UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2003 N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : Santé Publique et Médecine Sociale

par

Sophie VERQUIN FERREOL

Née le 23 Avril 1972 à Saint Germain en Laye

Présentée et soutenue publiquement le 20 Juin 2003

INFECTIONS NOSOCOMIALES A *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTANT A LA METICILLINE DANS UN SERVICE DE REANIMATION MEDICALE POLYVALENTE : FACTEURS DE RISQUE, MORBIDITE ET IMPACT ECONOMIQUE.

Président : Monsieur le Professeur P. LOMBRAIL

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur D. LEPELLETIER

A Monsieur le Professeur P. LOMBRAIL

Président de notre jury de thèse.
Soyez assuré de ma gratitude pour l'honneur que vous nous faites et pour m'avoir toujours soutenu dans l'ensemble de mes projets.
Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur D. VILLERS

Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury.
Votre soutient et votre disponibilité ont permis de mener à bien ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de ma respectueuse considération.

A Monsieur le Professeur FANELLO

Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury.
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de ma respectueuse considération.

A Madame le Docteur F. LEGALLOU

Qui a accepté de faire partie de ce jury.
Ta disponibilité et ta gentillesse m'ont été d'une précieuse aide dans la réalisation de ce travail et je t'en remercie vivement.

A Monsieur le Docteur D. LEPELLETIER

Qui m'a fait l'honneur d'être mon Directeur de thèse.
Tes compétences, ta grande disponibilité et tes précieux conseils ont été un soutient inestimable pour moi.
Reçois ici mes sincères remerciements pour avoir accepté de conduire ce travail.

A Marc, mon mari

Qui a su m'entourer des conditions idéales pour la réalisation de ce travail.
Et qui a toujours fait preuve d'un soutient et d'une patience sans limite tout au long de ma formation.

A Vincent
Avec toute ma tendresse.

A mes parents, mon frère et ma sœur
Avec toute mon affection.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

Partie 1 : Généralités

1. DEFINITIONS DES INFECTIONS NOSOCOMIALES

1.1 Définition générale d'une infection nosocomiale
1.2 Définitions des infections nosocomiales retenues dans l'étude

2. STAPHYLOCOCCUS AUREUS

2.1 Rappel micro-biologique

2.1.1 Morphologie
2.1.2 Caractères culturaux
2.1.3 Structures antigéniques

2.1.3.1 Antigènes structuraux d'espèce
2.1.3.2 Antigènes spécifiques
2.1.3.3 Capsule
2.1.3.4 Récepteurs

2.1.4 Substances élaborées

2.1.4.1 Toxines protéiques

2.1.4.1.1 Hémolysine
2.1.4.1.2 Leucocidine
2.1.4.1.3 Exfoliatