuis longtemps et occupe une place croissante en pathologie notamment hospitalière avec l'augmentation du nombre d'infections nosocomiales à SARM.

Ses effets pathogènes sont marqués par :

- ❖ La rapide dissémination des métastases septiques, favorisée par ses mécanismes d'adhésion et par la production de nombreuses toxines.
- ❖ Le caractère destructif, profond et suppuré des foyers infectieux qui limite ainsi l'activité antibiotique in vivo.
- ❖ La persistance prolongée du staphylocoque en raison de ses facultés d'adhérence, notamment sur du matériel étranger.
- ❖ La persistance intracellulaire en phase stationnaire (44).



mécanismes d'action des toxines (5)

L'étude physiopathologique montre des phénomènes inflammatoires et suppuratifs au niveau de la porte d'entrée, puis une infection du système veineux (phlébite) pouvant résulter en une septicémie avec dissémination du thrombus infectieux (ou dissémination hématogène) vers d'autres organes qui seront à leur tour des réservoirs bactériens.

Le système immunitaire cellulaire joue un grand rôle dans ces syndromes infectieux qui surviennent en cas d'immunodéficience congénitale ou acquise, ou lors de phénomènes locaux tels que des brûlures, des escarres, une sclérose.

On ne sait pas si les anticorps antitoxines ou anti-acides téichoïques sont protecteurs ou non (1).

## 2) Tableaux cliniques des infections à *Staphylococcus aureus* (9)

*S. aureus* peut être à l'origine d'infections communautaires ou nosocomiales.

Il est globalement responsable de deux types de syndromes :

- ❖ les infections suppuratives ou non toxémiques
- ❖ les toxémies staphylococciques

### 2.1) Infections non toxémiques ou suppuratives

#### 2.1.1) Bactériémies

La bactériémie à staphylocoque est la plus fréquente des bactériémies.

Elle peut conduire à un syndrome de réponse inflammatoire systémique (ou SRIS), qui est la réponse inflammatoire systémique à certaines agressions cliniques graves, puis à un sepsis (46).

Sa gravité est due au risque de choc septique et de métastases septiques polyviscérales, notamment au niveau de l'endocarde.

Dans la plupart des cas, une bactériémie à *S. aureus* est la conséquence d'une infection localisée qui peut être extravasculaire (cellulite, ulcère, brûlure, ostéomyélite, pneumonie) ou intravasculaire (matériel étranger intraveineux ou patient toxicomane intraveineux).

Mais dans un tiers des bactériémies, on ne réussit pas à mettre en évidence de foyer infectieux initial.

Il est primordial de réaliser une échographie cardiaque afin de rechercher une endocardite et d'éliminer d'autres localisations septiques métastasées ostéoarticulaires, pulmonaires, cutanées, valvulaires, neuroméningées.

On retrouve souvent un terrain prédisposant comme le diabète ou l'insuffisance rénale.

L'évolution est sévère avec un état de choc dans 10 à 20% des cas et une mortalité de 11 à 43%.

#### 2.1.2) Endocardites

*S. aureus* est incriminé dans 11 à 27% des endocardites infectieuses et 20% des endocardites sur prothèse valvulaire.

Les endocardites à staphylocoque sont localisées dans le cœur gauche dans 90 % des cas et les endocardites tricuspidiennes se voient en général chez des drogués intraveineux ou dans des thrombophlébites sur cathéter intraveineux ou intracardiaque.

La mortalité totale est de 30 à 62%. Les endocardites tricuspidiennes sont de bon pronostic avec une mortalité inférieure à 10%.

Des complications, telles que des abcès annulaires ou myocardiques ou une atteinte du système nerveux central, sont de mauvais pronostic.

### 2.1.3) Pneumonies

*S. aureus* est à l'origine de moins de 10% des pneumopathies communautaires. La pneumonie à *S. aureus* peut survenir dans un contexte d'épidémie de grippe, chez des patients atteints de mucoviscidose, infectés par le VIH et particulièrement ceux atteints de pneumocystose, intubés et ventilés ou en pédiatrie.

Les pneumopathies d'origine hématogène se voient chez des patients toxicomanes intraveineux, en cours de dialyse ou porteur d'un matériel étranger. La radiographie pulmonaire peut montrer des foyers de condensation alvéolaires, voire des bulles et des abcès chez les enfants.

La mortalité est élevée et atteint 40% des patients.

*S. aureus* est le second germe à l'origine de pneumopathies nosocomiales (40%, en augmentation) qui sont classées selon leur délai de survenue par rapport au jour d'hospitalisation. Les SASM sont généralement responsables des pneumopathies précoces (avant le 5<sup>o</sup> jour) et les SARM des pneumopathies précoces avec antécédent d'antibiothérapie ou des pneumopathies tardives (51).

### 2.1.4) Méningites

Les méningites à *S. aureus* surviennent en général chez des patients ayant des anomalies du système nerveux central, ayant un shunt ventriculopéritonéal ou des comorbidités associées telles un âge avancé, des pathologies cardiovasculaires et des déficits immunitaires.

L'abcès cérébral peut compliquer une septicémie, une intervention, un traumatisme ou un foyer infectieux local.

La mortalité est de 40%, une endocardite est présente dans 57% des cas.

### 2.1.5) Infections ostéoarticulaires

Elles peuvent être d'origine hématogène à l'occasion d'une bactériémie (dans 25% des cas) mais plus souvent être secondaire à un traumatisme local ou à l'implantation d'un matériel (ostéosynthèse ou prothèse).

Les staphylocoques sont responsables des infections sur matériel de prothèse avec une incidence quasiment égale pour *S. aureus* et *S. epidermidis*.

*S. aureus* est plutôt responsable d'infections précoces qui surviennent dans les 12 semaines post-opératoires.

*S. aureus* est impliqué dans 25 à 45% des spondylodiscites non tuberculeuses primitives et dans 30% des spondylodiscites iatrogènes par inoculation directe ou voie hématogène. L'IRM est l'examen de choix pour faire le diagnostic et le bilan lésionnel.

### 2.1.6) Infections cutanéomuqueuses

On peut diviser les infections cutanées en infections pyogènes localisées et en atteintes généralisées liées à des syndromes toxiques et qui seront traitées dans

un autre chapitre. Les infections cutanées localisées sont les plus fréquentes des infections à staphylocoques. On peut énumérer :

- ❖ Les infections du follicule pileux comprenant la folliculite, le furoncle (appelé sycosis ou anthrax lorsqu'il forme un agglomérat), la furonculose qui est une forme récidivante liée à un portage chronique staphylococcique ou à un déficit immunitaire. Les furoncles peuvent évoluer vers une staphylococcie maligne de la face pouvant se compliquer elle-même de thrombophlébite cérébrale.
- ❖ L'impétigo, dermatose fréquente de l'enfant qui peut être associée au streptocoque A. L'impétigo bulleux est induit par la production d'exfoliatines au sein des lésions cutanées et est constitué d'un nombre variable de bulles prédominantes aux extrémités avec un contenu trouble.



impétigo (5)

- ❖ Le panaris.
- ❖ La dermohypodermite ou erysipèle.
- ❖ L'abcès mammaire qui complique les allaitements et qui survient en général 10 jours après l'accouchement.
- ❖ L'infection de plaie opératoire survenant en général deux jours ou plus après l'intervention chirurgicale, il est important alors de déterminer la profondeur de l'infection.

## 2.2) Infections toxémiques ou toxi-infections

Les toxémies staphylococciques sont l'apanage de l'espèce *S. aureus* et peuvent être dues à la diffusion de toxines à partir d'un foyer infectieux ou d'un site de colonisation.

### 2.2.1) Gastroentérite staphylococcique

*S. aureus* est le deuxième agent responsable de toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) après les *Salmonella*. Les toxines sont ingérées avec les aliments contaminés par le staphylocoque. Il s'agit de l'entérotoxine A thermostable dans la moitié des cas. L'incubation est de 2 à 6 heures et suivie de douleurs abdominales, d'une diarrhée aqueuse, de vomissements sans fièvre. Elle est résolutive spontanément en 12 heures.

### 2.2.2) Syndrome de choc toxique staphylococcique

Il a été décrit pour la première fois par Todd en 1978 chez l'enfant.

Il est provoqué par la diffusion dans l'organisme de TSST1 ou des entérotoxines A, B, C. Il se présente sous la forme d'un état de choc avec fièvre, hypotension artérielle, défaillance multiviscérale, exanthème diffus suivi 7 à 14 jours après d'une desquamation intense. La mortalité est de l'ordre de 10%.

La description du nombre de cas a augmenté dans les années 80 chez des jeunes femmes en période menstruelle suite à l'utilisation de tampons vaginaux. On décrit également des cas après des interventions chirurgicales. Il existe des formes cliniques incomplètes.

### 2.2.3) Syndromes cutanés staphylococciques

Ils sont provoqués par la production d'exfoliatines.

- ❖ Le syndrome de la peau ébouillantée chez les jeunes enfants (Staphylococcal Scalded Skin Syndrome) est appelé syndrome de Ritter chez le nouveau-né. Le foyer initial peut être ORL, conjonctival ou cutané. Ce syndrome peut se rencontrer chez les enfants mais aussi chez les immunodéprimés ou les insuffisants rénaux.
- ❖ Le syndrome d'exfoliation généralisée provoque une fièvre et un exanthème scarlatiniforme généralisé et douloureux, suivi de vastes décollements épidermiques régressant en 2 à 4 jours. L'histologie permet de faire la différence avec la nécrolyse épidermique toxique. L'évolution bénigne est favorisée par l'antibiothérapie mais le taux de mortalité reste à 4% en cas de retard au traitement antibiotique.



syndrome de Ritter (5)

#### 2.2.4) Syndrome de Kawasaki

Il touche l'enfant de 6 mois à 5 ans et évolue sur le mode épidémique. Il s'agit d'une maladie éruptive avec fièvre, énanthème et exanthème, tuméfaction ganglionnaire, leucocytose à polynucléaires. Elle évolue rapidement vers la guérison spontanée. On a montré que ces enfants étaient porteurs de souches de staphylocoques producteurs de TSST1, ou de streptocoques producteurs de toxine érythrogène.

#### 2.2.5) Entérocolite nécrosante pseudo-membraneuse

La sélection d'une souche au cours d'un traitement antibiotique à large spectre provoque la production d'entérotoxines dans le tube digestif. Ces entérocolites s'accompagnant de selles muco-sanglantes et de fièvre sont des infections graves. Le diagnostic se fait par l'isolement pur ou en flore dominante de *S. aureus* dans les fèces.

### 3) Particularités cliniques des infections nosocomiales à SARM

#### 3.1) Généralités sur les infections nosocomiales

Une infection est dite nosocomiale si elle apparaît dans un délai d'au moins 48 heures après l'admission du patient à l'hôpital, voire dans les 30 jours suivant une intervention chirurgicale s'il s'agit d'une infection du site opératoire et dans l'année suivant la pose d'une prothèse ou d'un implant.

On distingue l'état de colonisation de celui de l'infection en fonction de la clinique.

Il y a colonisation par le SARM s'il est présent dans un site anatomique où l'espèce *S. aureus* est présente ou dans un site où l'espèce est habituellement absente mais sans signes cliniques.

Il y a infection si le SARM est présent dans un site habituellement stérile avec des signes cliniques ou biologiques d'infection.

L'infection à SARM peut survenir dans deux contextes :

- soit après acquisition de la souche et colonisation
- soit sans état de colonisation préalable et directement après un geste de soin ou une intervention chirurgicale fréquemment liée à une faute d'asepsie.

#### 3.2) Tableaux cliniques

De nombreuses infections nosocomiales à *S. aureus* sont résistantes à la méticilline : c'est le cas de la moitié des infections urinaires, pulmonaires, de site opératoires et des bactériémies (50). Le SARM est également en cause dans 38% des infections de cathéter.

#### 3.3) Pouvoir pathogène et gravité

Concernant la virulence des infections à SARM, la majorité des études *in vitro* et des modèles animaux n'ont pas démontré de corrélation entre l'augmentation des résistances et la virulence.

*In vivo*, de nombreuses études cliniques ont comparé les patients ayant une infection à SARM versus ceux infectés à SASM.

Une récente méta-analyse réalisée sur 31 études de cohorte publiées entre 1980 et 2000 (74), permet de dire que la bactériémie à SARM a un taux de mortalité significativement plus élevé que la bactériémie à SASM. Cependant, dans cette analyse, la comorbidité associée n'a pas été corrigée.

Cette mortalité supérieure concernant les infections à SARM peut être expliquée par le terrain sous-jacent précaire très souvent associé, la difficulté d'une antibiothérapie efficace contre des germes souvent multirésistants, le délai d'une antibiothérapie efficace et le délai d'action de la vancomycine en comparaison à celui des bêtalactamines.

#### 4) Principes du traitement (11)

Le traitement est basé sur l'antibiothérapie à débiter après documentation bactériologique, sur un éventuel traitement chirurgical de la porte d'entrée et des métastases septiques et sur un traitement symptomatique selon la clinique.

##### 4.1) Critères de choix de l'antibiothérapie

- ❖ **la sensibilité de la souche isolée** : il est important de connaître la sensibilité aux antibiotiques, notamment à la méticilline et d'adapter secondairement l'antibiothérapie. La détermination de l'antibiogramme par la méthode des disques est suffisante dans les infections bénignes alors que dans les bactériémies, il est recommandé de déterminer la CMI (concentration minimale inhibitrice).
  
- ❖ **le site de l'infection** : l'antibiotique choisi doit avoir une bonne diffusion tissulaire avec des concentrations actives au niveau du site infecté, supérieures à la CMI du staphylocoque responsable de l'infection.  
Concernant les infections cérébro-méningées et ostéoarticulaires, les antibiotiques ayant la meilleure pénétration dans ces sites sont la rifampicine, la fosfomycine, les fluoroquinolones et parmi les nouveaux antibiotiques, on peut citer le linézolide ou Zyvoxid® qui a une excellente diffusion dans ces deux sites.
  
- ❖ **le risque d'apparition de résistance par pression de sélection** : il convient de faire une association en cas d'utilisation de la rifampicine, d'une fluoroquinolone, de la fosfomycine ou de l'acide fusidique afin de prévenir la sélection des mutants résistants.
  
- ❖ **la gravité de l'infection** : une infection sévère avec atteinte de l'état général nécessite une antibiothérapie probabiliste rapidement bactéricide et une bi voire tri-thérapie. Dans ce cas, les aminosides font partie des antibiotiques de choix.
  
- ❖ **le terrain du patient** : son état général, ses antécédents notamment allergiques, les antibiothérapies récentes sont des éléments à connaître.
  
- ❖ **le contexte communautaire ou nosocomial** : en cas d'infection communautaire, la pénicilline M reste l'antibiotique de choix. Les glycopeptides constituent la base du traitement dans les infections nosocomiales à SARM.
  
- ❖ **l'écologie bactérienne locale** en cas d'infection nosocomiale (taux de résistance, notion d'épidémies...)

## 4.2) Traitement des infections à SASM

Le traitement de référence des infections à SASM reste la pénicilline anti-staphylococcique, associée à un aminoside dans des situations nécessitant une bactéricidie rapide, comme les endocardites ou les bactériémies.

### 4.2.1) Bêtalactamines

Si la souche ne produit pas de pénicillinase, la pénicilline G reste l'antibiotique le plus actif, devant l'amoxicilline.

La méticilline a été abandonnée en raison de sa néphrotoxicité et est remplacée par l'oxacilline et ses dérivés. L'oxacilline a une meilleure activité sur le SASM que les glycopeptides (78).

Les associations de pénicilline à un inhibiteur de bêtalactamase ont une activité comparable aux pénicillines M contre les souches productrices de pénicillinase.

### 4.2.2) Aminosides

Ils ont un effet synergique avec les bêtalactamines et les glycopeptides.

La gentamicine aurait une meilleure activité intrinsèque et une activité bactéricide plus intense.

### 4.2.3) Fluoroquinolones et Rifampicine

Les fluoroquinolones et la rifampicine ont une très bonne diffusion tissulaire et cellulaire et ne doivent pas être utilisées en monothérapie.

### 4.2.4) Acide fusidique

Il est lentement bactéricide, diffuse bien dans les tissus ostéoarticulaires et dans le tissu cérébral et mal dans les urines et le LCR, il peut avoir une indication dans les infections aiguës cutanées, des parties molles ou ostéoarticulaires, mais toujours en association en raison de l'émergence de résistance.

### 4.2.5) Fosfomycine

Elle est lentement bactéricide. Elle a une bonne diffusion méningée et osseuse, agit en synergie avec les pénicillines, les céphalosporines et la vancomycine et nécessite une association.

### 4.2.6) Macrolides, lincosamides et streptogramines

Les macrolides sont principalement utilisés dans des infections cutanées non graves.

La clindamycine peut être utilisée dans les infections ostéoarticulaires, des parties molles et pleuro-pulmonaires

Les streptogramines sont lentement bactéricides et leur diffusion tissulaire est bonne sauf dans le LCR et les urines. La quinupristine/dalfopristine ou Synercid est une streptogramine injectable mise sur le marché récemment en France.

#### 4.2.7) Cotrimoxazole

Il a une bonne biodisponibilité et diffusion tissulaire mais son utilisation est parfois limitée en raison de ses effets secondaires immuno-allergiques et hématologiques. On l'utilise dans des infections des parties molles, des urines, des sinusites nosocomiales et des broncho-pneumopathies.

#### 4.2.8) Glycopeptides

Plusieurs études ont montré que la vancomycine est moins efficace que la pénicilline M dans le traitement des infections à SARM (78).

### 4.3) Traitement des infections à SARM

Comme déjà signalé ci-dessus, la gravité de ces infections est essentiellement liée à la pathologie sous-jacente et à la multirésistance de ces germes aux antibiotiques.

Les infections à SARM sont souvent des infections graves à traiter par bithérapie.

#### 4.3.1) Glycopeptides

La vancomycine et la téicoplanine restent les molécules piliers du traitement des infections à SARM, malgré l'apparition de souches de sensibilité diminuée.

Les inconvénients d'une monothérapie par les glycopeptides sont leur activité bactéricide lente à obtenir, leur diffusion limitée dans certains tissus comme l'os ou le LCR et leur inactivité sur les bactéries à Gram négatif.

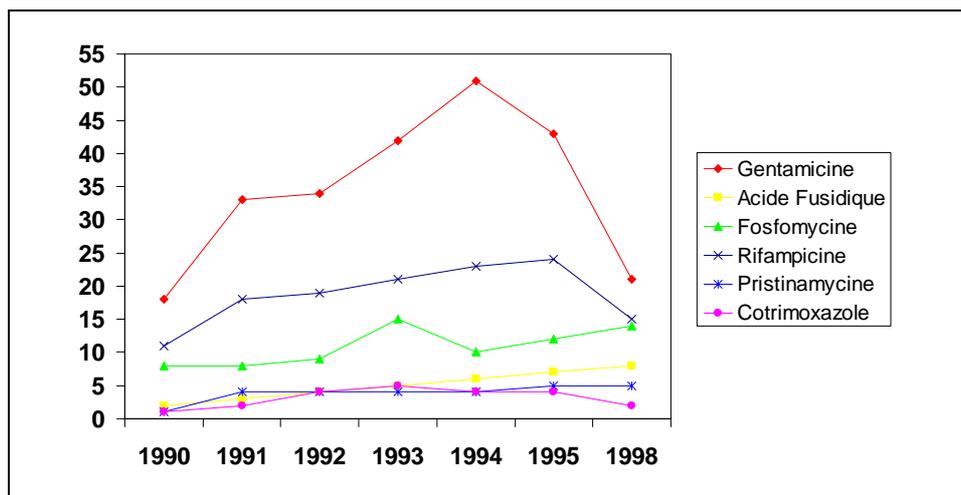
Il faut contrôler les taux sériques des deux produits en raison de variations inter et intra-individuelles, du risque de néphrotoxicité et du risque d'inefficacité en cas de vallée trop basse (les taux recommandés sont de 40 mg/l au pic et 15 mg/l en vallée).

Le glycopeptide doit être prescrit en association, en évitant les fluoroquinolones presque toujours inefficaces sur les SARM.

On doit essayer de diminuer toute consommation abusive des glycopeptides, de les utiliser à la bonne posologie et d'adapter le traitement probabiliste dès l'obtention des résultats de l'antibiogramme afin d'éviter l'émergence de souches intermédiaires ou résistantes aux glycopeptides.

#### 4.3.2) Autres antibiotiques

L'antibiotique à associer est parfois difficile à choisir en raison du caractère multirésistant du SARM.



Voici les taux de résistance du SARM envers les différents antibiotiques utilisés en France selon une enquête réalisée en 1998 (38) :

Aminosides	21% de résistance à la gentamicine
Rifampicine	15%
Fluoroquinolones	50 à 90%
Acide fusidique	8%
Fosfomycine	14%
Cotrimoxazole	2,4%
Lincosamides et streptogramines	4,8% de résistance à la pristinamycine

On voit que le taux de résistance du SARM à la gentamicine était à 50% en 1994 et qu'il a chuté à 20% en 1998 suite à l'émergence d'un nouveau clone de SARM (sensible à la gentamicine et résistant à la tobramycine) (1).

Des études cliniques ont montré l'efficacité de la bithérapie céfotaxime-fosfomycine dans les septicémies et méningites à SARM, s'ils sont sensibles à la fosfomycine (47, 79).

#### 4.3.3) Nouvelle famille des oxazolidinones

Le principal représentant en est le linézolide, commercialisé en France sous le nom de Zyvoxid®. Il se lie à la sous-unité 50S du ribosome et empêche la formation du complexe d'initiation de réplication de l'ADN.

Son autorisation de mise sur le marché concerne le traitement des infections bactériennes à Gram positif sensibles, notamment les pneumonies nosocomiales et communautaires et les infections compliquées de la peau et des tissus mous.

On a démontré son efficacité *in vitro* et par voie entérale dans un modèle d'endocardite infectieuse à SARM. La posologie par voie entérale ou parentérale est de 600 mg par 12 heures pendant 10 à 14 jours, ses principaux effets indésirables sont surtout hématologiques.

#### 4.3.4) Nouvelles molécules

- ❖ De nouvelles quinolones comme la moxifloxacine ou Izilox® ont une activité contre les SARM.
- ❖ La dalvabancine, glycopeptide semi-synthétique, et la daptomycine, lipopeptide naturel ont une activité *in vitro* sur le SARM. Ces molécules sont en attente de développement clinique.
- ❖ De nouvelles cyclines ou dans la famille des bêtalactamines, de nouvelles C3G pourraient être intéressantes dans le traitement d'infections sévères à VISA ou à SARM chez l'homme. Ces dernières ont été évaluées *in vitro* et dans des modèles expérimentaux tels que la valve aortique du lapin (48).

#### 4.4) Autres mesures curatives

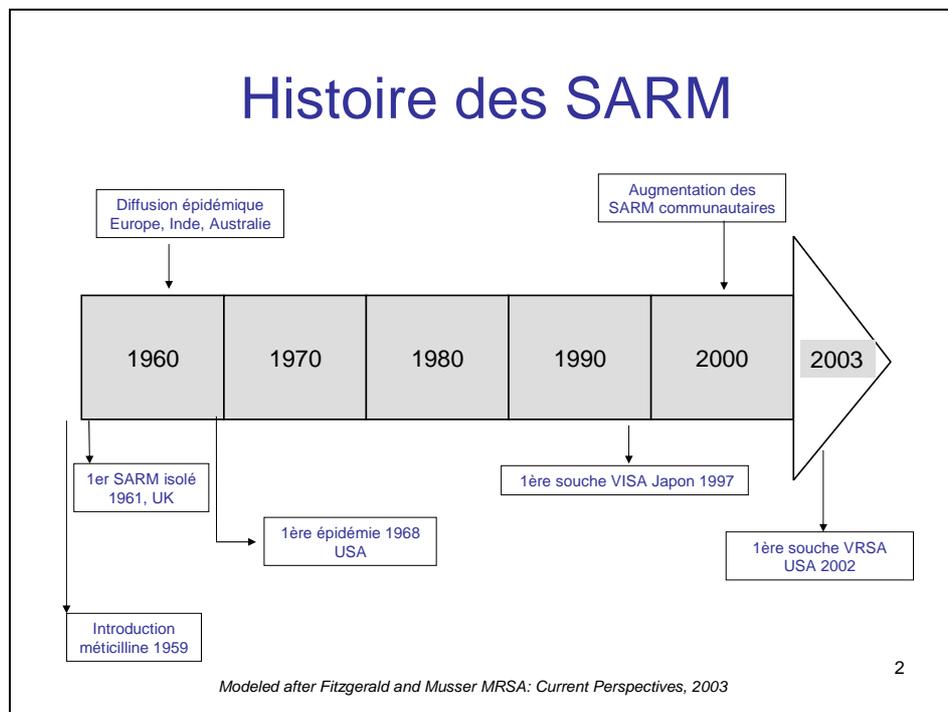
Il ne faut surtout pas oublier le retrait d'un matériel étranger, l'évacuation d'une collection profonde.

Les **mesures d'hygiène** (lavage des mains,...) et les **mesures d'isolement** sont primordiales en milieu hospitalier en cas de SARM afin d'en éviter la dissémination. Elles seront traitées dans la partie suivante.

## DEUXIEME PARTIE DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

### A) RAPPELS EPIDEMIOLOGIQUES A PROPOS DU SARM

#### 1) Epidémiologie des SARM



#### 1.1) Description des premiers SARM

Le premier cas de SARM est apparu en **1961** en Grande-Bretagne, quelques mois après le début de l'utilisation de la méticilline en 1959 dans le traitement des infections à *S. aureus* devenus résistants à la pénicilline et à la streptomycine. Les premières souches ont été isolées dans un hôpital britannique (13) chez un patient atteint d'eczéma et traité avec de la méticilline, chez son infirmière qui présentait une plaie infectée du doigt et dans la plaie opératoire d'un autre patient soigné par la même infirmière. Les premiers cas en France ont été publiés en 1962.

#### 1.2) Diffusion du SARM

La résistance à la méticilline dans l'espèce *S. aureus* a progressivement augmenté à partir des années 1960. L'émergence de ces souches est survenue dans de nombreux pays à la même période avec une **expansion intercontinentale**. Une diminution de la fréquence de ces souches multirésistantes a eu lieu dans les années 1970, probablement expliquée par des politiques de contrôle de ces infections et de l'utilisation des antibiotiques. La réduction de la fréquence du SARM a été plus efficace dans les pays qui ont le

mieux adhéré à ces politiques de contrôle de la transmission croisée qui incluaient le dépistage des patients colonisés et les précautions standard d'isolement et d'hygiène.

Même si le **pourcentage des SARM au sein de l'espèce** n'est pas le meilleur critère pour juger de son épidémiologie, il est suffisant pour dresser un état des lieux de la résistance de *S. aureus*.

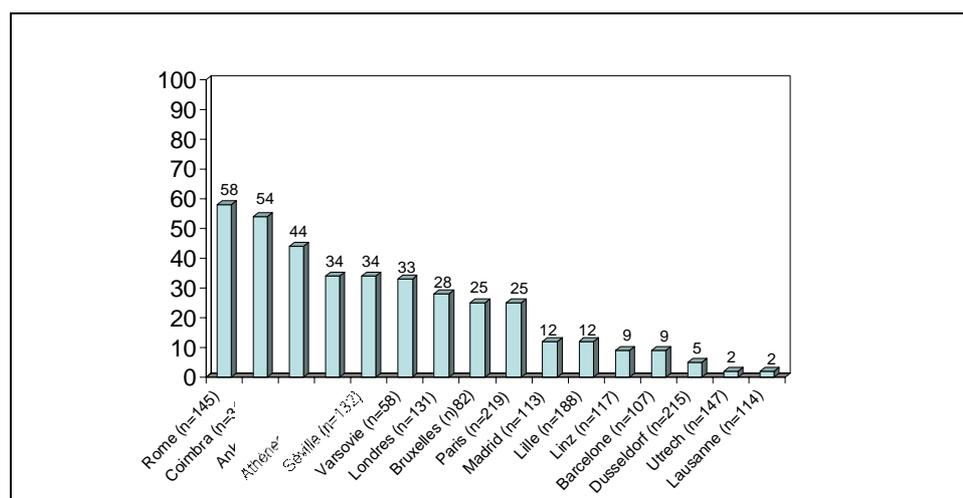
Au Danemark, par exemple, le taux de prévalence de la méticillino-résistance de *S. aureus* dans les hémocultures a atteint un sommet à 33% dans les années 60 pour diminuer et être maintenu à moins d'1% pendant plus de 25 ans grâce aux mesures de surveillance et de prévention.

Une étude américaine portant sur les infections nosocomiales à staphylocoques montrait une proportion de 5 à 8% d'infections à SARM en 1980 et de 16 à 22% en 1990 (73).

### 1.3) Prévalence du SARM en Europe

Une étude européenne publiée en 1994 et qui portait sur 200 souches de *S. aureus* provenant de 43 hôpitaux dans 10 pays montrait une prévalence du SARM dans l'espèce allant de moins d'1% en Scandinavie à plus de 30% en Espagne, en France et en Italie (63). Les taux de prévalence étaient les plus élevés en Europe du Sud.

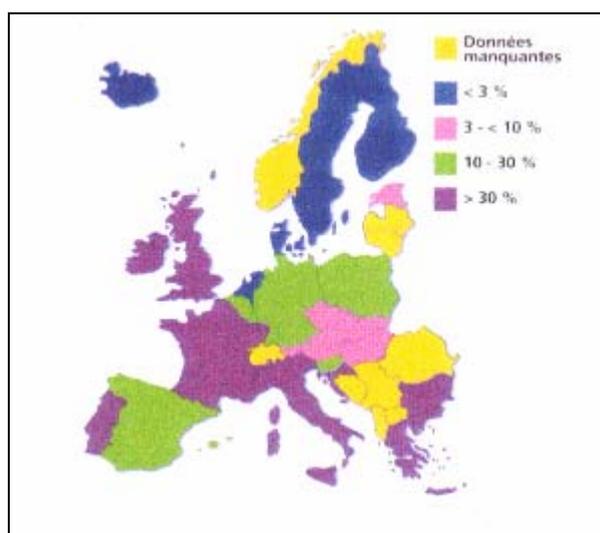
Une étude plus récente (37) a porté sur la sensibilité aux antibiotiques de 3051 souches de *S. aureus* dans 25 hôpitaux universitaires en Europe d'avril 1997 à février 1999. Il y avait au total 764 souches de SARM, soit 25% de l'espèce. On retrouve des variations selon les pays et parfois même à l'intérieur d'un même pays. La plus faible prévalence est retrouvée en Suisse et aux Pays-Bas (2%) et la plus forte au Portugal et en Italie (autour de 50%).



Le système de surveillance européen sur la résistance antibactérienne (EARSS) (39) a porté sur l'étude de 33000 souches de *S. aureus* dont 19% de SARM, isolés d'hémocultures faites de 1999 à 2001 dans plus de 950 hôpitaux de 26 pays.

Le taux de SARM va de 0,4% au Danemark à 45% à Malte et augmente en moyenne de 1,6% par an en Europe avec des variations différentes selon les années et les pays.

Globalement, 91% des SARM sont de sensibilité intermédiaire ou résistants à la ciprofloxacine, 77% le sont à l'érythromycine et 38% à la gentamicine.

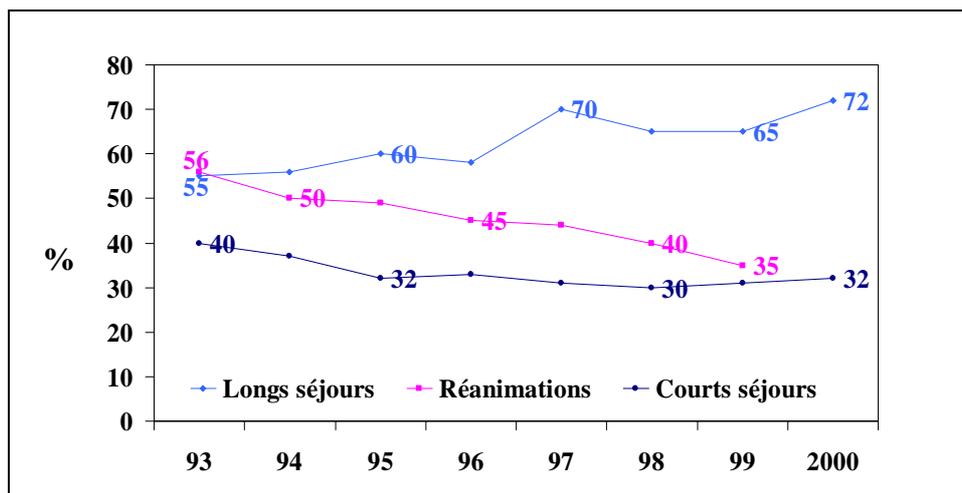


proportion de SARM dans les hémocultures de 1999 à 2001

#### 1.4) Prévalence du SARM en France

Selon les études réalisées en France, la prévalence de la résistance à la méticilline dans l'espèce *S. aureus*, toutes infections confondues, est comprise entre 28,1 et 41,7%.

Elle est **variable** selon la localisation géographique, la taille de l'hôpital (la prévalence est plus élevée dans des hôpitaux de plus de 5000 lits), le type d'activité du service, le terrain du patient et le site de l'infection.



évolution de la résistance à la méticilline chez *S. aureus* selon le type de séjour

On voit que le plus fort taux de résistance à la méticilline au sein de l'espèce est retrouvé dans les services de long séjour et de réanimation (données de l'AP-HP).

Une étude réalisée dans 105 hôpitaux généraux en France et portant sur la sensibilité des souches de *S. aureus* d'hémocultures faites en octobre 2000 puis en octobre 2001 montrait une stabilité du taux de résistance à la méticilline au sein de l'espèce (17%) (60).

### 1.5) Incidence des infections nosocomiales à SARM

**Le nombre de patients porteurs de SARM sur la base des prélèvements à visée diagnostique positifs au laboratoire est un indicateur simple et accessible.**

Mais il est cependant plus informatif s'il est rapporté au nombre d'admissions ou au nombre de journées d'hospitalisation durant la période étudiée, ce qui permet de calculer un taux d'incidence.

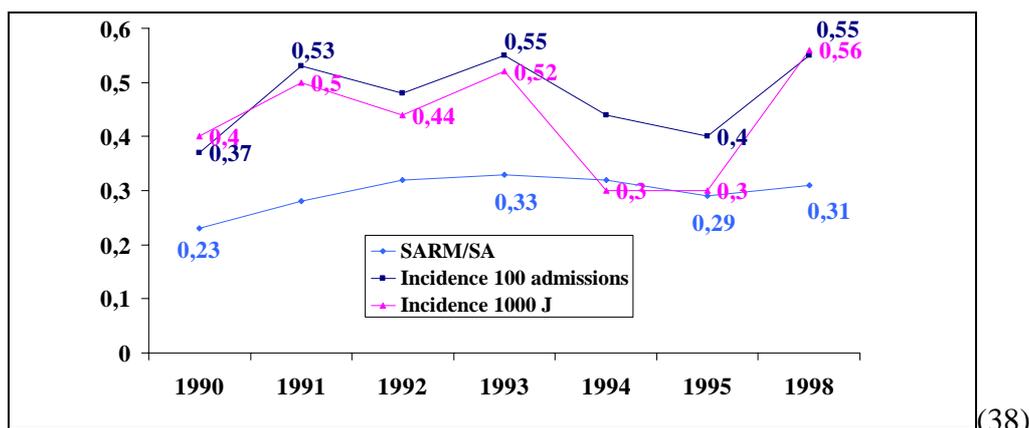
**Le nombre de patients admis** est un bon dénominateur pour les services de court séjour mais pas pour les services de soins de suite, de réadaptation et de soins de longue durée vu le faible nombre d'admissions dans ces derniers services.

**Le nombre de journées d'hospitalisation** est un dénominateur polyvalent utilisable pour tous les services.

L'incidence des patients hospitalisés présentant un prélèvement positif à SARM se situe :

-entre 0,54 et 0,99 pour 100 patients admis en court séjour

-entre 0,49 et 1,16 pour 1000 jours d'hospitalisation dans les établissements de court, moyen et long séjour (75).



évolution de la méticillino-résistance au sein de l'espèce *S. aureus* et de l'incidence du SARM pour 100 admissions et pour 1000 journées d'hospitalisation, quel que soit le type de séjour. (38)

## 2) Réservoir

### 2.1) Site de portage

Le SARM, tout comme *S. aureus*, est fréquemment isolé au niveau de la muqueuse nasale, du périnée et des aisselles (déjà cité dans un paragraphe précédent). Il peut également coloniser plus rarement les doigts, la face. Certains sites infectés constituent des réservoirs importants, notamment les urines et les plaies. Les localisations cutanées sont plus fréquentes chez les patients porteurs d'une pathologie dermatologique.

Le principal réservoir est l'**homme** :

- les patients colonisés et infectés
- le personnel soignant.

Des **sources secondaires contaminées dans l'environnement** proche du malade peuvent également servir de réservoir : lits, tables, vêtements du personnel, murs, matériels médicaux (endoscopes, stéthoscopes, brassards à tension, respirateurs) (17, 70).

Certaines études montrent que 35% des surfaces peuvent être contaminées dans les chambres de patients porteurs de SARM (1).

### 2.2) Durée du portage

On sait que les patients porteurs constituent un réservoir pendant des mois voire plusieurs années.

Une étude rétrospective ayant porté sur 36 patients suivis pendant plusieurs années rapporte une demi-vie de colonisation par le SARM de 40 mois (35).

Le portage chronique est un facteur de risque de développer une infection à SARM (16).

### 2.3) Eradication

L'éradication a été tentée par application nasale de topiques antibiotiques comme la mupirocine. Cet antibiotique pourrait en particulier réduire l'incidence des infections à *S. aureus* chez les dialysés (16).

Les indications réelles de son utilisation cependant restent mal définies car on décrit l'émergence de souches résistantes à la mupirocine après de longues périodes d'utilisation (16).

### **3) Transmission**

Le mode de transmission principal du SARM est le **manuportage**.

On peut retrouver en moyenne  $4.10^4$  ufc de *S. aureus* sur les mains du personnel soignant et le taux de colonisation transitoire de leurs mains après un soin prodigué à un patient infecté par du SARM varierait de 14 à 80%, avant le lavage des mains (1).

La transmission manuportée se fait de patient à patient par l'intermédiaire des mains du personnel soignant contaminées de façon transitoire par contact direct avec un patient colonisé ou infecté.

La transmission respiratoire connaît actuellement un regain d'intérêt mais les experts ne sont pas d'accord.

Une étude récente réalisée au Japon dans un service de chirurgie ORL a montré l'existence d'une circulation de SARM dans l'air lorsqu'il y a du mouvement dans les chambres des patients colonisés (29). Ces SARM transportés dans l'air pourraient jouer un rôle dans la colonisation des narines ou dans les infections à SARM du système respiratoire. Une étude anglaise a démontré que le port de masques diminuait de façon significative le portage de SARM au niveau des narines, de la gorge et des mains et concluait que le port de masque par le personnel soignant pouvait prévenir une colonisation transitoire et permettre de renforcer les mesures de contrôle du SARM dans l'environnement hospitalier (30).

Le risque de transmission serait plus important à partir des patients infectés qu'à partir des patients colonisés (52).

#### 4) Facteurs de risque d'acquisition et d'infection

De très nombreuses études ont été menées afin d'identifier tous les facteurs de risque possibles.

On différencie les facteurs de risque d'acquisition et les facteurs de risque d'infection.

Globalement, on peut diviser ces facteurs de risque d'acquisition en :

-facteurs de risque **liés au patient**, comme les lésions cutanées, la dénutrition, le diabète, l'hémodialyse chronique (54), une hospitalisation prolongée ou dans une unité de soins intensifs ou de brûlés.

-facteurs de risque **liés à l'hospitalisation** : architecture des locaux, proximité d'un patient colonisé ou infecté à SARM (19, 41).

-facteurs de risque **liés au traitement** : des antécédents de traitement antibiotique à large spectre, multiple ou de longue durée, la prise de fluoroquinolones (53), la présence d'un cathéter intravasculaire ou d'une sonde urinaire.

Les facteurs de risque d'infection sont :

-une colonisation ou une infection préalable par le SARM (21)

-le sexe masculin, une hospitalisation liée à un traumatisme

-une immunodépression, une intervention chirurgicale et des procédures invasives.

L'âge supérieur à 75 ans et le sexe masculin sont des facteurs de risque de bactériémie et de méningite à SARM (22).

Il faut signaler que **l'absence de dépistage** est un facteur de dissémination lors du séjour hospitalier, les patients porteurs inconnus constituant des réservoirs méconnus pour lesquels aucune précaution n'est prise.

#### 5) Impact socio-économique (40)

Les infections à SARM représentent un des **problèmes majeurs actuels de santé publique** :

- ❖ Elles sont **fréquentes** : elles sont à l'origine de 8% des infections nosocomiales en France.
- ❖ Elles sont **graves** : 2500 à 4000 bactériémies à SARM sont traitées dans les hôpitaux par an et la mortalité liée aux seules bactériémies à SARM serait de 1500 à 2000 cas.
- ❖ Elles sont **coûteuses** : le surcoût des infections à SARM par rapport aux infections à SARM a été évalué par Wakefield et coll. (80, 75) : l'allongement de la durée de séjour est de 71%, le coût des examens augmente de 33% et celui des antibiotiques de 43%. Le coût des infections à SARM est bien plus élevé que celui de leur prévention (81).

## **6) Les SARM communautaires : deux phénomènes bien différents?**

Des études montrent que la prévalence des souches de SARM commence à augmenter en dehors des hôpitaux (26, 31).

### 6.1) Diffusion communautaire des SARM hospitaliers

Il s'agit en général de SARM hospitaliers débordant sur la ville car les infections surviennent dans la plupart des cas après un antécédent d'hospitalisation à l'occasion duquel le germe a pu être contracté (33). Dans une étude, certaines maladies associées (diabète, insuffisance rénale chronique, cancer et SIDA) étaient aussi considérées comme des facteurs de risque (32).

Ceci peut s'expliquer par le raccourcissement de la durée d'hospitalisation, les soins à domicile et l'absence de suivi des patients colonisés ou infectés.

### 6.2) Emergence d'un nouveau type de SARM

Aux Etats-Unis, des infections communautaires à SARM ont été décrites chez des patients n'ayant aucun facteur de risque connu et ont entraîné le décès de quatre enfants (atteints de sepsis sévère, pneumonie ou arthrite de hanche). Ces souches de SARM paraissent être différentes de celles rencontrées en milieu hospitalier (28).

Il s'agirait de l'émergence d'un nouveau type de SARM, beaucoup plus sensible aux antibiotiques (57, 58, 28), pathogène souvent virulent qui peut produire la toxine de Pantone et Valentine (avec des tableaux cliniques de pneumopathies nécrosantes), atteignant des patients n'ayant pas les facteurs de risque habituels. On en a répertorié 14 souches en France (55) et 117 dans le monde (56).

## **B) POLITIQUE NATIONALE DE LUTTE CONTRE LES BMR (24, 25)**

### **1) Structures de surveillance**

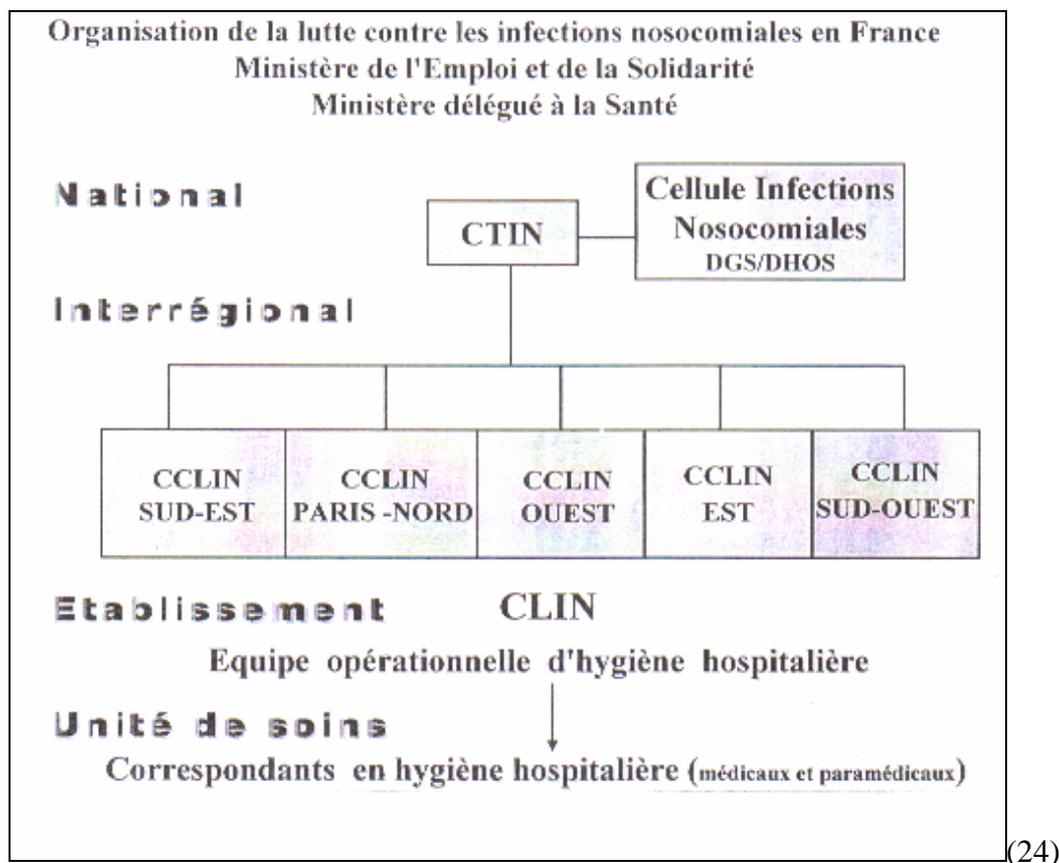
Depuis 1988, le Comité de Lutte contre des Infections Nosocomiales (CLIN) est la structure de pilotage au plan local de la lutte contre les infections nosocomiales. Il est institué au sein de chaque établissement de santé public et privé depuis 1999.

Pour la réalisation de ses missions, le CLIN est assisté d'une équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière et de correspondants d'hygiène au sein de chaque service ou secteur d'activité.

En ce qui concerne la surveillance des infections nosocomiales, une structure de coordination est apparue en 2001, le RAISIN (Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales).

Ce réseau travaille en collaboration avec l'Institut de Veille Sanitaire (InVS, Département maladies transmissibles), le CTIN (Comité Technique national des

Infections Nosocomiales) et les CCLIN (les cinq Centres interrégionaux de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales).



## 2) Programme du CTIN

Entre 1995 et 2000, le CTIN identifie dans ses priorités des actions de **prévention de la diffusion des bactéries multirésistantes (BMR)** et une **surveillance de l'évolution de la fréquence des BMR**.

Effectivement, la lutte contre les BMR en France est devenue une **priorité nationale** justifiée par une situation épidémiologique très défavorable.

La politique nationale de lutte repose sur la prévention de la diffusion des BMR par transmission croisée et la réduction de la pression de sélection exercée par les antibiotiques. Les mesures mises en place font partie des indicateurs d'activité et de qualité, et des référentiels d'accréditation des établissements de santé.

**Le SARM fait partie des BMR prioritaires** en raison de son potentiel pathogène élevé, sa diffusion clonale et la crainte d'une diffusion dans la communauté. Depuis la conférence de presse de janvier 2004, à la demande du ministre de la santé, les taux d'incidence de SARM pour 1000 journées d'hospitalisation doivent être fournis par chaque établissement de santé.

### 3) Les stratégies et les moyens de la lutte

Elle repose sur :

-**l'identification** des patients porteurs de BMR grâce à la détection des BMR au laboratoire, la notification par le laboratoire, la signalisation des patients porteurs de BMR et également la mise en place d'un système d'information afin d'identifier les patients porteurs de BMR lors d'hospitalisations ultérieures.

-**les précautions d'isolement** à la fois géographique et technique : chambre seule, lavage antiseptique, port de gants à usage unique et de surblouse voire de masque (pour les soins aux patients fortement disséminateurs), de matériel à usage unique, nettoyage et désinfection adaptés.

### C) EPIDEMIOLOGIE DU SARM AU CHU DE NANTES EN 2002

L'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière du CHU de Nantes réalise une surveillance prospective des isollements de SARM depuis 1993, basée sur le protocole de surveillance des BMR du RAISIN (63) :

- ❖ Ses objectifs sont de suivre l'incidence des BMR, de connaître les précautions prises dans la prévention de leur diffusion, de réduire l'incidence des infections nosocomiales en évitant la transmission croisée et de faire baisser les taux de résistance des bactéries hospitalières aux antibiotiques.
- ❖ Seuls les prélèvements à visée diagnostique sont analysés : les prélèvements de pus superficiel et profond, les ECBU, les hémocultures, les prélèvements pulmonaires, les cultures de cathéter et les prélèvements vaginaux

Les prélèvements à visée de dépistage ne sont pas analysés ni les doublons épidémiologiques. Les méthodes de détection de résistances sont conformes aux recommandations de la Société Française de Microbiologie.

Voici les données au CHU de Nantes en 2002 :

	Nb d'entrées	Nb de journées	Nb de SARM
CHU	80965	842752	412
Moyenne du court séjour	74082	437260	313
Soins de suite et rééducation	2545	112199	77
Soins de longue durée	249	189622	20
Psychiatrie	4089	103671	2

### 1) Résistance à la méticilline au sein de l'espèce *S. aureus*

Parmi le nombre total de patients hospitalisés, 412 ont eu un prélèvement à SARM. La résistance à la méticilline au sein de l'espèce dans notre hôpital en 2002 était de 28,7%, et on peut la considérer stable par rapport à l'année 2001 où elle était de 27,5%.

### 2) Incidence des patients infectés à SARM selon le type de séjour ou Ti SARM

Type de séjour	Incidence du SARM pour 100 admissions	Incidence du SARM pour 1000 journées d'hospitalisation
Quel que soit le type de séjour	0,506	0,48
Court séjour	0,42	0,71
Soins de suite et réadaptation (SSR)	3	0,68
Long séjour	8	0,106

L'incidence pour 100 admissions est élevée en SSR et en long séjour mais prévisible vu le faible nombre d'admissions par rapport au court séjour.

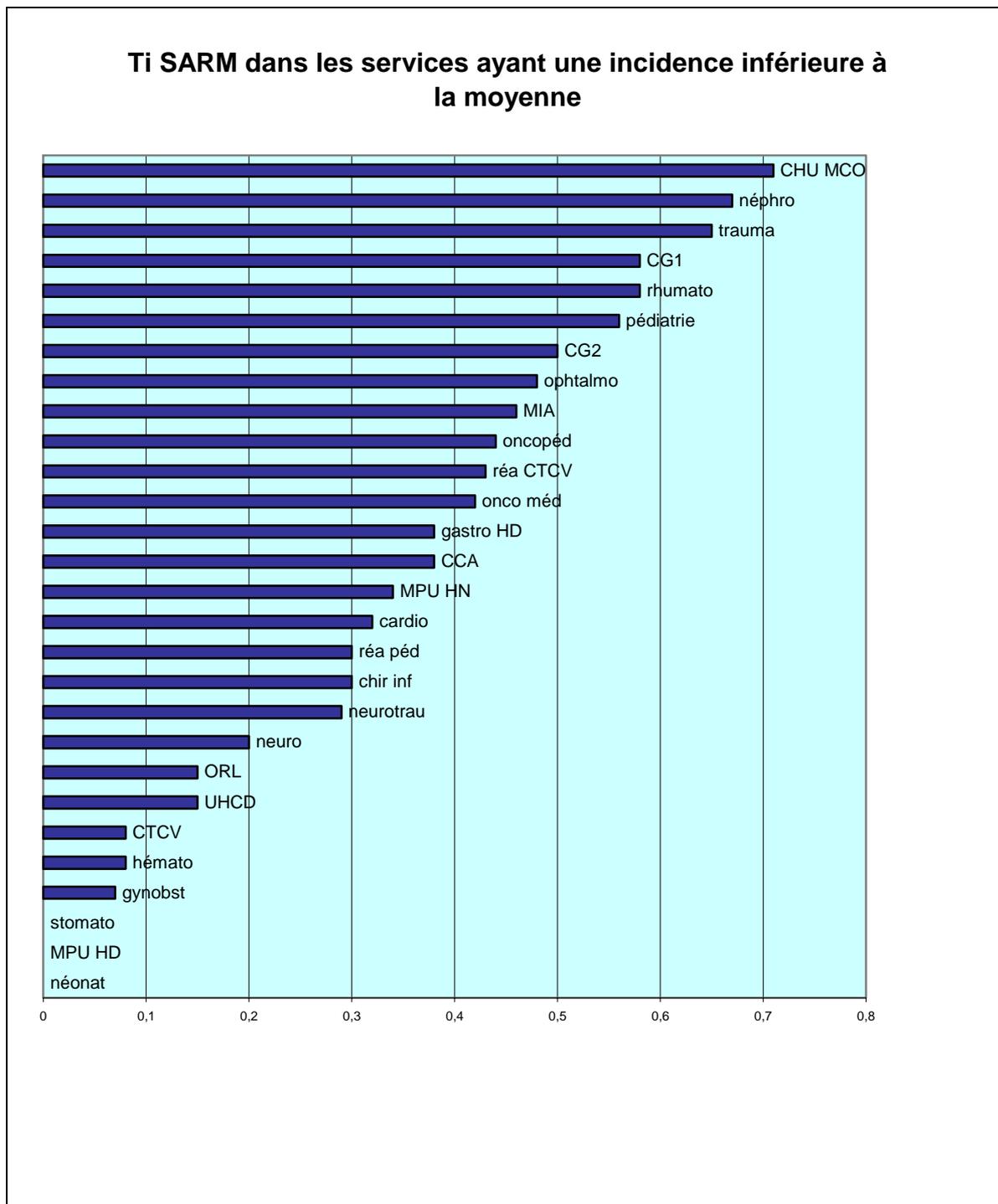
L'incidence pour 1000 journées d'hospitalisation est élevée en court séjour, ce qui s'explique par la grande rotation des patients et la durée moyenne de séjour la plus faible, cette incidence sera abrégée CHU MCO (moyenne du court séjour). Le taux très faible en long séjour qui s'explique par une longue durée d'hospitalisation entraînant une incidence beaucoup plus faible pour 1000 journées.

### 3) Incidence du SARM en court séjour

L'organisation des services au CHU de Nantes en pôles d'activité permet de mettre en évidence une incidence du SARM très variable, que nous allons essayer d'interpréter. Nous allons étudier les services qui ont un Ti SARM inférieur ou supérieur à la CHU MCO.

### 3.1) Ti SARM inférieur à la moyenne du court séjour

Plus de la moitié des services de court séjour (26 sur 40) ont eu une incidence inférieure à l'incidence moyenne.

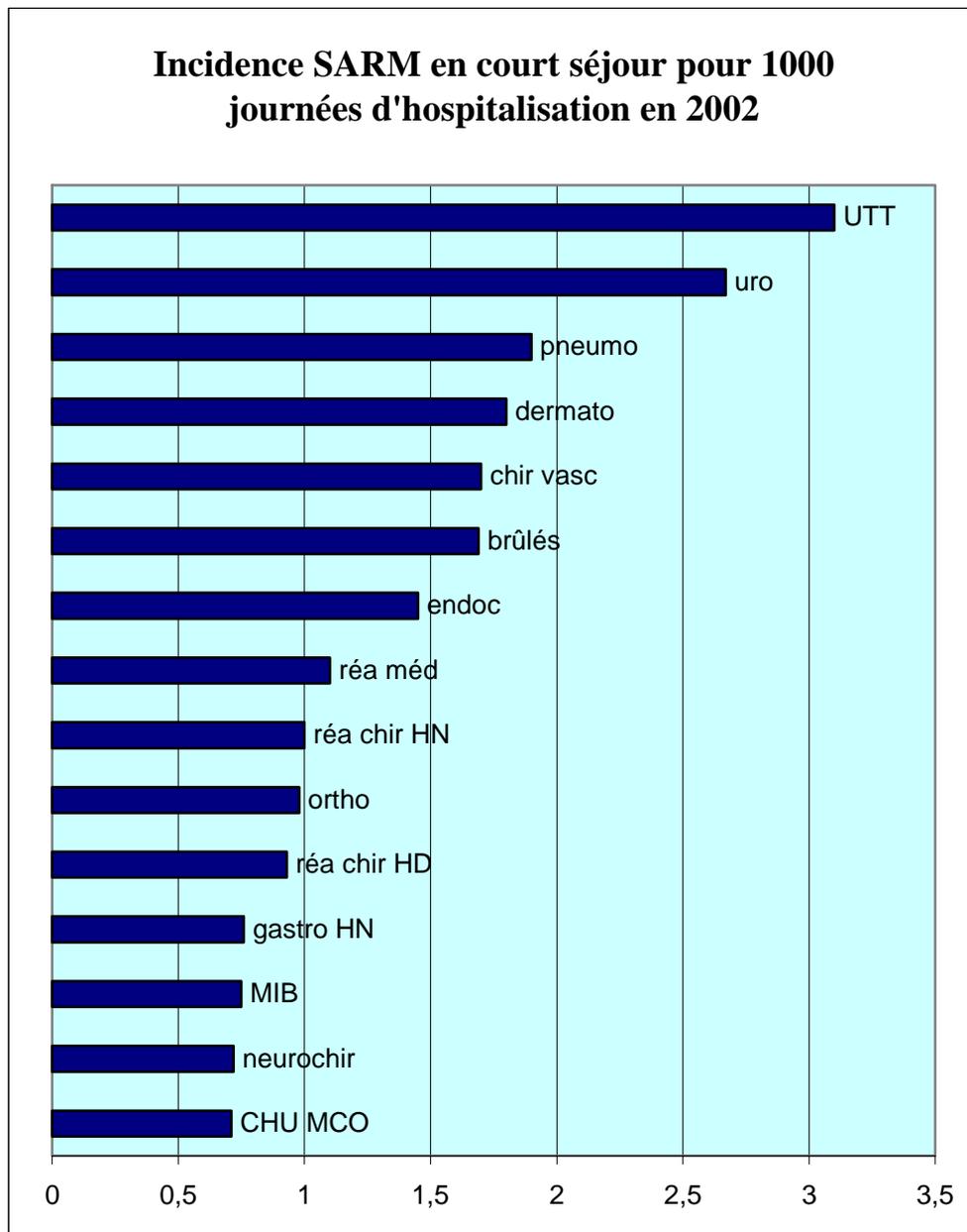


Les services ayant eu un Ti SARM inférieur à la moyenne du CHU sont :

- ceux du pôle tête et cou : la stomatologie par exemple n'a eu aucun prélèvement positif à SARM
- ceux du pôle mère-enfant, ce qui peut s'expliquer par le fait que ces patients n'ont en général pas les facteurs de risque d'acquisition du SARM
- ceux du pôle digestif excepté le service de gastro-entérologie de l'hôpital Nord qui comporte essentiellement l'unité d'hépatologie, ce qui peut s'expliquer par la prédominance d'autres germes pathogènes tels que les entérobactéries
- ceux du pôle cancérologie qui souvent sont plutôt touchés par les entérobactéries
- ceux du pôle ostéo-articulaire c'est-à-dire la rhumatologie et la traumatologie excepté l'orthopédie
- ceux du pôle neurosciences c'est-à-dire la neurologie et la neurotraumatologie excepté la neurochirurgie (la neurotraumatologie est séparée géographiquement des deux autres services)
- le service de néphrologie est proche de la moyenne et l'on sait que les dialysés sont à risque d'acquisition de SARM.
- dans le pôle thorax et cardio-vasculaire, les services de cardiologie et chirurgie cardiaque sont un faible réservoir de SARM, contrairement à la pneumologie dont les patients ont plus souvent des pathologies chroniques infectieuses (surinfections broncho-pulmonaires sur bronchite chronique obstructive, dilatation des bronches, mucoviscidose...), à la chirurgie vasculaire où les patients ont des plaies et à l'unité de transplantation thoracique (UTT).
- dans le pôle urgence, les unités d'hospitalisation de courte durée (UHCD) et de médecine polyvalente-urgence (MPU) sont un faible réservoir alors qu'un grand nombre de patients ont eu un prélèvement positif à l'accueil médecine.

### 3.2) Ti SARM supérieur à la moyenne du court séjour

Le nombre de services ayant une incidence de SARM supérieure à la CHU MCO est de 14 sur 40.



Depuis plusieurs années, ce sont les mêmes services qui présentent la plus forte incidence.

Dans le pôle thorax et cardio-vasculaire, on retrouve la pneumologie et l'unité de transplantation thoracique qui suivent un grand nombre de patients atteints de mucoviscidose et par conséquent souvent colonisés ou infectés à SARM.

On retrouve les services qui prennent en charge des patients ayant des plaies chroniques, c'est-à-dire la dermatologie, la chirurgie vasculaire, les brûlés, l'endocrinologie et la médecine interne B (où sont souvent transférés des patients de dermatologie et d'endocrinologie). Cela peut s'expliquer par le fait qu'une plaie chronique soit un facteur de risque d'acquisition de SARM.

L'urologie est le seul service représentant du pôle néphrologie-urologie-transplantation. Ce service avait été confronté à une épidémie de SARM en été 2000 et des mesures de prévention de dissémination avaient été prises à cette époque. Le service reste cependant dans le peloton de tête avec le deuxième Ti SARM le plus élevé.

Trois des cinq services de réanimation du CHU ont une incidence plus forte que la moyenne du CHU et l'on sait qu'un séjour en unité de soins intensifs est un facteur de risque de portage de SARM.

Les derniers services particulièrement atteints sont l'orthopédie, la gastro-entérologie de l'hôpital Nord et la neurochirurgie alors que les autres services du même pôle ont une faible incidence. Il s'agit donc d'une particularité locale qu'il faudrait étudier.

## D) ENQUETE D'INCIDENCE DU SARM DANS LA REGION DES PAYS DE LA LOIRE

Une enquête sur les SARM a été réalisée en 2002 par l'APLEIN (Association des Pays de la Loire pour l'Eviction des Infections Nosocomiales), qui est le relais régional du CCLIN Ouest. Deux enquêtes avaient été réalisées auparavant, en 1995 et en 1998.

Son objectif était :

- ❖ d'obtenir une évaluation de l'incidence de l'isolement du SARM dans la région des Pays de la Loire.
- ❖ d'en décrire la répartition géographique à partir de données rétrospectives.
- ❖ d'étudier les phénotypes de résistance à six familles d'antibiotiques qui étaient les aminosides, les fluoroquinolones, les macrolides, la rifampicine, la fosfomycine et l'acide fusidique.

Concernant les macrolides, les phénotypes rendus étaient les suivants : sensible à tout, résistant à l'érythromycine, résistant à l'érythromycine et à la lincomycine, résistant à l'érythromycine, à la lincomycine et à la pristinamycine, résistant à la lincomycine et/ou à la pristinamycine.

Parmi les 136 établissements de santé de la région des Pays de la Loire, 55 (soit 40,4%) ont donné les résultats demandés, c'est-à-dire le nombre de SARM isolés en 2002 (doublons exclus) et 42 ont pu donner les profils de résistance de ces souches.

En 2002, le TI SARM moyen des patients infectés et/ou colonisés pour 1000 journées d'hospitalisation quel que soit le type de séjour était de :

-0,44 dans la région des Pays de la Loire

-0,53 dans le département de la Loire-Atlantique

**-0,56 à Nantes** (les établissements nantais ayant participé à l'étude étant l'unité de long séjour de Bouguenais, le CHU de Nantes et l'hôpital local de Vertou).

Les résultats de cette étude vont nous permettre d'introduire nos travaux personnels.



## TRAVAUX PERSONNELS

### ETUDE DESCRIPTIVE DES INFECTIONS A SARM DE PHENOTYPE LSA AU CHU DE NANTES

#### 1) Préalables à l'étude

Les données de l'étude de l'APLEIN montre que dans la région des Pays de la Loire, le taux de résistance à la pristinamycine parmi l'ensemble des SARM était de 2,8% en 1995, de 8,4% en 1998 et de 19% en 2002.

La résistance à la pristinamycine est élevée dans notre région en comparaison aux données de l'inter-région Ouest (surveillance du CCLIN Ouest) qui montre un taux de résistance à la pristinamycine de 8,5% pour la même année (2002).

Parmi l'ensemble des SARM détectés en 2002, 12% avaient le phénotype LSA ou SA en Loire-Atlantique, alors que seulement 7% l'avaient dans l'ensemble de la région.

Phénotype	Département 44	Département 49	Département 53	Département 72	Département 85	Total Pays de la Loire
S	138 (22,6%)	78 (22,5%)	30 (15%)	80 (34,9%)	89 (35,6%)	415 (25%)
MLS <sub>B</sub> réductible	40 (6,5%)	24 (6,9%)	1 (0,5%)	14 (6%)	13 (5,2%)	92 (6%)
MLS <sub>B</sub> constitutif	261 (43%)	177 (51%)	152 (75,6%)	118 (51,5%)	108 (43,2%)	816 (50%)
MLS <sub>B</sub> +S <sub>A</sub>	96 (15,8%)	61 (17,6%)	11 (5,5%)	9 (3,9%)	25 (10%)	202 (12%)
LS <sub>A</sub> et S <sub>A</sub>	73 (12%)	6 (1,7%)	7 (3,5%)	8 (3,5%)	15 (6%)	109 (7%)

phénotypes de résistance aux macrolides des SARM isolés dans la région en 2002

Même si cette étude est limitée parce que tous les types de prélèvements ont été inclus (y compris à visée de dépistage) et parce qu'il y a eu peu de consignes quant à la vérification du phénotype de résistance LSA (tous les laboratoires ne testent pas la sensibilité au composé A de la pristinamycine qui contribue au diagnostic de l'antibiotype LSA), on constate que :

-la **résistance à la pristinamycine est en augmentation** dans notre région :

	APLEIN 1995	APLEIN 1998	APLEIN 2002		CCLIN OUEST 2002
Gentamicine	67,8 %	37,3 %	7 %	☺	10,9 %
Quinolones	96,5 %	95,2%	95 %	☺	93 %
Erythromycine	86,3 %	84 %	68 %	☺	69,2 %
Pristinamycine	2,8 %	8,4 %	19 %	☹	8,5 %
Rifampicine	34 %	22,7 %	8 %	☺	8,5 %
Fosfomycine	32 %	11 %	18 %	☺	16,1 %
Acide fusidique	4,5 %	8,6 %	9 %	☹	7,6 %

pourcentage de SARM résistant à chaque antibiotique

-le pourcentage de **SARM de phénotype LSA est anormalement élevé dans le département de la Loire-Atlantique et au CHU de Nantes**, en comparaison avec les autres départements.

## 2) Objectifs

Nous avons étudié **les patients ayant été infectés par un SARM-LSA, en utilisant ce phénotype de résistance** du staphylocoque doré **comme marqueur épidémiologique**. Il pourrait s'agir d'un bon marqueur de suivi des patients ayant eu une infection nosocomiale au CHU de Nantes puisqu'il s'agit d'un phénotype rare (<1% des SARM totaux).

Nos objectifs étaient de:

- ❖ mettre en évidence des réservoirs, voire des filières de soins plus à risque de transmettre des infections nosocomiales.
- ❖ permettre une réflexion pour une redéfinition plus dynamique des réservoirs, à une époque où les patients sont devenus beaucoup plus mobiles que dans le passé et sont beaucoup plus fréquemment transférés d'un service à l'autre, au sein d'un même hôpital ou d'un hôpital à l'autre.
- ❖ dégager une nouvelle politique de prévention et de nouveaux axes de recherche épidémiologique.

## 3) Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective des paramètres cliniques, épidémiologiques et bactériologiques des infections à SARM-LSA au CHU de Nantes en 2002 et 2003.

### 3.1) Sélection des données

L'étude concerne les patients qui ont eu un prélèvement à visée diagnostique positif à SARM-LSA de janvier 2002 à décembre 2003.

### 3.2) Etude des souches bactériennes

Parmi les souches de SARM isolées des prélèvements bactériologiques réalisés au CHU de Nantes en 2002 et en 2003, nous avons sélectionné celles qui présentaient l'antibiotype suivant, qui évoque le phénotype LSA :

- ❖ sensibilité à l'érythromycine
- ❖ résistance ou sensibilité intermédiaire à la lincomycine
- ❖ résistance ou sensibilité intermédiaire à la pristinamycine.

Pour donner le phénotype de sensibilité à la pristinamycine, qui est constituée d'un composé A et B, il est nécessaire de tester la sensibilité au

composé A, appelé également streptogramine A ou composé P2, qui est quantitativement le plus important des deux.

Si la souche de *S. aureus* est détectée comme résistante ou intermédiaire à P2 et à la lincomycine, il s'agit d'un phénotype LSA et la souche est considérée comme résistante à la lincomycine et à la pristinamycine c'est-à-dire qu'on ne peut pas utiliser ces médicaments en thérapeutique.

L'introduction de l'analyse systématique de la sensibilité à la streptogramine A s'est faite progressivement pendant l'année 2002 au CHU de Nantes mais certaines souches n'ont pas été testées en début d'année.

Nous avons réétudié la sensibilité de ces souches mises en collection en réalisant un nouvel antibiogramme sur boîte et en testant la sensibilité à l'érythromycine, à la lincomycine, à la pristinamycine et à P2.

La méthode était la suivante : nous les avons isolées sur gélose au sang. L'incubation a été effectuée en aéro-anaérobie à 37° pendant 24 heures. Nous avons utilisé la méthode de diffusion en milieu gélosé pour déterminer l'antibiogramme.

Les antibiotiques suivants ont été testés à l'aide de disques commercialisés (Sanofi Diagnostics Pasteur) avec une charge de :

-15 µg pour la pristinamycine et la lincomycine

-15 UI pour l'érythromycine

-2 UI pour la clindamycine

Pour étudier séparément la streptogramine A, nous avons imprégné des disques vierges (bioMérieux) d'une quantité de P2 égale à 15 µg.

Après 24 heures d'incubation, nous avons lu le diamètre d'inhibition autour des disques et interprété le phénotype à l'aide des critères du CA-SFM. Les diamètres critiques sont <21 mm pour la lincomycine et <14mm pour P2 selon une étude réalisée au laboratoire.



diamètre d'inhibition autour du disque de lincomycine <21mm et autour du disque de P2 <14mm : il s'agit d'un SARM de phénotype LSA

### 3.3) Recueil des données

Le recueil des données cliniques a été effectué à partir des dossiers des patients et du logiciel informatique du CHU.

Les critères d'inclusion était l'hospitalisation au CHU en 2002 et 2003 et les critères d'exclusion un antécédent de portage de SARM connu (lors des quatre années précédentes).

Voici les données du tableau de recueil :

- antécédent de SARM
- âge
- sexe
- notion d'hospitalisation antérieure ou durée de l'hospitalisation en cours supérieure à un mois
- nombre de prélèvements positifs à LSA pour chacun des patients, date et lieu des prélèvements
- type des prélèvements
- provenance
- devenir des patients à une semaine du diagnostic
- mortalité à la fin de 2003
- lieux et périodes d'hospitalisation et de consultation au CHU en 2002 et 2003
- histoire clinique

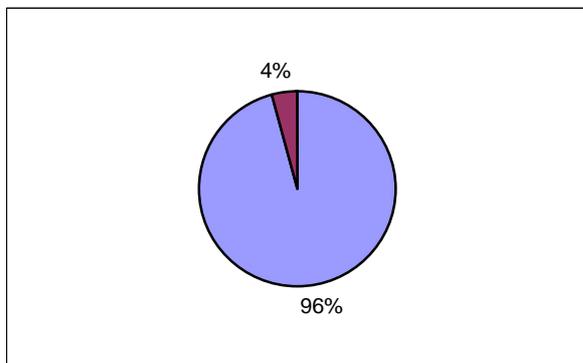
### 3.4) Analyse des données

Nous avons étudié le mois qui précédait le diagnostic du SARM-LSA. Pour information, le délai médian d'acquisition du SARM dans les hôpitaux français en 1999 avait été estimé à 13 jours par le CCLIN Paris-Nord et à 12 jours par l'AP-HP. Nous avons souhaité élargir ce délai parce que nous l'estimions un peu trop court. Ce mois représente la période probable de contamination du patient et le lieu probable d'acquisition.

## 4) Résultats

### 4.1) Profil des patients infectés à SARM-LSA

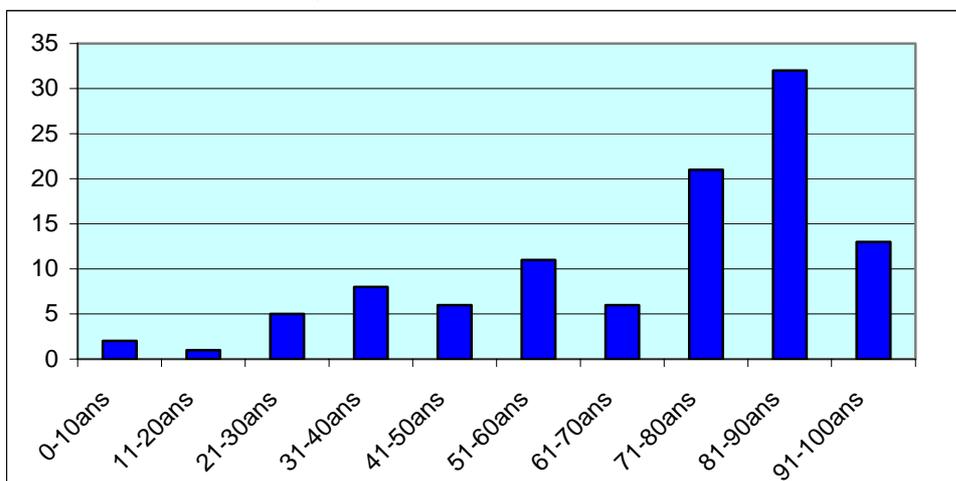
#### 4.1.1) Critère d'exclusion : antécédent de SARM déjà connu



Parmi le total des 117 patients qui ont eu un prélèvement positif à SARM LSA, cinq étaient déjà connus comme porteurs de SARM de façon récente (dans les trois années précédentes). Ces cinq patients, tous des hommes, ont été exclus de l'analyse descriptive. Cependant, ils sont utilisés dans l'analyse de la transmission croisée du SARM.

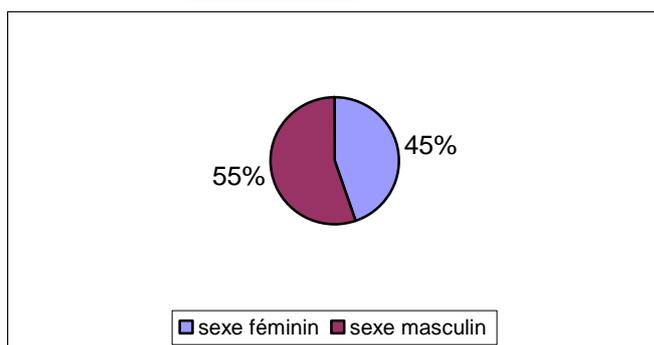
Au total, nous allons étudier **112 patients**.

#### 4.1.2) Age

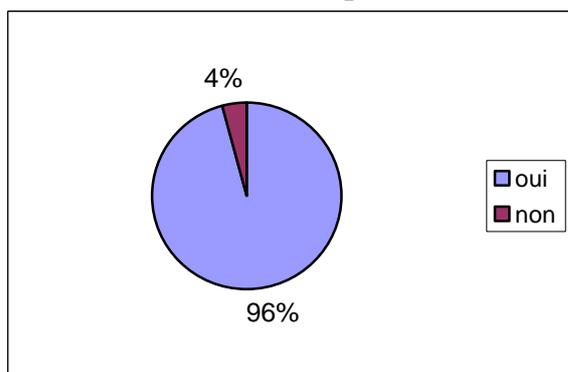


L'âge moyen de 60 ans (avec un écart-type de 25 ans) et l'âge médian de 67 ans (extrêmes allant d'un an à 100 ans).

#### 4.1.3) Sexe



#### 4.1.4) Hospitalisation antérieure



96% des patients ayant eu un prélèvement positif à LSA ont déjà été hospitalisés ou sont hospitalisés depuis plus d'un mois.

#### 4.1.5) Provenance

Le tableau clinique ci-dessous compare la provenance des patients infectés à SARM-LSA à d'autres études. Cependant, cette comparaison est limitée par le fait qu'il s'agit de données rétrospectives faites à des périodes différentes avec des méthodes d'évaluation différentes. On voit que 46% des patients proviennent du CHU, ce qui est élevé par rapport aux autres études portant sur le SARM.

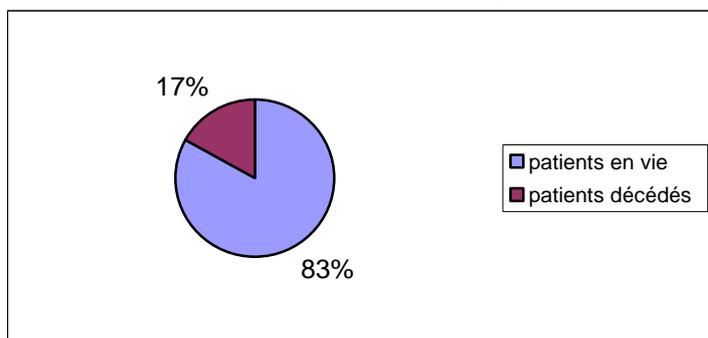
Provenance	SARM-LSA 2002-2003	SARM 2000 (sauf hôpital Nord)	SARM 1995
Domicile	50%	52,1%	28% avec un antécédent d'hospitalisation 22% sans antécédent
Autre service de l'hôpital	46%	30,1%	30%
Autre établissement de soins	4%	15,7%	19%

#### 4.1.6) Devenir

On constate que la majorité des patients restent hospitalisés dans le même service une semaine après le diagnostic.

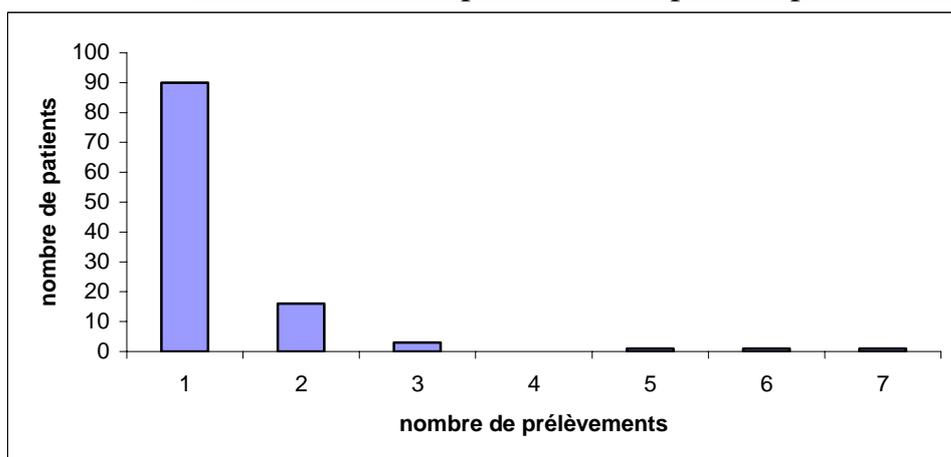
Devenir	SARM-LSA 2002-2003	SARM 2000 (sauf hôpital Nord)
Domicile	25%	27%
Transfert interne	7%	14%
Transfert extérieur	1%	8,5%
Décès	5%	4,5%
Reste dans le service	62%	47%

#### 4.1.7) Mortalité des patients LSA à la fin de 2003



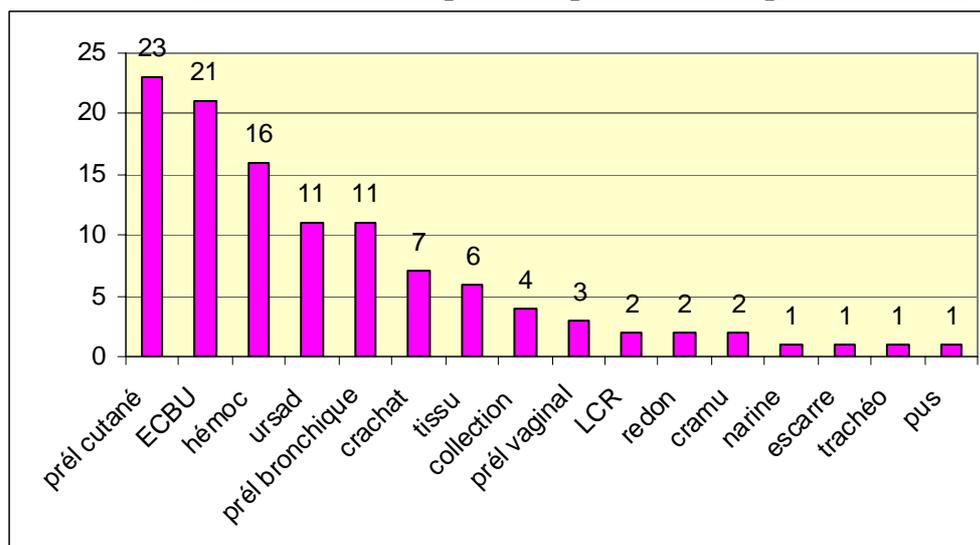
### 4.2) Analyse des prélèvements SARM-LSA

#### 4.2.1) Nombre de prélèvements positifs pour chacun des patients



20% des patients ont eu plusieurs prélèvements positifs.

#### 4.2.2) Nature du premier prélèvement positif à LSA



Si l'on s'intéresse uniquement au premier prélèvement positif à LSA, les prélèvements sont :

- ❖ des **hémocultures**, au nombre de 16 (voir quelques tableaux cliniques en annexe 19)
- ❖ deux **prélèvements de LCR**
- ❖ des **prélèvements pulmonaires** qu'on peut diviser en différentes catégories : 11 prélèvements **bronchiques protégés** et 9 **crachats** (il y a eu sept examens cyto bactériologiques de crachat classiques et deux autres réalisés chez des patients ayant une mucoviscidose ou une dilatation des bronches et abrégés « cramu »)
- ❖ les **prélèvements de pus**, qui comportent les **pus profonds**, au nombre de 13 et les **prélèvements cutanés**, au nombre de 23. Il y a eu six **infections du site opératoire** dont cinq étaient d'origine ostéo-articulaire et une seule était d'origine abdominale.
- ❖ les **prélèvements d'urines**, au nombre de 42 : elles comprennent 21 examens cyto bactériologiques des urines (ECBU) et 11 prélèvements d'urines sur sonde à demeure (abrégés « ursad »).

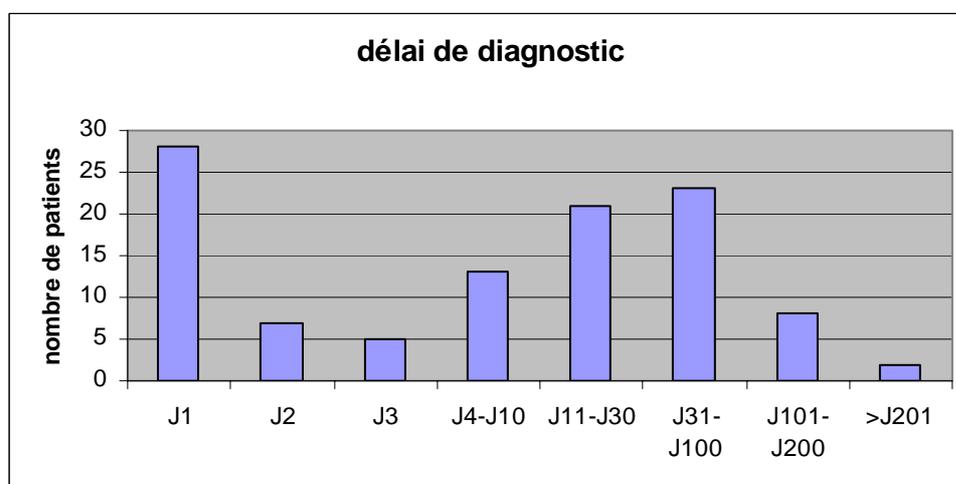
Le tableau suivant compare la répartition des prélèvements à SARM-LSA 2002-2003 avec celle des SARM tous phénotypes confondus en 2002 au CHU.

Type de prélèvement	SARM-LSA 2002-2003 (n=112)	SARM tous phénotypes 2002 (n=654)
Hémoculture	14%	11%
Prélèvements respiratoires (tous types)	19%	23%
Pus	31%	29%
Urines	28%	28%
Autres	8%	9%

#### 4.2.3) Délai de diagnostic du SARM-LSA

Nous avons étudié le délai en nombre de jours d'apparition du premier prélèvement positif à partir du premier jour de l'hospitalisation.

	délai moyen	Délai médian	extrêmes
Tous types de séjour confondus	32,7	12,5	1-303
Court séjour	19,8	7	1-265
Moyen séjour	70,7	63	1-152
Long séjour	123,1	107	7-303



On constate un pic de diagnostics à J1 (c'est le cas pour environ 24% des patients) puis un second pic de J10 à J100. Le premier pic est plutôt surprenant alors que le second est plutôt attendu.

Notre choix du mois précédent le diagnostic comme période présumée de contamination semble judicieux pour le court séjour car le délai médian est de sept jours mais pas pour les autres types de séjour où le délai médian est supérieur à un mois.

Vu le nombre important de diagnostics réalisés au premier jour, nous avons analysé plus en détail les patients ayant eu un prélèvement positif pendant les 24 premières heures de leur hospitalisation :

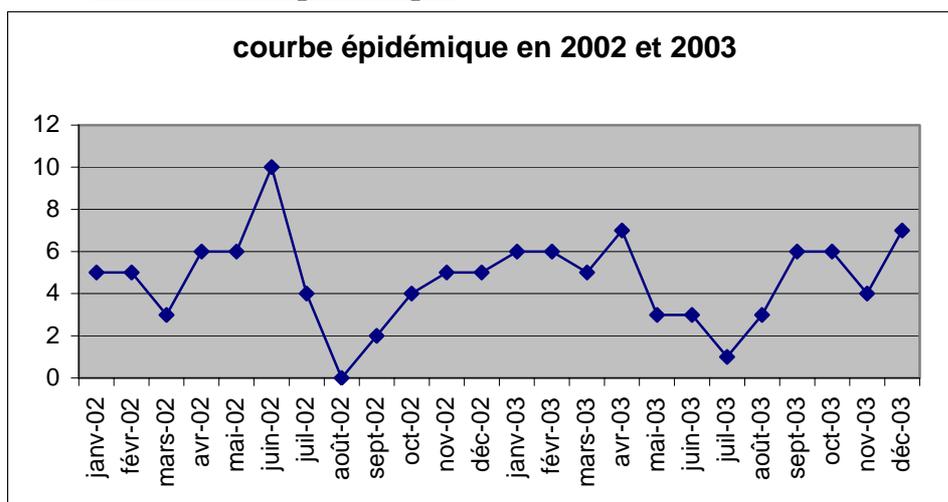
	Patients positifs en 24 heures (n=28)	Tous les patients LSA (n=112)
Age moyen	57 ans	60 ans
Sexe masculin	57%	55%
Antécédent d'hospitalisation	82%	96%
Provenance : domicile	93%	50%
DEVENIR à une semaine :		
Domicile	50%	25%
Transfert interne	25%	7%
Transfert externe	3,6%	1%
Restent dans le même service	17,6%	62%
Décès	3,6%	5%

On a l'impression que tous les patients ont les mêmes caractéristiques sauf que ceux diagnostiqués dès le premier semblent venir plus souvent du domicile et qu'ils semblent être plus souvent transférés que les autres.

Concernant les types de prélèvements, on ne trouve pas de différence statistiquement significative :

	Patients positifs en 24 heures (n=28)	Les autres patients LSA (n=84)
<b>Hémocultures</b>	<b>17,9%</b>	<b>13,1%</b>
<b>Pus (total)</b>	<b>21,4%</b>	<b>33,3%</b>
Prélèvements cutanés	10,7%	23,8%
Pus profonds	7,1%	9,5%
<b>Prélèvements broncho-pulmonaires (total)</b>	<b>18%</b>	<b>17,8%</b>
Prélèvements bronchiques	7,1%	10,7%
Crachats	10,7%	7,1%
<b>Urines</b>	<b>39,3%</b>	<b>36,9%</b>
LCR	3,6%	1,2%

### 4.3) Courbe épidémique



Il s'agit plutôt d'une endémie que d'une épidémie. Il y a eu 55 prélèvements positifs en 2002 et 57 en 2003.

On retrouve un pic de diagnostics en juin 2002 puis une diminution en pente jusqu'à l'absence de prélèvement positif en août 2002.

On remarque une période « creuse » en septembre et octobre 2002 suivie d'une élévation du nombre de diagnostics jusqu'en mai 2003 où l'on assiste à une accalmie pendant quatre mois.

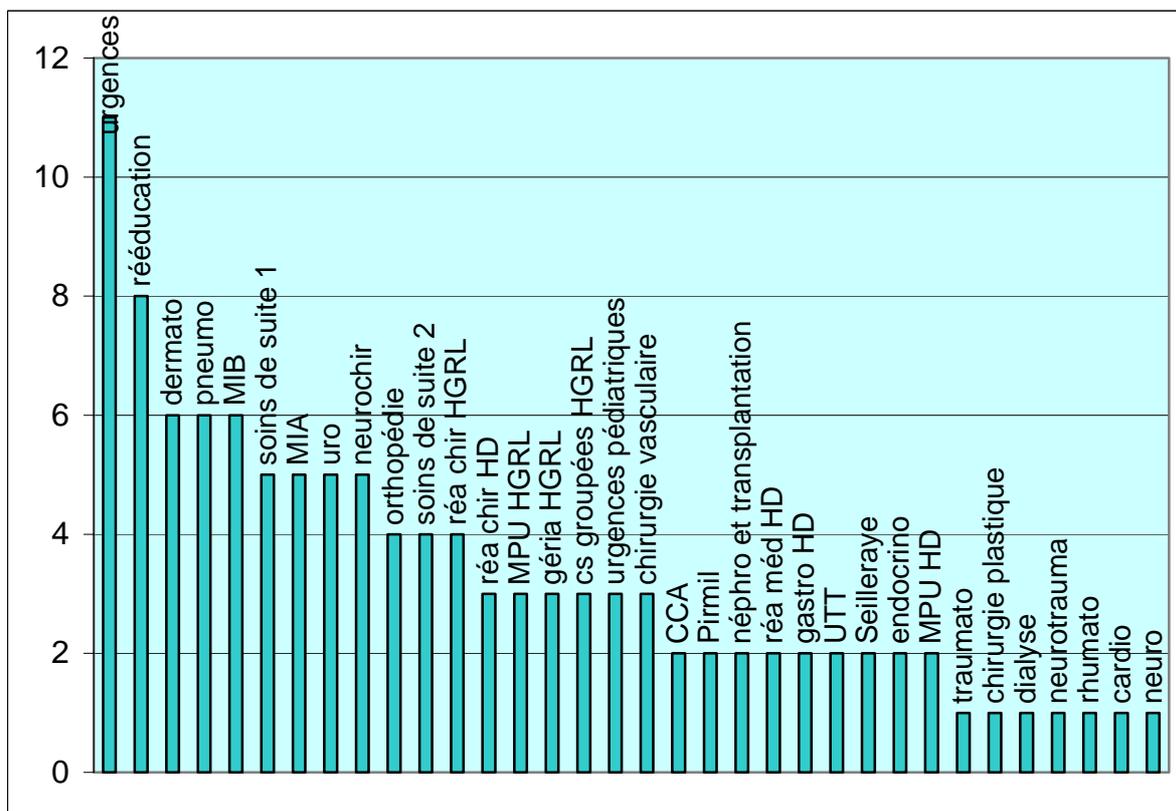
On note également une diminution nette du nombre de prélèvements positifs lors de l'été 2003.

#### 4.4) Fréquentation hospitalière au moment du diagnostic et lors du mois précédent

##### 4.4.1) Répartition des LSA par services et par pôles

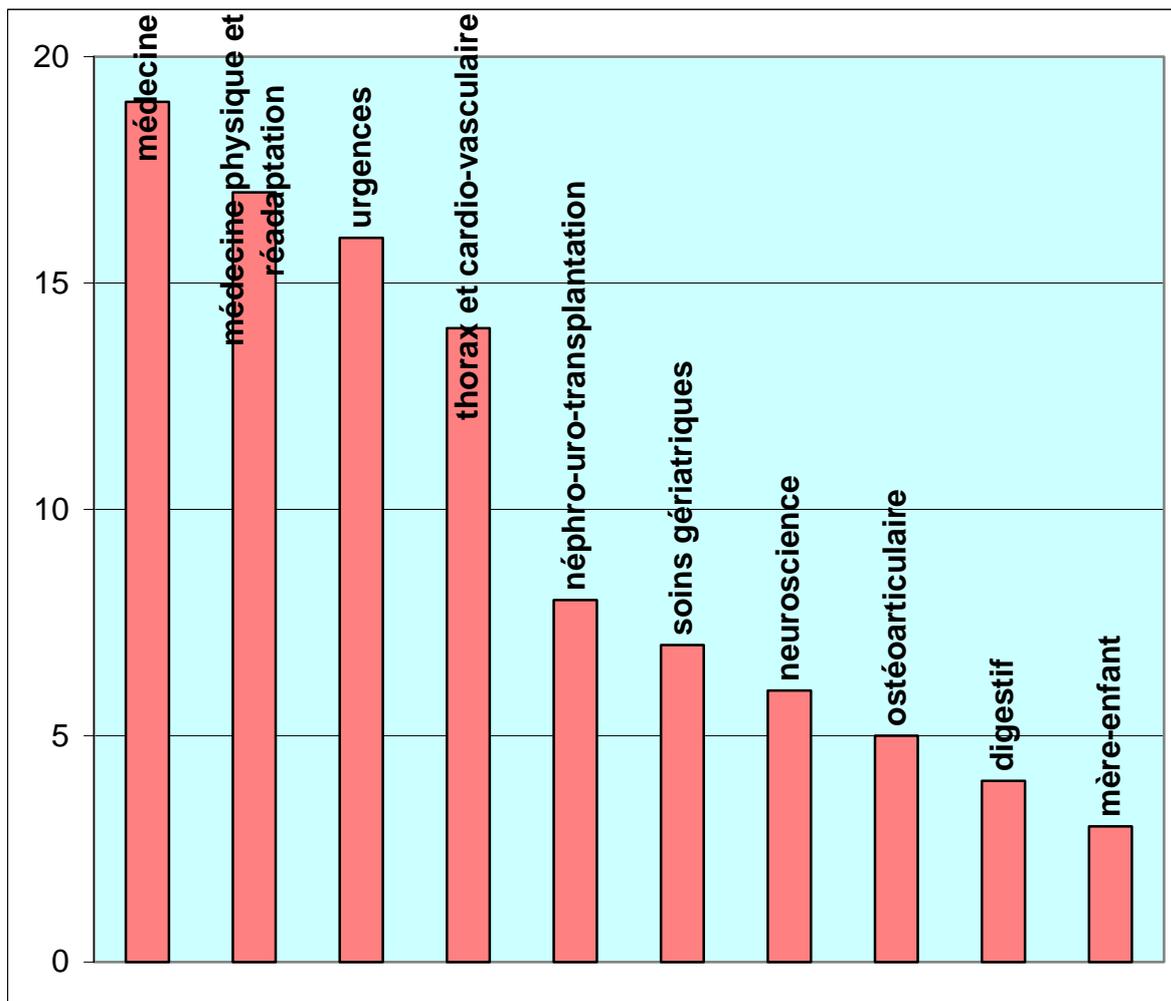
##### **Répartition des LSA par services**

Le service pris en compte est celui où le premier prélèvement positif a été réalisé.



- ❖ Le service qui a eu le plus grand nombre de prélèvements positifs à SARM LSA en 2002 et 2003 est celui des **urgences** avec un nombre total de 11. Ce service comprend les boxes des urgences (de médecine et de traumatologie) et l'unité d'hospitalisation de courte durée (UHCD) qui sont situés sur le même plateau technique.
- ❖ Le second service est la **rééducation**, située à l'hôpital Saint-Jacques, avec 8 prélèvements.
- ❖ En troisième position arrivent à égalité, avec 6 prélèvements, les services de **dermatologie**, de **médecine interne B**, de **pneumologie**.
- ❖ En quatrième position, les quatre services suivants ont chacun eu 5 prélèvements : les **soins de suite 1** hébergés dans le même bâtiment que la rééducation, la **médecine interne A**, l'**urologie** et la **neurochirurgie**.

## Répartition des LSA par pôles



La répartition des prélèvements à SARM-LSA en nombre absolu au CHU de Nantes montre une concentration importante principalement dans les pôles **médecine, médecine physique et réadaptation, urgences adultes et thorax et cardio-vasculaire**, ayant respectivement 19, 17, 16 et 14 prélèvements.

❖ **Le pôle médecine** est situé à l'HD :

Il comprend les différents services de médecine interne qui sont :

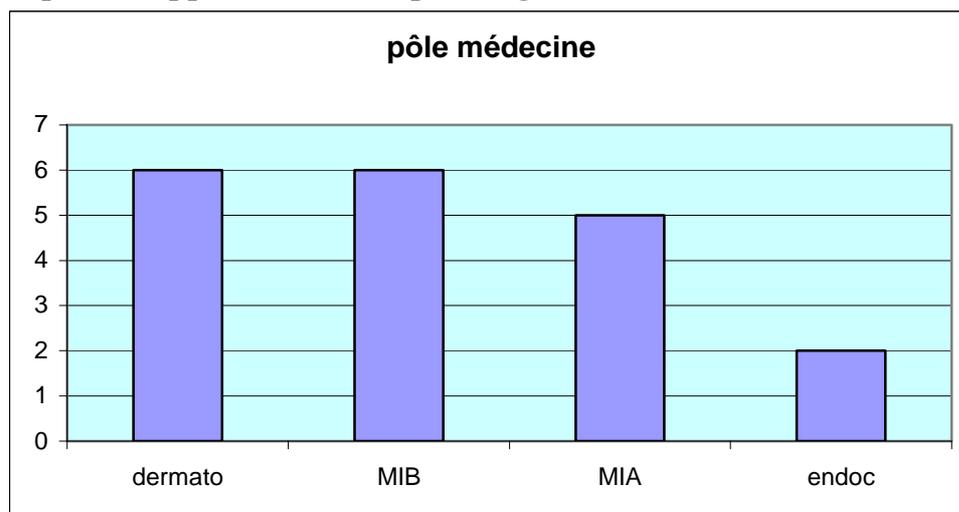
-la médecine A ou MIA comprenant trois services sur un même étage

-la médecine B ou MIB située sur toute une aile de l'hôpital

-la dermatologie (avec les consultations, les unités d'hôpital de jour, de semaine, d'hospitalisation classique et d'oncologie dermatologique)

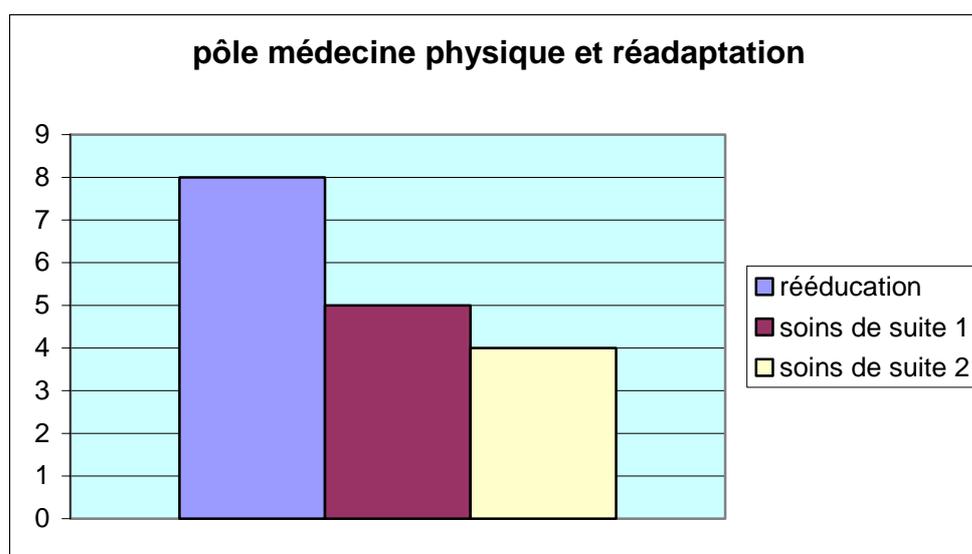
-l'endocrinologie (constituée elle aussi par les consultations, les unités d'hospitalisation de jour, de semaine et classique).

Les deux services de médecine polyvalente-urgence (MPU) ne font pas partie de ce pôle et appartiennent au pôle urgences.



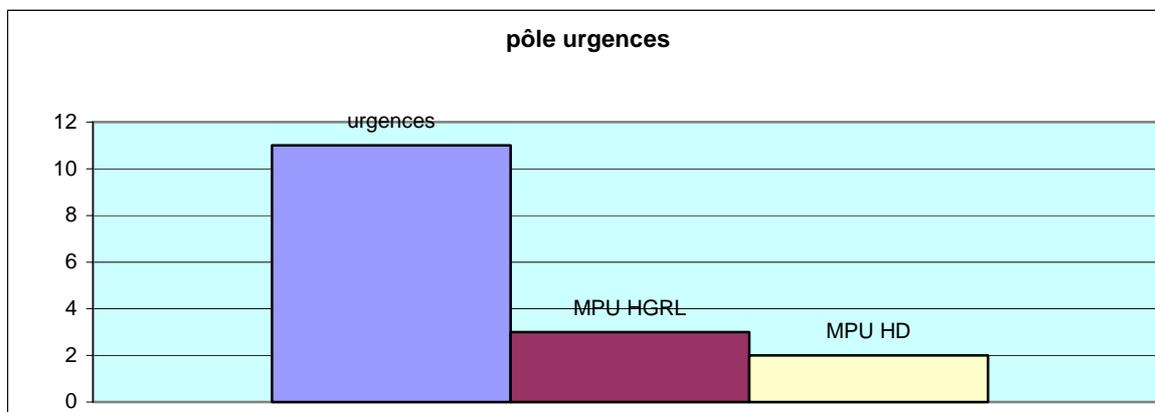
❖ **Le pôle médecine physique et réadaptation** :

Il est situé à l'hôpital Saint-Jacques : il comprend différentes unités de réadaptation fonctionnelle et de soins de suite localisées dans un même bâtiment.



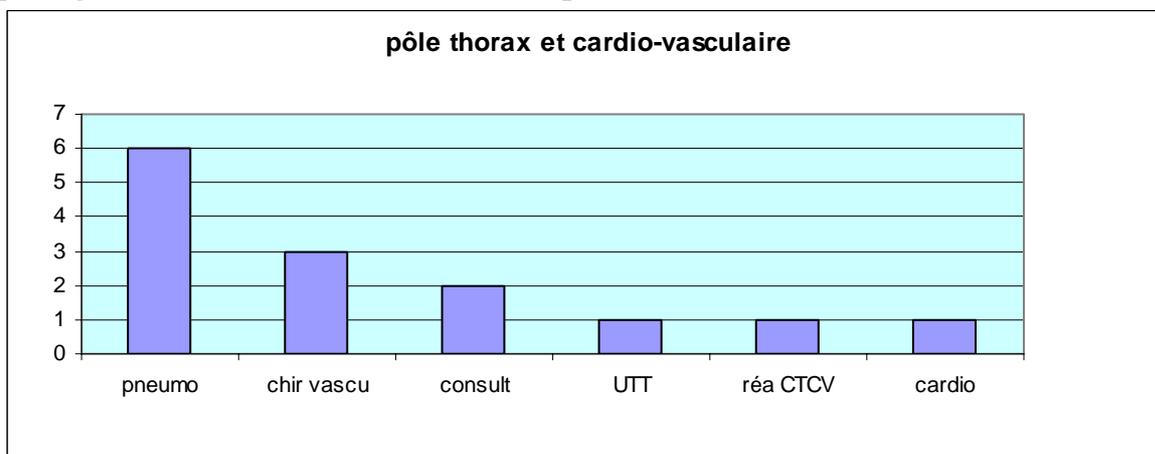
### ❖ Le pôle urgences adultes :

Il est situé principalement à l'HD : il comprend les boxes des urgences de médecine et de traumatologie, proches de l'UHCD et les deux services d'hospitalisation classique appelés MPU dont l'un est délocalisé à l'HGRL.



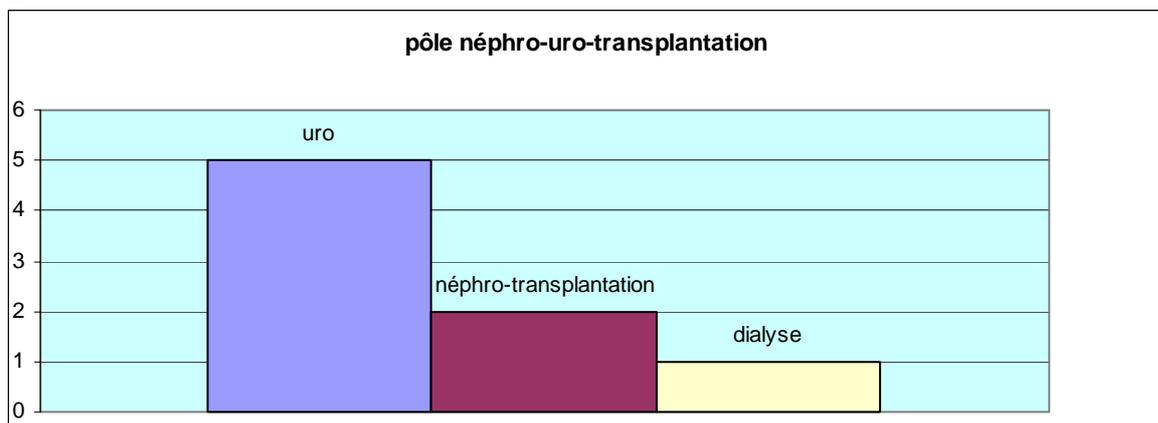
### ❖ Le pôle thorax et cardio-vasculaire :

Il regroupe la cardiologie (hospitalisation traditionnelle, de jour et unité de soins intensifs), la pneumologie (hospitalisation traditionnelle, soins intensifs et attentifs et consultations), la chirurgie vasculaire, l'UTT et la réanimation cardio-thoracique (réa CTCV). Tous ces services sont situés à l'HGRL, partagent souvent des salles de bloc opératoire et de consultation.

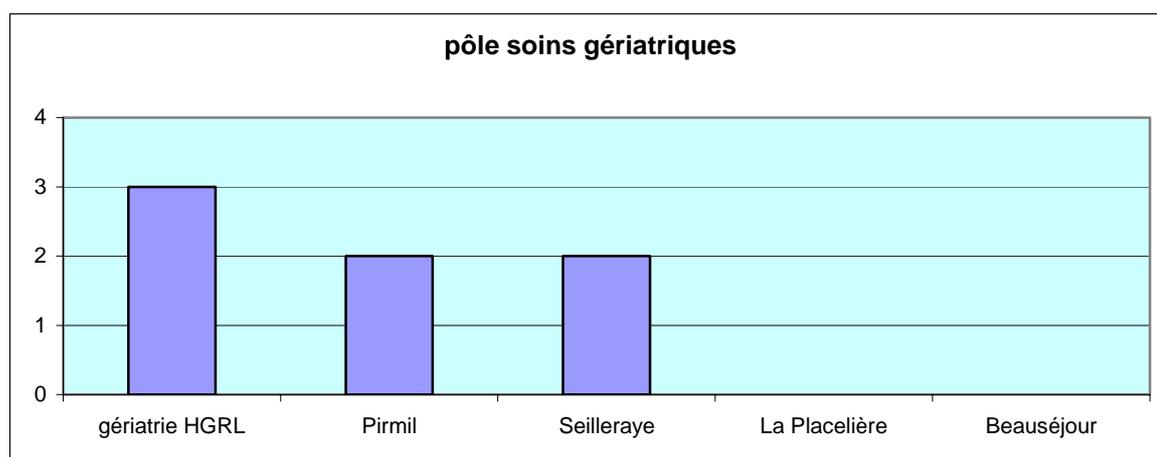


### ❖ Le pôle néphrologie-urologie-transplantation :

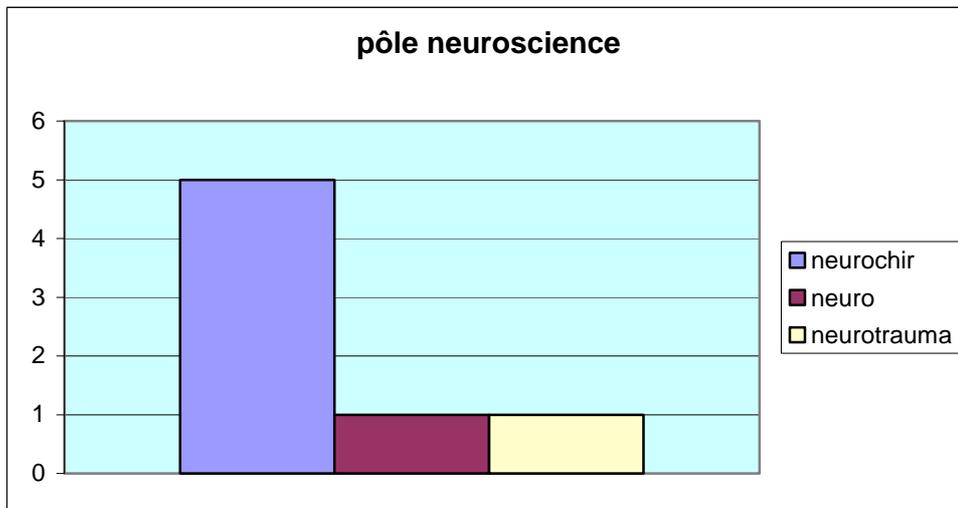
Il comporte les services de néphrologie, de dialyse, l'unité de transplantation rénale et l'urologie (comportant elle-même les services d'hospitalisation traditionnelle, d'hospitalisation de semaine et de jour, la salle d'intervention, les consultations). Ces différents services sont géographiquement proches et même s'ils ne sont pas tous dans le même bâtiment, ils sont reliés entre eux par une passerelle.



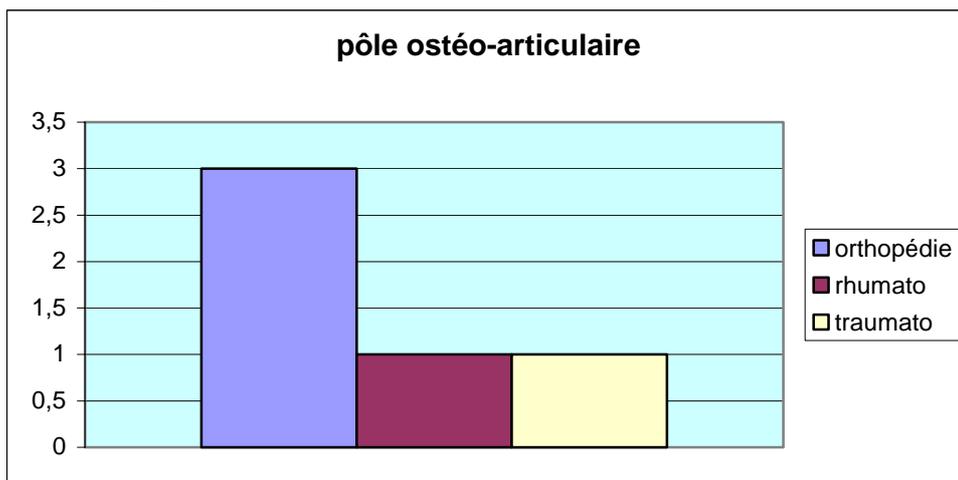
❖ **Le pôle de soins gériatriques** comporte différents sites qui sont les soins de suite gériatriques de l'HGRL jusqu'en avril 2003, date à laquelle le service a été transféré à l'hôpital Bellier, et les sites de Pirmil (qui comprend à la fois du moyen et du long séjour), de La Seilleraye (qui ne comprend que du long séjour), de La Placelière et de Beauséjour. Le site de Pirmil est localisé à l'hôpital Saint-Jacques, c'est-à-dire le même site mais pas le même bâtiment que la rééducation. Les trois derniers sites sont excentrés de Nantes mais les prélèvements bactériologiques sont techniqués au laboratoire du CHU de Nantes.



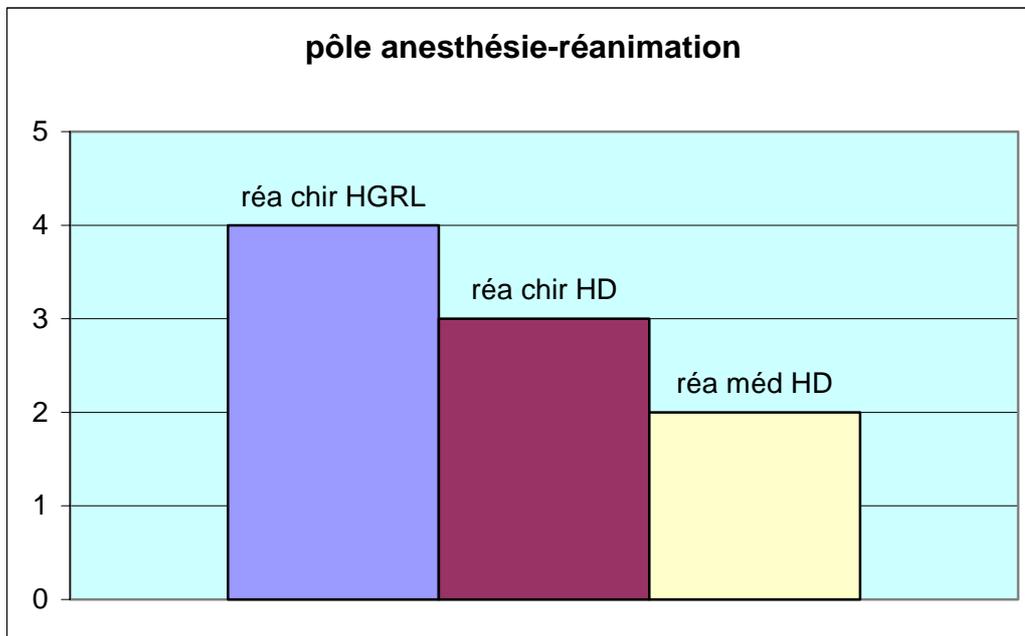
❖ Le **pôle neurosciences** regroupe la neurochirurgie et la neurologie qui sont situés à l'HGRL et la neurotraumatologie qui est située à l'HD. La grande majorité des prélèvements a été réalisée en neurochirurgie.



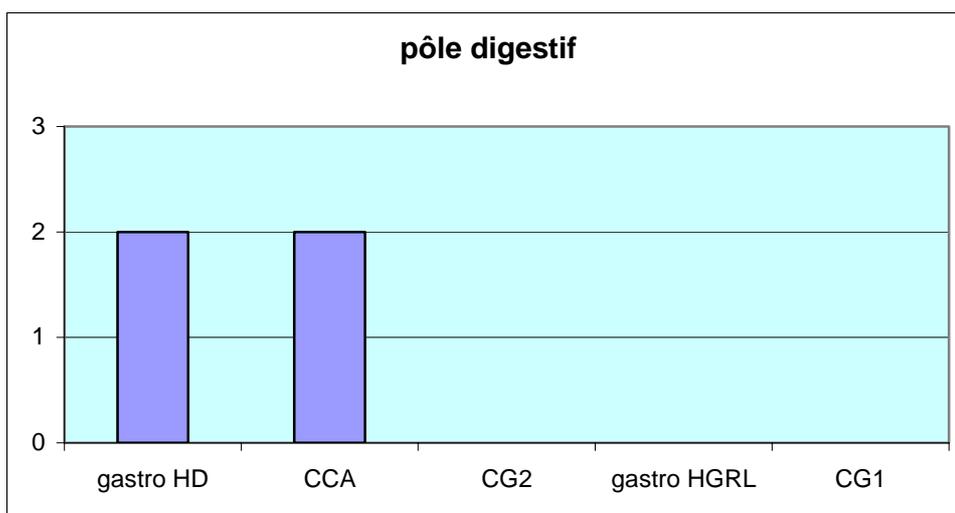
❖ Le **pôle ostéo-articulaire** regroupe l'orthopédie, la traumatologie et la rhumatologie et est situé à l'HD.



- ❖ Le **pôle anesthésie-réanimation** comprend les services de réanimation chirurgicale et médicale de l'HD, ayant eu chacun respectivement trois et deux prélèvements. La réanimation chirurgicale de l'HGRL est celle qui a eu le plus de prélèvements positifs avec un nombre total de quatre. Cette réanimation comprend une unité de soins intensifs de neurochirurgie.



- ❖ Le **pôle digestif** comprend la gastro-entérologie de l'HD (où sont situés les soins intensifs prenant notamment en charge les hémorragies digestives) et la gastro-entérologie de l'HGRL (plus particulièrement axée sur l'hépatologie), la clinique chirurgicale A (CCA) et la chirurgie générale 2 (CG2) situés à l'HD et la chirurgie générale 1 (CG1) à l'HGRL. Les deux seuls services ayant eu chacun deux prélèvements positifs sont la gastro-entérologie de l'HD et la CCA.



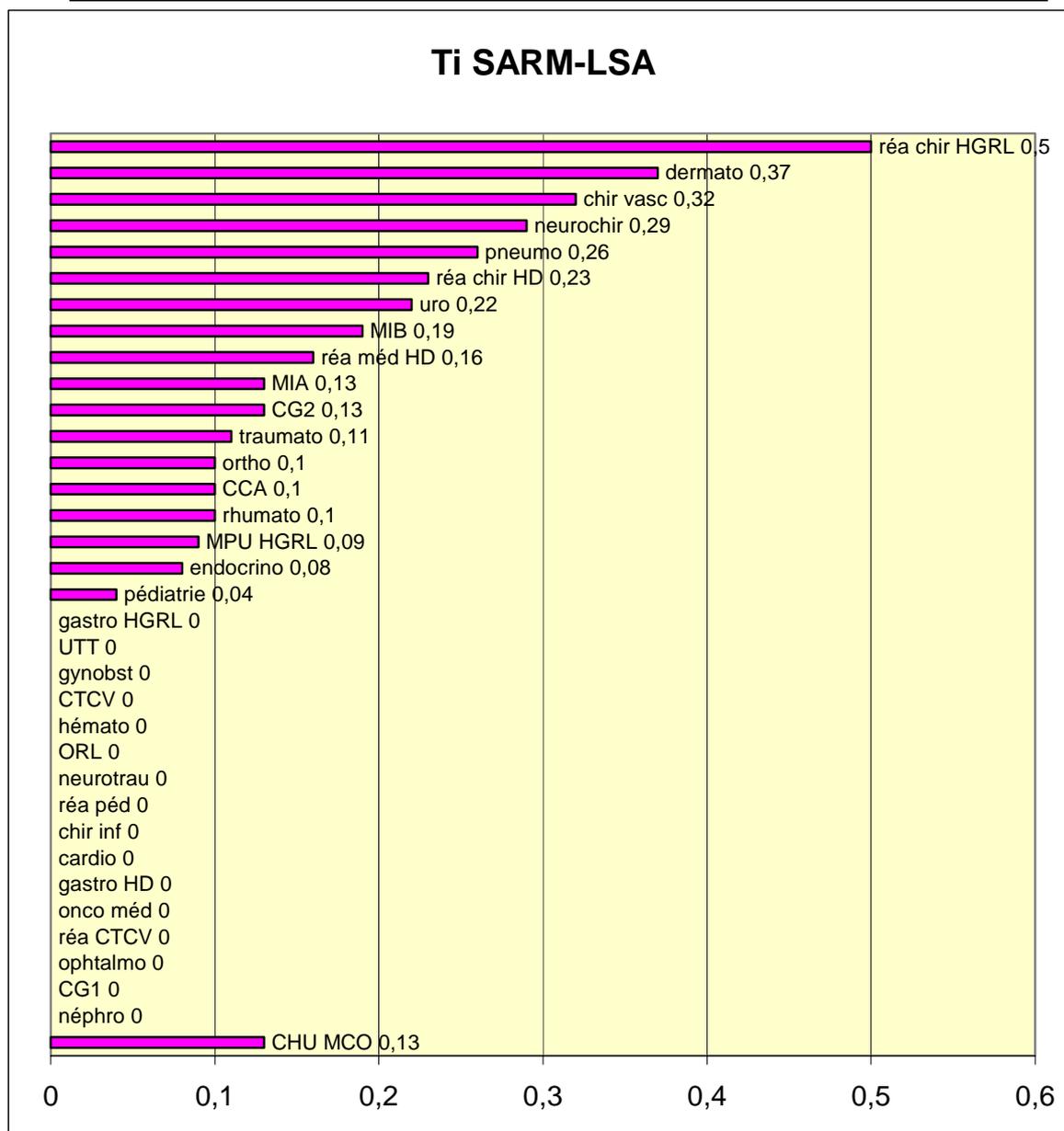
- ❖ Le **pôle pédiatrie** comprend les urgences pédiatriques, la chirurgie infantile, les services de médecine, la réanimation et la néo-natologie. Les trois

prélèvements positifs ont tous été réalisés dans le service d'urgences pédiatriques.

#### 4.4.2).Taux d'incidence des patients infectés à SARM LSA

On calcule l'incidence des patients infectés à SARM-LSA par rapport à 1000 journées d'hospitalisation en court séjour, abrégé **Ti SARM-LSA**. Ces calculs sont faits pour l'année 2002.

Ti SARM moyen court séjour	Ti SARM-LSA moyen court séjour
0,71	0,13



❖ Il n'y a pas de parallèle entre le Ti SARM et le Ti SARM-LSA.

Par exemple, l'UTT qui est le service ayant eu le Ti SARM le plus élevé en 2002 est curieusement indemne de LSA en 2002.

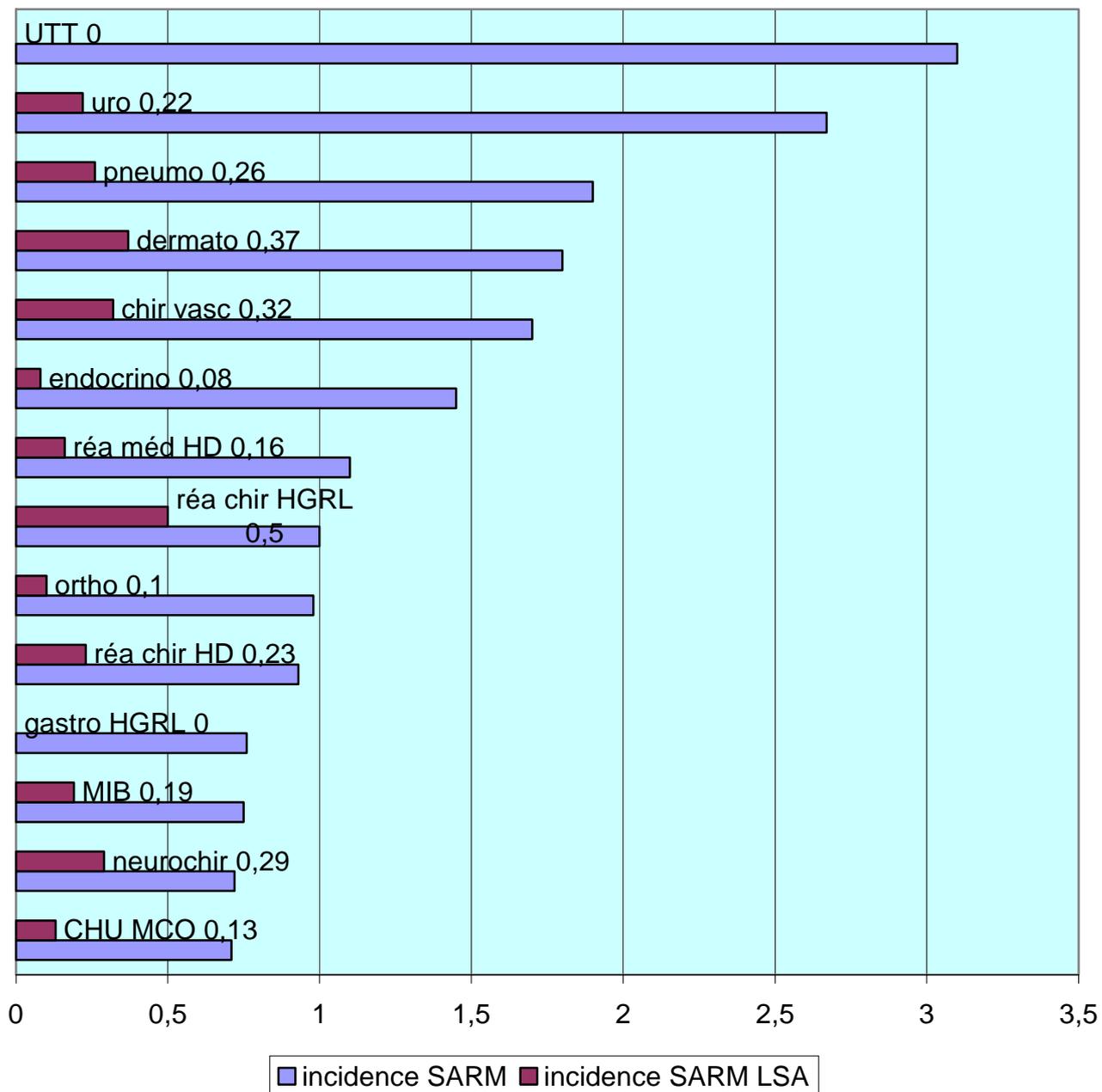
Par contre, la **réanimation chirurgicale de l'HGRL** est le service qui présente le plus fort Ti SARM-LSA avec **50% des SARM isolés en 2002 qui étaient des LSA**.

❖ On remarque une hétérogénéité du Ti SARM-LSA selon les pôles et les services.

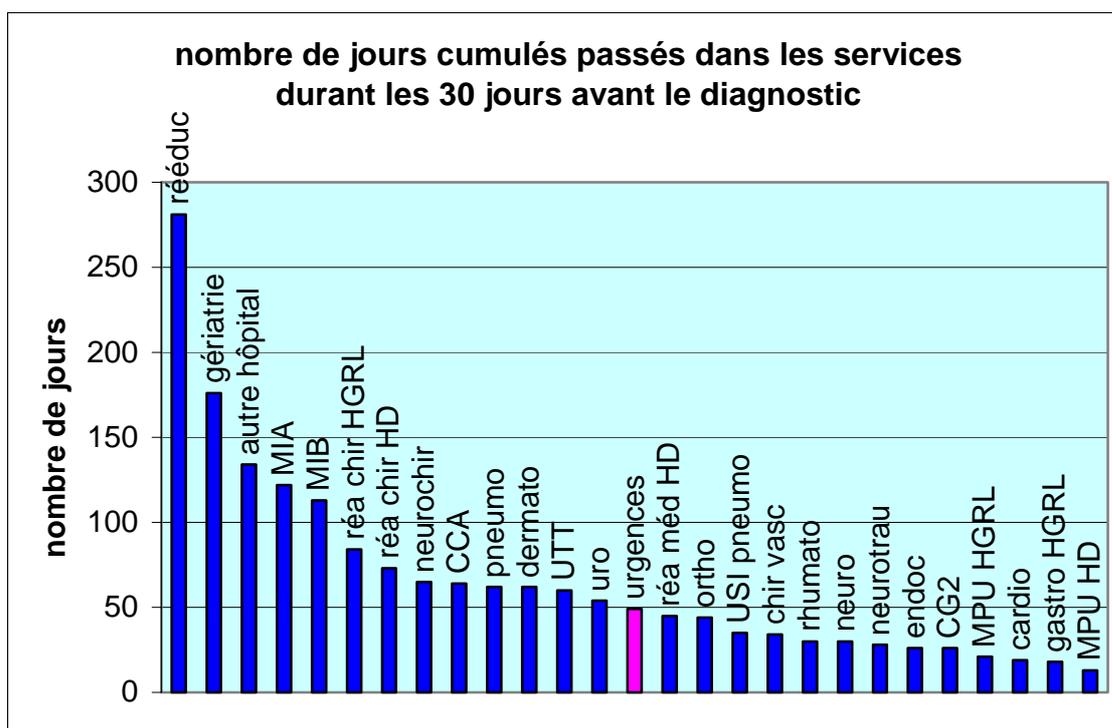
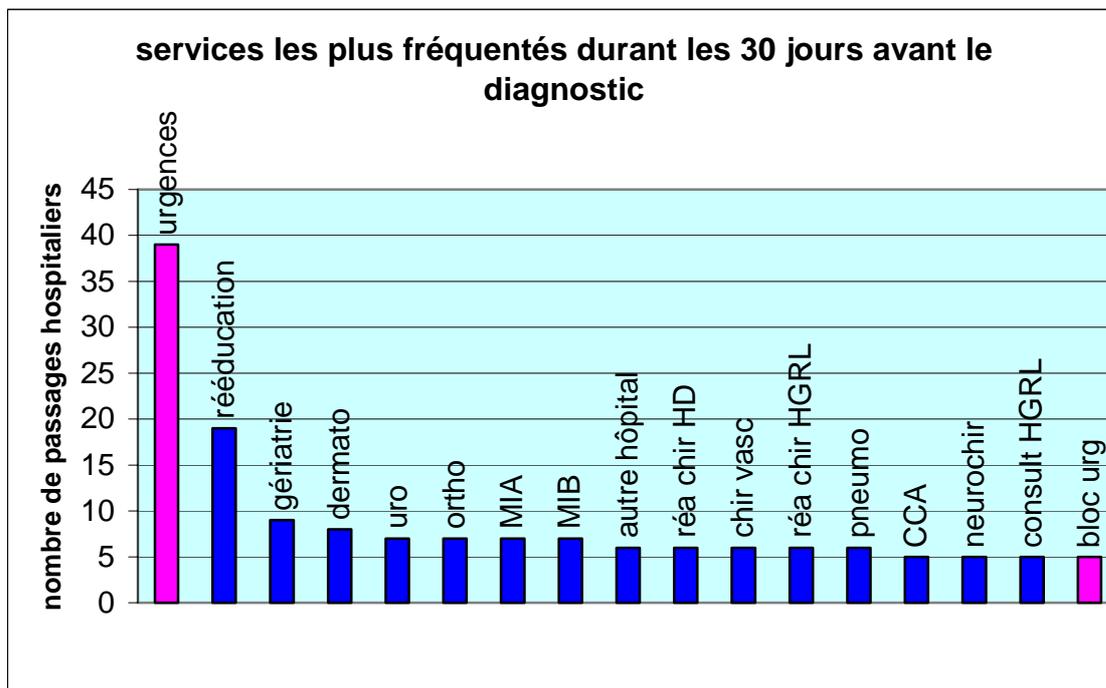
Les pôles médecine et anesthésie-réanimation ont un Ti SARM-LSA élevé et supérieur à la moyenne du court séjour.

❖ Ces services qui hébergent le plus grand nombre de patients porteurs de SARM-LSA représentent des risques de transmission in situ et dans les services d'aval. L'acquisition LSA a-t-elle lieu dans ces services ou au contraire en amont ?

### Ti SARM versus Ti SARM-LSA en court séjour en 2002



#### 4.4.3) Passages hospitaliers durant les 30 jours avant le diagnostic



Le premier tableau met en évidence le circuit effectué par chacun des 112 patients pendant les 30 jours qui ont précédé leur diagnostic sans compter le jour du prélèvement. Chaque lieu où il est passé a été codé comme un événement et nous ne nous sommes pas intéressés à la durée du séjour. Nous avons pris en compte les services du CHU et les autres établissements de soins en cas de

transfert. Le patient pouvait passer par plusieurs services différents au cours d'une même journée.

**Le lieu de passage hospitalier le plus fréquent est le service des urgences.**

Les autres services du CHU sont à peu près identiques en terme de fréquentation.

Le second tableau met en évidence la durée de passage (en nombre de jours cumulés) dans les services durant le mois précédent le diagnostic. Comme précédemment, un même patient pouvait passer par plusieurs services différents en une même journée.

On voit que les services qui ont hébergé le plus longtemps les patients sont **la rééducation et la gériatrie** puis d'autres établissements de santé, la médecine interne et les deux services de réanimation chirurgicale. Le service des urgences qui est un service de très courte durée d'hospitalisation (huit heures en moyenne par passage) n'arrive qu'en quinzième position.

On constate qu'il y a eu environ 40 passages aux urgences pour environ 50 journées d'hospitalisation, ce qui montre que ces patients restent bien plus longtemps que la moyenne des huit heures aux urgences et parfois plus de 24 heures. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'il s'agisse de patients lourds pour lesquels il n'y a pas de structure d'aval d'hébergement immédiat.

#### 4.5) Analyse des données épidémiologiques dans le temps pour certains services sélectionnés

Suite à cette analyse descriptive jusqu'à présent purement statique, nous allons nous intéresser plus particulièrement à certains pôles touchés par le SARM-LSA et tenter une approche plus dynamique. Les tableaux synoptiques représentent le cheminement de quelques patients dans le CHU et vont nous permettre de mieux visualiser les points critiques de transmission.

##### 4.5.1) Pôle médecine physique et réadaptation

Vu le nombre de prélèvements positifs à SARM-LSA dans ce pôle, nous avons émis l'hypothèse d'une filière de soins propice à la transmission du SARM. Nous avons étudié trois unités : la rééducation (5040) et deux unités de soins de suite (5010 et 5030).

Nous avons utilisé :

-une croix pour désigner la date du premier prélèvement positif.

-la couleur rouge représente l'hospitalisation après la positivité du premier prélèvement, pendant laquelle le patient est estimé contagieux et contaminateur.

-la couleur jaune représente le mois précédant la positivité : on présume qu'il s'agit de la période de contamination.

-la couleur verte représente une hospitalisation en rééducation avant les périodes de contamination et de contagiosité.

-les barres en couleur représentent les hospitalisations dans l'une des trois unités de rééducation étudiées afin de permettre une meilleure visualisation.

-les hospitalisations en dehors de ces services ont été écrites en toutes lettres et soulignées par une flèche signalant l'entrée et la sortie du service.

-nous avons daté les événements : premier prélèvement positif, consultations, hospitalisations.

-nous avons réintégré dans ces tableaux les patients qui étaient déjà connus comme porteurs de SARM antérieurement à cette étude et qui étaient exclus de notre analyse.

Ces tableaux sont imprimés sur les pages suivantes.

Patients ayant eu un prélèvement positif aux urgences																									
2002													2003												
N°	janv	fév	mars	avril	mai	juin	juil	août	sept	oct	nov	déc	N°	janv	fév	mars	avril	mai	juin	juil	août	sept	oct	nov	déc
																					19-août		18-oct		
1													1								X		X		
			02-mars																						
2			X										2												
	13-30/1																								
6	X X												6												
8													8		15-févr	04-mars									
															X	X									
				03-avr																					
26				X									26												
	08-janv		18-févr																						
27	X	X											27												
												14-20/12													
38												X	38												
58													58								08-juin				
																					X				
					12-mai																				
87					X								87												
																14-mars					05-juin				28-déc
117													117			X					X				X

## Réanimation chirurgicale HGRL 2002

N°		fév	mars	avril	mai	juin	juil	août	sept	oct	nov	déc
	1/1-21/1-25/1	01/2-17/2		18-avr	16-mai							
60	neuroC-pneu-3850	neuroC X		18-avr 3850					neurochirurgie			
			8-17/3	18-avr		04-juin						
77			neuroC-3850		neuroC		5040					
				16/4-18/4-20/4	2/5-17/05 entrée 6202							
65				urg-CV-3850-CV	CV X	6202						
				22-avr	28-mai		29-juil					
50			urg-3850			neuroC	X		neurochirurgie			
					21-mai	17/6-27/6	10/7sortie					
61					3850	neuroC X						
					29/5-31/5	12/6-27/6-29/6	15-juil	sortie 2/8				
46					3850	cardio urg-3850X	CG1					
						5-7/6-18/6	24-juil	08/8-sortie 9/8				
52						CV-réaC CV-3850	3850 X	CV				
					26-mai		17/7-29/7	08-août	12-sept		22-nov	16-déc
47						3850	MPUHN	os-gastroHD	MIB		X MIB	

- ❖ Dans l'unité 5040, à partir du 18/10/2002, on assiste à neuf cas d'acquisition du SARM, un patient étant hospitalisé dans cette unité depuis le début de 2002. Il a pu contaminer les autres patients et être à l'origine d'une épidémie dans le service de rééducation, où l'on peut considérer que le mécanisme de transmission a été du manuportage in situ.
- ❖ Dans l'unité 5030, on peut compter trois cas probablement contaminés par manuportage in situ et deux autres cas probablement acquis d'une autre façon.
- ❖ Dans l'unité 5010, le patient 79 a probablement acquis le SARM aux urgences ou en réanimation chirurgicale de l'HGRL (unité 3850) alors que les patients 76, 78, 82 et 83 ont dû l'acquérir par manuportage in situ. Là aussi, on peut parler d'épidémie.
- ❖ Le patient 66 porteur connu de SARM et hospitalisé de janvier 2002 à janvier 2003 a pu contaminer six patients et le patient 18, hospitalisé de mi-décembre 2002 à fin décembre 2003 a pu en contaminer douze. Ce ne sont que des hypothèses.

#### 4.5.2) Service accueil urgences (SAU)

Le second tableau synoptique dynamique visualise les passages par le SAU des patients porteurs de SARM-LSA. Nous avons choisi de nous y intéresser vu qu'il est à la fois le lieu de diagnostic le plus fréquent et le site hospitalier le plus fréquenté durant les 30 jours précédant le diagnostic.

Concernant le tableau des urgences, étant donné la très courte durée d'hospitalisation dans ce service, nous avons dû utiliser d'autres outils que ceux utilisés dans le tableau précédent :

-la croix noire indique le passage aux urgences d'un patient non contagieux durant les 30 jours qui précèdent un prélèvement positif.

-la croix rouge signifie que le prélèvement réalisé aux urgences revient positif à SARM-LSA.

-la croix rose signifie que le patient hospitalisé aux urgences est déjà connu comme porteur de SARM.

-la croix verte signifie que le patient a eu un prélèvement positif ailleurs qu'aux urgences durant le mois qui suit le diagnostic de LSA.

Il y a plusieurs tableaux.

Le premier (p 74) montre les patients ayant eu un prélèvement positif aux urgences.

Il y en a eu dix et trois d'entre eux n'avaient eu aucun antécédent d'hospitalisation.

Le second (p 75) montre ceux qui ont eu un prélèvement positif moins d'un mois après être passés par les urgences.

Il y a eu 26 patients (soit 23%) qui ont eu un prélèvement positif moins d'un mois après leur passage aux urgences, ce qui est assez étonnant si l'on considère qu'effectivement la contamination a lieu environ un mois avant le premier prélèvement positif. Ceci est une hypothèse non vérifiée.

Le troisième tableau (p76) analyse les patients passés par les urgences et ayant eu un prélèvement positif, mois par mois pendant l'année 2003. Les couleurs ont la même signification que pour les deux autres tableaux.

On constate qu'il y a peu de situation où il aurait pu y avoir un manuportage direct puisque les patients de l'étude ne sont pas hospitalisés au même moment.

Si l'on considère que le SAU est un lieu de transmission du SARM, on pourrait alors émettre l'hypothèse que le SARM-LSA persiste dans l'environnement.

Pour étayer l'hypothèse que le SAU peut être un lieu d'acquisition, nous pouvons donner l'exemple de la patiente 27 qui a eu une hémoculture positive à SARM-LSA dès son arrivée et pour laquelle il s'agissait d'une probable contamination.

#### 4.5.3) Service de réanimation chirurgicale de l'HGRL

Le tableau est représenté sur la page suivante.

Dans notre étude, onze patients sont passés dans ce service et quatre d'entre eux sont également passés en neurochirurgie.

La surveillance classique du SARM basée sur l'incidence du SARM dans le service où le diagnostic est réalisé met en évidence la contamination de 2 patients (les patients 46 et 52) au sein de ce service.

Si l'on s'intéresse au phénotype LSA, on peut constater qu'un patient disséminateur (le patient 60) a pu également en contaminer deux autres, les patients 65 et 61, pour lesquels le diagnostic est fait ultérieurement puisque les patients sont transférés, et qu'au total, quatre patients ont pu avoir acquis le SARM en réanimation chirurgicale par manuportage.

## 5) Discussion

Notre étude est l'une des rares à avoir étudié l'épidémiologie des SARM-LSA.

Une étude avait été réalisée de mai 1991 à mai 1992 au CHU de Bordeaux et avait mis en évidence une épidémie de SARM-LSA survenue dans un service de chirurgie plastique ayant concerné 17 patients. L'utilisation de cet antibiotype s'était révélé être un bon marqueur épidémiologique, même si les souches avaient également été testées à l'aide de techniques de biologie moléculaire pour confirmer qu'il s'agissait bien d'une diffusion clonale.

Il est en effet préconisé d'associer deux marqueurs épidémiologiques pour améliorer le rendement d'une étude épidémiologique (6).

La détection du phénotype LSA pour l'espèce *S. aureus* a commencé à se faire de façon systématique au CHU de Nantes au début de l'année 2002. Par contre, elle n'est pas faite de façon systématique dans un certain nombre d'autres laboratoires de la région. Sa sensibilité est bonne et dépend du biologiste qui interprète les résultats.

Nous allons comparer la population des SARM-LSA aux autres SARM et discuter des facteurs de risque d'acquisition puis discuter de l'utilité et de l'efficacité du marqueur LSA.

### 5.1) Limites de l'étude

Nous sommes conscients que notre étude présente un certain nombre de limites parfois déjà énoncées plus haut.

- ❖ Il s'agit d'une étude rétrospective avec tous les biais pouvant accompagner le recueil des données, qui ne s'appuie que sur un échantillon d'une centaine de patients et qui ne porte que sur deux années.
- ❖ L'absence de politique de dépistage systématique du SARM au CHU ne nous permet pas de connaître le nombre exact de patients porteurs.
- ❖ Pour analyser la répartition des prélèvements à SARM-LSA, nous nous sommes intéressés au lieu de prélèvement. Cependant, ce n'est pas là que les patients ont été contaminés, c'est pourquoi nous avons choisi d'étudier le mois précédent le diagnostic.

### 5.2) Profil des patients et facteurs de risque d'acquisition du SARM-LSA

#### 5.2.1) Age

Il s'agit de patients très âgés, ce qui peut s'expliquer par l'augmentation de leur dépendance et de la demande de soins qui s'accompagne d'un risque accru de transmission manuportée.

### 5.2.2) Antécédent d'hospitalisation

Ils ont déjà été hospitalisés pour la grande majorité d'entre eux. On sait déjà que l'hospitalisation prolongée est un facteur de risque de colonisation et d'infection (19, 41). Ils semblent d'ailleurs avoir un passé hospitalier plus chargé que les patients ayant eu un SARM sans distinction (différence statistiquement significative).

Seulement 4% d'entre eux n'ont pas eu d'antécédent d'hospitalisation. En ce qui les concerne, on peut penser qu'un certain nombre d'entre eux ont eu un contact en dehors de l'hôpital avec une personne porteuse d'un SARM, par exemple sur leur lieu travail (ce qui est le cas d'un patient, aide-soignant en maison de retraite).

Dans la littérature, on a signalé des cas de transmission de SARM de patients à des soignants.

Concernant le personnel de santé, il est considéré comme un groupe à risque transitoire de portage de SARM : à l'hôpital Louis Mourier à Colombes en 1999, on a réalisé une enquête sur le portage de tout le personnel hospitalier (77), 50% d'entre eux ont été dépistés (soit 965 personnes) et 9,8% du personnel de soins était porteur versus 6,3% du personnel médical, 2,5% du personnel de laboratoire et 0,8% du personnel administratif.

### 5.2.3) Provenance

Ils semblent venir plus souvent des services du CHU de Nantes et moins souvent d'un autre établissement de santé, ce qui pourrait confirmer notre impression qu'il existe un réservoir de SARM-LSA au sein du CHU de Nantes.

### 5.2.4) Devenir

Ils semblent rester plus souvent dans le même service une semaine après le diagnostic. Serait-ce lié à la pathogénicité du LSA ou à un terrain particulier de ces patients ? On sait déjà qu'ils sont très âgés et l'on connaît toutes les difficultés de placement et de convalescence.

D'ailleurs, quand on s'intéresse aux données de la littérature, elles montrent que les patients ayant une infection à SARM restent hospitalisés plus longtemps après le début de l'infection que les patients ayant une infection à SASM (66).

Un quart des patients rentrent à domicile. On pourrait ici rediscuter du phénomène de diffusion du SARM dans la communauté à partir des établissements de santé. Cependant, de nouvelles études sont nécessaires pour définir la prévalence de la transmission du SARM dans la communauté.

### 5.3) Pathogénicité du LSA

#### 5.3.1) Délai d'apparition du SARM-LSA en nombre de jours après la première journée d'hospitalisation

Il semble plus rapide que pour le SARM.

La proportion de patients ayant eu un prélèvement positif dans les 24 premières heures est de 24%, ce qui signifie qu'ils étaient très probablement déjà contaminés par le SARM-LSA. Ceci explique notre choix d'étudier le mois qui précède la contamination.

Néanmoins, cette donnée n'est pas facile à interpréter puisqu'il faudrait connaître la date exacte du contact contaminant afin de parler de délai de contamination. Pour cela, il faudrait par exemple faire un dépistage du portage de façon régulière et une étude prospective.

#### 5.3.2) Diagnostic différentiel entre infection et colonisation

Il est parfois difficile à faire.

Pour des prélèvements plutôt invasifs, tels que les hémocultures, les prélèvements bronchiques protégés, le LCR et les prélèvements de pus profond, il n'y a en général pas de doute sur l'infection.

Par contre, concernant les prélèvements urinaires et cutanés, d'escarre ou les crachats, il est plus difficile de faire cette distinction.

Le nombre de bactériémies à SARM-LSA semble légèrement supérieur à celui des bactériémies à SARM (14% versus 11%).

Toutefois, on peut noter la présence d'un diagnostic faussement positif de bactériémie : ce cas a concerné une patiente qui a eu une hémoculture positive à SARM-LSA mais qui n'a pas reçu de traitement efficace contre le SARM et qui a évolué de façon favorable. Il ne s'agissait donc pas d'une réelle bactériémie à SARM et nous pouvons supposer que l'hémoculture a été contaminée, le prélèvement ayant été fait dans de mauvaises mesures d'asepsie.

#### 5.3.3) Mortalité

Le taux de mortalité semble être plus élevé pour ces patients que pour les patients de la littérature. Dans une étude du CTIN où l'on étudiait le nombre de cas d'infections à SARM au sein des hôpitaux français entre 1998 et 1999, la létalité globale liée au SARM était de 10%.

Les patients bactériémiques sont décédés dans 25% des cas à l'occasion d'un choc septique mais les dossiers n'ont été étudiés que jusqu'à la fin du mois de décembre 2003.

#### 5.4) Lieux de contamination

Notre courbe épidémique reflète un état d'endémie chronique. Pour parler d'épidémie et pour comprendre les mécanismes de transmission, il faut s'intéresser à ce qui se passe au sein des services ou des filières de soins.

##### 5.4.1) Le service des urgences

Il est difficile de calculer une incidence de patients infectés à SARM dans ce service, vu la très courte durée d'hospitalisation (la durée exacte étant souvent difficile à connaître).

Cependant, dans notre étude, on voit qu'il s'agit du service où le plus grand nombre de premiers prélèvements positifs pour le SARM-LSA ont été réalisés. Par ailleurs, il s'agit du lieu de passage hospitalier le plus fréquenté durant les 30 jours avant le diagnostic.

Ceci pourrait nous faire évoquer le fait que certains patients aient pu être contaminés par le SARM-LSA dans les boxes des urgences ou dans les couloirs.

On serait tenté d'évoquer l'hypothèse qu'il existe un réservoir de ce germe au niveau des urgences. Il pourrait s'agir du personnel mais la contamination pourrait même se faire par l'intermédiaire de textiles, de matériel de soins voire même de surfaces inertes.

Nous connaissons bien à présent toute la difficulté à éviter la transmission des maladies nosocomiales dans des services ayant un turn-over particulièrement élevé, où l'urgence est parfois imminente et où le maintien d'une hygiène stricte est parfois laborieux. De nombreux patients sont dans la file d'attente, brancardés, ont un contact manuel avec du personnel des urgences sans qu'il y ait de point d'eau à proximité. C'est un lieu de promiscuité par excellence et les mesures de précautions « standard » semblent difficiles à appliquer dans ce service.

##### 5.4.2) Etude des filières de transmission

Dans le pôle anesthésie-réanimation, la réanimation chirurgicale de l'HGRL est le service au Ti SARM-LSA le plus fort. On peut très probablement parler de filière de soins comprenant ce service où est localisée l'unité de soins intensifs de neurochirurgie et le service de neurochirurgie.

Concernant le pôle médecine, on pourrait parler d'une filière de soins dermatologie-médecine interne. Les patients d'endocrinologie ne semblent donc pas appartenir à la même filière de soins car le Ti SARM-LSA est faible en comparaison au Ti SARM.

La répartition en pôle ne permet donc a priori pas toujours de définir une véritable filière de soins.

### 5.4.3) Epidémie dans le pôle médecine physique et réadaptation

On a vu que des patients ont pu en contaminer d'autres au sein de la même unité, ce qui nous fait évoquer un manuportage et une mauvaise observance des mesures de précaution « standard ».

D'autres en ont contaminé dans d'autres unités d'hospitalisation, mais toujours dans le même bâtiment. C'est pourquoi, on suppose l'existence d'un lieu de contamination commun extérieur à ces unités, comme le plateau technique, par exemple la salle de kinésithérapie.

## **6) Perspectives**

### 6.1) Etude des filières de soins et transmission

Nous sommes partis du principe que la structure de l'hôpital a changé depuis une dizaine d'années. En effet, dans le passé, les patients restaient longtemps hospitalisés dans les services sans qu'il y ait trop de transfert intra et extra-hospitalier et les études épidémiologiques étaient principalement axées sur l'intérieur des services.

Actuellement, la structure hospitalière a évolué vers des filières de soins dans lesquelles les patients sont beaucoup plus mobiles et la transmission des bactéries à l'intérieur de l'hôpital n'est vraisemblablement plus la même.

Cette structure actuelle de filières est comparable aux structures de production dans la chaîne alimentaire, où les risques de contamination ont été étudiés depuis de nombreuses années et où des techniques spécifiques de contrôle ont été développées.

Ce système de contrôle de l'industrie agro-alimentaire appelé H.A.C.C.P (ce qui signifie : Analyse des risques. Points critiques pour leur maîtrise). permet :

- ❖ L'analyse des risques alimentaires potentiels d'une opération menée dans le cadre du secteur alimentaire
  - ❖ La mise en évidence des niveaux et des moments où les risques peuvent se présenter et la définition des points critiques qui sont déterminants pour la salubrité des aliments
  - ❖ La mise en place de procédures de contrôle de ces points critiques
- En déterminant des points critiques de la transmission du SARM au CHU de Nantes, il est certainement possible d'améliorer la surveillance et la prévention des infections nosocomiales à transmission manuportée.

## 6.2) Découverte des points critiques et des filières de soins

Même si notre étude n'a pas été complétée par une étude de biologie moléculaire afin de pouvoir parler de diffusion clonale et d'épidémie, cette étude de la transmission croisée du SARM grâce au phénotype LSA nous a permis de **cibler les points critiques** pour y optimiser notre politique d'hygiène.

Ces points critiques sont les boxes des urgences, la réanimation chirurgicale de l'HGRL, la rééducation.

On a réussi à mettre en évidence de très probables épidémies de transmission croisée du SARM, qui étaient passées inaperçues sans l'utilisation du marqueur LSA.

Le tableau de la réanimation chirurgicale nous montre bien qu'on peut être faussement rassuré en utilisant la surveillance classique du SARM, basée sur son incidence dans les services où le diagnostic est réalisé.

On pourrait imaginer de regrouper les services appartenant à une même filière de soins pour y calculer l'incidence du SARM pour 1000 journées d'hospitalisation.

En effet, le rattachement des services par pôle, comme nous l'avons déjà signalé, ne correspond pas toujours à une filière de soins car les transferts de patients n'ont pas toujours lieu au sein d'un même pôle.

## 6.3) Renforcement des politiques de prévention

Il y a encore de nombreux progrès à réaliser au niveau de l'hygiène et de la prévention des infections nosocomiales au CHU de Nantes, particulièrement dans les pôles de médecine, de rééducation, au niveau des boxes des urgences et de la réanimation chirurgicale.

❖ Nous ferons un bref rappel sur le lavage des mains (69).

On connaît toute la difficulté de l'observance de l'hygiène des mains des soignants dans des services tels les unités de soins intensifs ou les urgences. Si une équipe de 12 infirmières dans ce type d'unité utilisaient un savon normal avec une observance de 100%, le temps nécessaire au lavage des mains serait de 16 heures sur une journée alors qu'en utilisant les SHA, on réduit ce temps à 4 heures (71).

Les SHA sont plus efficaces car elles réduisent deux fois plus la flore bactérienne permanente que le savon désinfectant, elles ont une action rapide et une meilleure observance (un de leurs avantages est qu'elles peuvent tenir dans la poche et ne nécessitent pas de point d'eau. Elles se compliquent moins de lésions cutanées des mains par dessèchement de la peau.

❖ Concernant les contaminations d'hémocultures (cas de la patiente 27), on a prouvé que la polyvidone iodée associée à l'alcool est plus

efficace que les autres agents antiseptiques, grâce à la rapidité de l'action de l'alcool (72). Son utilisation comme désinfectant est donc à promouvoir aux urgences.

- ❖ La formation continue donnée au personnel soignant devra être poursuivie, notamment dans les équipes des services les plus touchés en insistant sur les mesures d'hygiène et d'isolement et en intensifiant la surveillance des cas de transmission croisée.

#### 6.4) De nouveaux axes de recherche épidémiologiques

- ❖ Il serait intéressant de réaliser une étude de biologie moléculaire sur les SARM-LSA pour pouvoir parler réellement de diffusion clonale, en particulier en réanimation chirurgicale HGRL et en rééducation.
- ❖ Il serait intéressant de comparer les nouvelles données des SARM de 2003 à nos données concernant les SARM-LSA de 2003.
- ❖ On pourrait calculer le Ti SARM pour 1000 journées d'hospitalisation après avoir regroupé les services appartenant à une même filière de soins.
- ❖ Peut-être serait-il intéressant de réaliser un dépistage systématique de tous les patients dans les filières identifiées ?

## CONCLUSION

Cette étude nous a donc permis de mettre en évidence des lieux de transmission croisée du SARM au CHU de Nantes qui n'avaient pas été détectés. Sans l'antibiotype LSA, il aurait été difficile de dire que la transmission du SARM s'est faite d'un patient à un autre car le SARM est une des BMR les plus répandues à l'hôpital mais le fait que le SARM-LSA représente moins d'un pour cent de la globalité des SARM nous permet d'émettre des hypothèses plausibles.

Pour avoir une preuve formelle de cette hypothèse, il aurait fallu réaliser une étude basée sur des méthodes de typage moléculaire pour pouvoir parler de diffusion clonale.

On peut cependant dire qu'il y a certainement eu une épidémie en rééducation à la fin de l'année 2003, passée plus ou moins inaperçue. Enfin, on peut constater qu'un grand nombre de patients sont probablement contaminés par du SARM-LSA aux urgences de Nantes, sans qu'on ait pu déterminer le réservoir. S'agit-il du personnel soignant ou d'un réservoir de SARM dans l'environnement et dans ce cas, les avis des experts divergent, bien qu'il soit admis dans des manuels de référence que la transmission du SARM puisse se faire par contamination de l'environnement hospitalier, ce qui reste encore à prouver (25, 70).

Ce qui est certain, c'est qu'il faut renforcer les mesures d'hygiène et d'isolement dans les différents services, en particulier ceux qui ont été cités ci-dessus.

Il faut renforcer la collaboration entre bactériologistes, hygiénistes, épidémiologistes et cliniciens afin d'améliorer la détection et la prise en charge d'épidémies de SARM.

Il nous semble que l'on puisse à l'heure actuelle utiliser le phénotype LSA du SARM pour évaluer le niveau de transmission croisée et l'hygiène des services.

## TABLEAUX-SCHEMAS-PHOTOGRAPHIES

- 1) Mécanismes d'action des toxines (5) p.5
- 2) Aspect des colonies de *S. aureus* sur gélose au sang p.12
- 3) Cocci à Gram positif en amas (5) p.13
- 4) Test d'agglutination (5) p.13
- 5) Galerie d'identification non automatisée de type API (5) p.14
- 6) SARM sur gélose de MH p.14
- 7) Pouvoir pathogène de *S. aureus* (5) p.17
- 8) Impétigo (5) p.20
- 9) Syndrome de Ritter (5) p.21
- 10) Etat des lieux de la résistance aux antibiotiques du SARM en France de 1990 à 1998 (Lepelletier et al. in Infect Control Hosp Epidemiol 2001) p.27
- 11) Histoire des SARM (d'après Fitzgerald et Musser in Current Perspectives 2003) p.29
- 12) Etat des lieux du SARM en Europe de 1997 à 1999 (Fluit et al. in J Clin Microbiol 2001) (prévalence de la méticillino-résistance au sein de l'espèce) p.30
- 13) Proportion de SARM dans les hémocultures de 1999 à 2001 en Europe (Patey. ICAAC 2002) p. 31
- 14) Etat des lieux du SARM en France de 1990 à 1998 selon le type de séjour p.32
- 15) Etat des lieux du SARM en France de 1990 à 1998 en taux d'incidence pour 100 admissions et pour 1000 journées d'hospitalisation p.33
- 16) Organisation de la lutte contre les infections nosocomiales en France (24) p.37
- 17) Nombre et incidence du SARM par regroupement de localités en 2002 dans les Pays de la Loire (étude APLEIN) p. 45
- 18) Phénotypes de résistance aux macrolides des SARM isolés dans les Pays de la Loire en 2002 (étude APLEIN) p.46
- 19) Quelques cas cliniques de bactériémies à SARM-LSA p.88
- 20) Fiche de transfert des patients entre services et/ou établissements (réalisé par l'EOHH de Nantes) p.89 et 90
- 21) Fiche d'information remise aux patients porteurs de BMR et à leur famille (réalisée par l'EOHH du CHU de Nantes) p.91

### Annexe 19 : quelques cas cliniques des bactériémies à SARM-LSA

-Le **patient 2**, âgé de 81 ans, avait des antécédents d'hospitalisation et vivait à domicile avec son épouse. Il est hospitalisé aux urgences pour choc septique et n'est pas immédiatement traité par une antibiothérapie efficace contre le SARM. Il décède le cinquième jour suivant son hospitalisation.

-La **patiente 6**, âgée de 80 ans, a présenté de la fièvre dix jours après la pose d'une prothèse de hanche suite à une fracture du col du fémur. Elle a rapidement bénéficié d'un lavage chirurgical, d'une ablation du matériel et d'une antibiothérapie efficace par voie générale.

-Le **patient 8**, âgé de 42 ans, aux antécédents de maladie de Crohn et de spondylarthrite ankylosante mais sans antécédent d'hospitalisation, a été hospitalisé en dermatologie pour bilan d'une érythrodermie. Le diagnostic retenu était un syndrome d'hypersensibilité aux anti-inflammatoires associé à une septicémie à SASM traitée par antibiothérapie efficace. Il revient deux semaines plus tard aux urgences pour fièvre et aggravation des lésions cutanées. On diagnostique une septicémie à SARM. L'évolution est favorable sous traitement efficace. Il faut noter que ce patient a d'abord été hébergé en MIB, faute de place en dermatologie puis a été admis en dermatologie après 24 heures. Les mesures d'isolement adéquates n'avaient prises ni dans le boxe des urgences ni en médecine interne vu que le résultat du prélèvement n'était pas encore disponible lors du bref passage dans les deux services.

-La **patiente 27**, âgée de 84 ans, est hospitalisée aux urgences pour chute à domicile, elle présente une fracture fémorale ne nécessitant pas de traitement chirurgical et un syndrome fébrile. L'hémoculture réalisée aux urgences retrouve un SARM-LSA alors que la patiente n'a pas d'antécédent médico-chirurgical particulier et ne vit pas en institution. L'évolution de cette bactériémie est favorable sans qu'aucun traitement à visée efficace contre le SARM n'ait été instauré (elle a été traitée par de l'Augmentin®).

-Le **patient 18**, âgé de 31 ans, avait déjà eu plusieurs antécédents d'hospitalisation dans les boxes des urgences et un diabète insulino-dépendant très mal équilibré. Il est hospitalisé pour un accident de la voie publique compliqué d'une hémorragie cérébrale sévère d'abord aux urgences où il est intubé puis transféré en réanimation médicale de l'Hôtel Dieu. Un mois après son admission, une hémoculture revient positive à SARM dans un contexte clinique de pneumopathie nosocomiale.

-Le **patient 62**, âgé de 34 ans, décède d'un choc septique et très probablement d'une endocardite à SARM dans un contexte de lymphome cutané en impasse thérapeutique.

**MAITRISE DE LA DIFFUSION DES BACTERIES  
MULTI-RESISTANTES AUX ANTIBIOTIQUES  
ET AUTRES AGENTS INFECTIEUX**

*FICHE DE TRANSFERT DES PATIENTS ENTRE SERVICES  
ET / OU ENTRE ETABLISSEMENTS*

ETIQUETTE

PATIENT

- Précautions CONTACT
- Précautions RESPIRATOIRES

DATE DE LA MISE EN PLACE DES PRECAUTIONS .....

**Cette fiche doit IMPERATIVEMENT accompagner le  
patient dans TOUS SES DEPLACEMENTS**

**ISOLEMENT SEPTIQUE  
PRECAUTIONS « CONTACT »**

**BUT** : Prévenir la transmission d'agents infectieux

**En** ⊕ des précautions « standard » :

- **GANTS** : (à usage unique et non stériles)
  - En cas de contact avec le patient
- **LAVAGE DES MAINS** :
  - De préférence traitement hygiénique des mains (lavage simple + solution hydro alcoolique MANUGEL® ou STERILIUM®) ou lavage hygiénique (BETADINE® ROUGE)
  - Pour le personnel : avant et après contact avec le patient
  - Pour le patient : avant de quitter sa chambre
- **SURBLOUSE** :
  - Pour le personnel lors de tout contact avec le patient
- **CIRCUIT SPECIFIQUE POUR L'ELIMINATION DU LINGE ET DES DECHETS CONTAMINES**

**ISOLEMENT SEPTIQUE  
PRECAUTIONS RESPIRATOIRES**

**BUT** : Prévenir la transmission aéroportée de fines particules d'agents infectieux qui restent en suspension dans l'air (ex : Tuberculose, varicelle...) ou d'agents infectieux contenus dans les sécrétions oro-trachéo-bronchiques (Ex : scarlatine, grippe, bactéries multi-résistantes...).

**En** ⊕ des précautions « standard » :

- **LAVAGE DES MAINS** (cf Précautions contact)
- **MASQUE** (chirurgical) pour le patient

**Que dois-je faire à domicile ?**

**Quelles sont les mesures d'hygiène que je dois respecter ?**

- ✓ Je réalise une toilette quotidienne avec mon savon habituel.
- ✓ Je me lave fréquemment les mains (après être allé aux toilettes, avant les repas...).

**Dois-je laver ma vaisselle à part ?**

- ✓ Non

**Dois-je laver mon linge à part ?**

- ✓ Non

**Puis-je toucher un enfant, un bébé ou une personne malade ?**

- ✓ Oui, à condition de me laver les mains avant.

**Portage des repas, aide ménagère :**

- ✓ Ne rien changer à mes habitudes.

**A qui et quand faut-il signaler que je suis porteur d'une bactérie multi-résistante ?**

- ✓ A toute personne me donnant des soins à domicile ou en cabinet :
  - Médecin
  - Infirmière
  - Kinésithérapeute
  - Dentiste
  - Podologue, pédicure...
- ✓ A l'ambulancier
- ✓ Lors de toute nouvelle hospitalisation ou consultation

**Vous êtes porteur d'une bactérie multi-résistante aux antibiotiques (BMR)**



Voici quelques informations et précautions simples d'hygiène à respecter pour éviter de la transmettre

**Qu'est-ce qu'une bactérie multi-résistante ?**

Nous sommes tous porteurs de bactéries.

Certaines bactéries peuvent devenir résistantes aux antibiotiques.

En cas d'infection avec des bactéries multi-résistantes les possibilités de traitement par antibiotiques sont réduites.

Il est donc important de limiter la diffusion de ces bactéries multi-résistantes, principalement en milieu de soins car les personnes sont plus fragiles.

**Comment se transmettent les BMR ?**



Le mode principal de transmission se fait de personne à personne par les mains.

**Que fait-on à l'hôpital (maison de retraite, clinique...)?**

- ✓ La signalisation sur la porte a pour objet d'amener les soignants et vos visiteurs à se renseigner sur les précautions à prendre.
- ✓ **La tenue :**  
Le personnel peut être amené à mettre une tenue particulière (gants, tablier, masque...).



- ✓ N'oubliez pas de vous laver les mains avant de sortir de votre chambre.

**Que doivent faire les visiteurs ?**

- ✓ Aller voir l'infirmière avant d'entrer dans la chambre.



- ✓ Se laver les mains avant de sortir de la chambre.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Brun Y, Bes M : Staphylococcus. In : Manuel de bactériologie clinique. Freney J, édition Eska 2000, n°40, 783-830.
2. Archambaud M, Suc C : Actualités sur les staphylocoques. Feuillet de Biologie, 1994, 38, n°216, 31-42.
3. Bismuth R, Leclercq R : *Staphylococcus aureus* et antibiotiques. In : Manuel de bactériologie clinique. Freney J, édition Eska 2000, n°33, 611-618.
4. Kluytmans J, Van Belkum J, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* : epidemiology, underlying mechanisms, and associated risk. Clin. Microbiol. Rev.1997, 10:505-520.
5. Verdier I, Lina Gérard, Gillet Y, Vandenesch F. Centre National de Référence des Staphylocoques. INSERM. Faculté des Médecine Laennec. Lyon. Site internet du cours de bactériologie médicale.
6. Tenover FC. Comparison of traditional and molecular methods of typing isolates of *Staphylococcus aureus*. J.Clin.Microbiol.1994, 32:407-415.
7. Le point sur la situation épidémiologique actuelle des *Staphylococcus aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides (vancomycine et téicoplanine) en France. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 2000 Juin ; 23:97-98.
8. Dublanchet A, Soussy CS, Squinazi F, Duval J. Résistance de *S. aureus* aux streptogramines. Ann Microbiol (Inst Pasteur). 1977, 128A:277-287.
9. El Kouri D, Pottier MA, Trewick D, Le Gallou F, Baron D, Potel G Infections à staphylocoques : aspects cliniques et bactériologiques (1998). Encycl Med Chir ; Maladies Infectieuses:8-007-A-10:1-8.
10. Rubinovitch B, Pittet D. Screening for MRSA in the endemic hospital : what have we learned ? The Hospital Infection Society 2001; 47:9-18.
11. El Kouri D, Pottier MA, Trewick D, Le Gallou F, Baron D, Potel G. Thérapeutique des infections à staphylocoques (1998). Encycl Med Chir ; Maladies Infectieuses:8-007-B-10:1-7.
12. Kauffman CA, Bradley SF, Terpenning MS. MRSA in long-term care facilities. Infect Control Hosp Epidemiol. 1990;11(11):600-603.

13. Jevons MP. "Celbenin"-resistant staphylococci (Letter). Br Med J. 1961;1:124-5.
14. Ayliffe GAJ. The progressive intercontinental spread of MRSA. Clin Infect Dis 1997;24(Suppl 1):74-9.
15. Epidémiologie des infections nosocomiales chez la personne âgée. In : Hygiènes 1997;6:316-318.
16. Kolmos HJ. Carriers of *Staphylococcus aureus* as a source of nosocomial infections. Epidemiological and prophylactic aspects. Ugeskr Laeger 1999 Mar 15;161(11):1580-4.
17. Layton et al. New Haven, abstract n°365, ICAAC 1992.
18. Scanvic A, Denic L, Gaillon S, Giry P, Andremont A, Lucet JC. Duration of colonization by MRSA after hospital discharge and risk factors for prolonged carriage. Clinical Infectious Diseases 2001;32(10):1393-1398.
19. Boyce JM. MRSA in hospitals and long-term care facilities : microbiology, epidemiology, and preventive measures. Infection Control and Hospital Epidemiology 1992; 13(12): 725-737.
20. Price MF. Prevalence of nasal colonization with MRSA in selected patient populations. Infect Control Hosp Epidemiol 2000 Sept ; 21(9): 603-5.
21. Tarzi S. MRSA: psychological impact of hospitalisation and isolation in an older adult population. The Hospital Infection Society 2001; 49: 250-254.
22. Morgan M. All Wales surveillance of MRSA: the first year's results. J Hosp Infect 1999 Mar; 41(3): 173-9.
23. Coll PP. Clinical risk factors for MRSA bacteriuria in a skilled-care nursing home. Arch Fam Med 1994;3: 357-360.
24. Stingre D, Verdeil X. Les infections nosocomiales. Editions Les Etudes Hospitalières 2002.
25. 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales. Ministère de l'emploi et de la solidarité 1999.
26. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*?. Emerging Infectious diseases 2001;7(2):178-182.

27. Javed Akram MD, Aaron E, Glatt MD. True community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Infection Control and Hospital Epidemiology 1998;19:106-107.
28. Centers for Diseases Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. MMWR 1999;48(32):707-710.
29. Shiomori T. Significance of airborne transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an otolaryngology-head and neck surgery unit. Arch Otolaryngol Neck Surg. 2001 Jun;127(6):644-7.
30. Lacey S, Flaxman D. The usefulness of masks in preventing transient carriage of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by healthcare workers. Journal of Hospital Infection 2001;48:308-311.
31. Steinberg JP, Clark CC, Hackman BO. Nosocomial and community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia from 1980-1993: impact of intravascular devices and methicillin-resistance. Clin Infect Dis 1996;23:255-259.
32. Layton MC, Hierholzer WJ, Patterson JE. The evolving epidemiology of MRSA at a university hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16:12-17.
33. Saravolatz LD, Markowitz N, Arking L, Pohlod D, Fisher E. MRSA epidemiologic observation during a community-acquired outbreak. Ann Intern Med 1982;96:11-16.
34. CCLIN Ouest. RAISIN. Base de données nationale. Surveillance des bactéries multi-résistantes 2003.
35. Sanford MD, Widmer AF, Bale MJ, Jones RN, Wenzel RP. Efficient detection and long-term persistence of the carriage of MRSA. Clin Infect Dis 1994;19:1123-8.
36. Salgado C, Farr Barry F, Calfee David P. Community-acquired MRSA: a meta-analysis of prevalence and risk factors. CID 2003;36:131-9.
37. Fluit AC, Schmitz FJ, Verhoef J and the European SENTRY participant group. Frequency of isolation of pathogens from bloodstream, nosocomial pneumonia, skin and soft tissue and urinary tract infections occurring in European patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001;20:188-191.

38. Lepelletier D, Richet H. Surveillance et contrôle des infections à SARM dans les hôpitaux français. BEH 2001;6:25-28.
39. Tiemersma EW, Lyytikäinen O, Bronzwaer S, Schrijnemakers P, Witte W. Geographical and time trends in proportion of MRSA in Europe (1999-2001) reported through the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). 42<sup>d</sup> ICAAC San Diego 2002.
40. Brucker G. « Services de réanimation : impact sur la prévention des infections nosocomiales » In : Infections nosocomiales et environnement hospitalier. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1998;10:72-80.
41. Herwaldt L. Control of MRSA in the hospital setting. Am J Med 1999;106(5A):11S-18S.
42. Haroche J, Morvan A, Davi M, Allignet J, Bimet F, El Solh N. Clonal diversity among Streptogramin A-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected in French hospitals. J.Clin.Microbiol.2003;41:586-591.
43. Haroche J, Allignet J, Buchrieser C, El Solh N. Characterization of a variant of *vga(A)* conferring resistance to streptogramin A and related compounds. AAC 2000;44:2271-2275.
44. Menzies B, Kourteva I. Internalization of *Staphylococcus aureus* by endothelial cells induce apoptosis. Infect Immun;66:5994-5998.
45. Vesga O, Groeschel M, Otten M, Brar W, Vann J, Proctor R. *Staphylococcus aureus* small colony variants are induced by the endothelial cell intracellular milieu. J Infect Dis.173;739-742.
46. Bactériémies in POPI 8<sup>o</sup> édition 2003. CMIT.
47. Portier H, Armengaud M, Becq-Giraudon B et al. Traitement par l'association céfotaxime-fosfomycine des méningites de l'adulte à staphylocoques ou entérobactéries. Presse Med 1987;16 :2161-2166.
48. Basuino L, Madrigal AG, Chambers HF. University of California, San Francisco. ICAAC 2003.
49. Center of Disease Control and Prevention. *S. aureus* resistant to vancomycin. United States. 2002. Morb. Mortal. Weekly report 2002;51(26):565-567.

50. Avril JL, Carlet J. « Enquête de prévalence des infections nosocomiales » In : Les infections nosocomiales et leur prévention. Ellipses, Paris, 1998;Ch 4:62-77.
51. Peumopathies nosocomiales in PILLY 18<sup>o</sup> édition 2002. CMIT.
52. Le Gallou F, Richet H. Mode de transmission de SARM. In : Etienne J, Goldstein FW, eds. Les staphylocoques dorés résistants à la méticilline : aspects fondamentaux et cliniques. Rhône-Poulenc Rorer, 1996.
53. Dziekan G, Hahn A, Thune K, Schwartz G, Schafer K, Daschner FD, Grundmann H. MRSA in a teaching hospital: investigation of nosocomial transmission using a matched case-control study. *J Hosp Infect* 2000 Dec;46(4):263-70.
54. Goldstein FW, Acar JF. Historique, importance clinique et impact socio-économique de la résistance à la méticilline. In : Etienne J, Goldstein FW, eds. Les staphylocoques dorés résistants à la méticilline : aspects fondamentaux et cliniques. Rhône-Poulenc Rorer, 1996.
55. Dufour P, Gillet Y, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Floret D, Etienne J, Richet H. Community-acquired MRSA infections in France : emergence of a single clone that produce Panton-Valentine leukocidin.. *Clin Inf Dis* 2002 Oct 1 ;35(7) :819-24.
56. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, Liassine N, Bes M, Greenland T, Reverdy M, Etienne J. *Emerg Infect Dis* 2003, Aug ; 9(8) :978-84.
57. Said-Salim B, Mathema B, Kreiswirth BN. Community-acquired MRSA: an emerging pathogen. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003 Jun;24(6):451-5.
58. Eady EA, Cove JH. Staphylococcal resistance revisited : community-acquired MRSA, an emergent problem for the management of skin and soft tissues infections. *Curr Opin Inf Dis* 2003 Apr;16(2):103-24.
59. Struelens MJ and the Members of the European Study Group on Epidemiological Markers (ESGEM), of the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). 1996. Consensus guidelines for appropriate use and evaluation of microbial epidemiologic typing systems. *Clin. Microbiol. Infect.*2:2-11.

60. Decoussert JW, Pina P, Picot F, Poulsen AB, Courvalin P, Allouch PY. ICAAC 2002. Evolution of the Incidence and the Antimicrobial Susceptibility Patterns of French MRSA Bloodstreams Isolates Between 2000 and 2001: a National Survey.
61. Lucet JC, Chevret S, Durand-Zaleski I, Chastang C, Regnier B. Prevalence and risk factors for carriage of MRSA at admission in the intensive care unit: results of a multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003 Jan 27;163(2):181-8.
62. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Kallel H, Ben Ali A, Dumay MF, Paoli B, Misset B, Carlet J. Colonization with MRSA in ICU patients: morbidity, mortality, and glycopeptide use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001 Nov;22(11):687-92.
63. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braveny I. MRSA in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994, vol 13,n°1:50-55.
64. Mitsuda T, Arai K, Imagawa T, Tomono N. The influence of MRSA carriers in a nursery and transmission of MRSA to their households. *J Hosp Infect* 1999. May;42(1):45-51.
65. Arpin C, Lagrange I. Epidemiological study of an outbreak of infection with *S. aureus* resistant to lincosamides and streptogramin A in a French hospital. *J Med Microbiol* 1996 (44):303-310.
66. BEH 1995. Surveillance des bactéries multirésistantes et du flux des patients porteurs. Pays de la Loire, 1995,23 :105.
67. Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial MRSA infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother.* 2002 Jun;49(6):999-1005.
68. Melzer M, Eykyn J, Gransden W, Chinn S. Is MRSA more virulent than MSSA ? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteremia. *CID* 2003;37:1453-60.
69. Simon A. Cliniques Universitaires Saint Luc. Bruxelles. Diaporama Hygiène des mains. Cours de DESC maladies infectieuses. Janvier 2004 in : site internet infectiologie.com.
70. CDC Guideline for HH in healthcare settings

71. Voss A, Widmer AF. No time for handwashing !? Handwashing versus alcoholic rub : can we afford 100% compliance? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997 Mar;18(3):205-8.
72. Calfee D, Farr BM. Comparison of four antiseptic preparations for skin in the prevention of contamination of percutaneously drawn blood cultures : a randomized trial. *J Clin Microbiol* 2002. May;40(5):1660-5.
73. Wenzel RP, Nettleman MD, Jone RN, Pfaller MA. MRSA. Implication for the 1990's and effective control measures. *Am J Epidemiol* 1991;121:182-205.
74. Cosgrove S, Sakoulas G, Perencevich E, Schwaber M, Karchmer A, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *S. aureus* bacteremia : a meta-analysis. *CID* 2003;36:53-9.
75. Talon D. Impact de la résistance à la méticilline chez *S. aureus*. *Path Biol* 1999;47(8):819-826.
76. Joly-Guillou, 2ème journée Maurice Rapin 2001. Répartition des SARM isolés à l'hôpital Louis-Mourier (Colombes) en 1999.
77. Heczko PB, Höffler U, Kasprowicz A, Pulverer G. 1981. Quantitative studies of the flora of the nasal vestibule in relation to nasal carriage of *S. aureus*. *J Med Microbiol*;14:233-41.
78. Fortun J, Perez-Molina J, Anon MT, Martinez-Beltran J, Loza E, Guerrero A. Right-sided endocarditis caused by *S aureus* in drug abusers. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:525-528.
79. Baron D, Drugeon HB, Touze MD, Derrienic M, Tasseau F, Reynaud A. La fosfomycine et ses associations dans les infections à SARM. In : Vachon F, Regnier B eds. *Les infections à SARM*. Paris:Arnette, 1984:133-156.
80. Wakefield DS, Helms CM, Massanari RM, Mori M, Pfaller M. Cost of nosocomial infection : relative contributions of laboratory, antibiotic, and per diem costs in serious *S. aureus* infections . *Am J Infect Control*. 1988,16:185-192.
81. Chaix C, Durand-Zaleski I, Alberti C, Brun-Buisson C. Control of endemic MRSA : a cost-benefit analysis in an intensive care unit. *JAMA* 1999 Nov;282(18):1745-1751.

## GLOSSAIRE

**AAC** : acétyltransférase

**ADN** : acide désoxyribonucléique

**ANT** : nucléotidyltransférase

**APH** : phosphotransférase

**APLEIN** : Association des Pays de la Loire pour l'Éviction des Infections Nosocomiales

**ARN** : acide ribonucléique

**BMR** : bactéries multirésistantes, qui sont des bactéries sensibles à un faible nombre d'antibiotiques efficaces sur le plan thérapeutique à cause de l'accumulation de résistances naturelles et acquises

**BORSA** : borderline resistant *S. aureus*

**CA-SFM** : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

**CCA** : Clinique Chirurgicale A

**CG** : Chirurgie Générale

**CCLIN** : Centres interrégionaux de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales

**Cif** : Clumping factor

**CLIN** : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales

**CMB** : concentration minimale bactéricide

**CMI** : concentration minimale inhibitrice

**CTCV** : Cardio-Thoracique et Chirurgie Vasculaire

**CTIN** : Comité Technique national des Infections Nosocomiales

**Dnase** : désoxyribonucléase

**ECBU** : examen cyto bactériologique des urines

**EOHH** : équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière

**GISA** : Glycopeptide intermediate *S. aureus*

**GRSA** : Glycopeptide resistant *S. aureus*

**HACCP** : analyse des risques, points critiques pour leur maîtrise

**HD** : Hôtel Dieu

**HGRL** : Hôpital Georges et René Laennec

**InVS** : institut de veille sanitaire

**KTG** : Kanamycine Tobramycine Gentamicine

**LCR** : liquide céphalo-rachidien

**LSA** : Lincosamide Streptogramine A

**LPV** : leucocidine de Panton et Valentine

**MH** : Mueller Hinton

**MLS** : Macrolides Lincosamides Streptogramines

**MODSA** : modified *S. aureus*

**MPU** : médecine polyvalente-urgence

**MRSA** : methicillin resistant *S. aureus*=**SARM**

**MSCRAMM** : Microbial Surface Component Recognizing Adhesive Matrix Molecule

**PLP** : protéine de liaison aux pénicillines

**RAISIN** : Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections

**RFLP** : Restriction Fragment Length Polymorphism

**SA** : Streptogramine A

**SASM** : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

**SARM** : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

**SAU** : Service Accueil Urgences

**SB** : Streptogramine B

**SRIS** : syndrome de réponse inflammatoire systémique

**SSR** : soins de suite et réadaptation

**TIAC** : toxi-infections alimentaires collectives

**Ti SARM** : taux d'incidence du SARM

**TSST** : toxine du choc toxique staphylococcique

**Ufc** : unité formant colonie

**UHCD** : Unité d'Hospitalisation de Courte Durée

**URSAD** : urines sur sonde à demeure

**UTT** : Unité de Transplantation Thoracique

**VISA** : Vancomycin intermediate *S. aureus*

**VRSA** : Vancomycin resistant *S. aureus*

NOM : PRENDKI

PRENOM : VIRGINIE

**Titre de Thèse : La résistance de type LSA chez *Staphylococcus aureus* peut-elle être un outil pour comprendre la transmission des SARM à l'hôpital ?**

---

## RESUME

**Objectifs** : *Staphylococcus aureus* est le deuxième germe en cause dans les infections nosocomiales en France et le taux de résistance à la méticilline au sein de l'espèce y est de 30 à 40%. L'objectif de cette étude est de décrire des infections à SARM de phénotype rare, les LSA (moins d'un pour cent des SARM totaux), et d'évaluer l'intérêt de cet antibiotype en tant que marqueur épidémiologique.

**Matériel et méthode** : Il s'agit d'une étude rétrospective qui concerne 112 patients ayant eu un prélèvement à visée diagnostique positif à SARM-LSA au CHU de Nantes en 2002 et 2003. La nature des prélèvements et les caractéristiques des patients ont été étudiées. Nous avons répertorié les services dans lesquels le premier résultat positif est survenu, ainsi que ceux fréquentés par le patient dans le mois précédent, période présumée contaminante.

**Résultats** : Les patients infectés à SARM-LSA semblent avoir globalement les mêmes caractéristiques que ceux infectés par le SARM tous phénotypes confondus. Cependant, ils semblent avoir plus souvent fréquenté le CHU de Nantes. Le service où le plus grand nombre de prélèvements a été réalisé est l'accueil des urgences, qui est également le service le plus fréquenté pendant le mois présumé de contamination. L'étude de la fréquentation hospitalière des patients a permis de mettre en évidence des épidémies par manuportage non détectées en l'absence d'analyse du phénotype LSA.

**Conclusion** : Grâce à cette étude, nous avons pu mettre en évidence des filières de soins semblant plus propices à transmettre le SARM dans notre CHU. Nous avons détecté des points critiques de transmission pour y renforcer les politiques d'hygiène. Notre étude pourra être complétée par de nouvelles recherches épidémiologiques, comme par exemple le dépistage ciblé de certains patients à risque.

---

**MOTS CLES** : SARM-LSA, infections nosocomiales, transmission croisée, manuportage, marqueur épidémiologique.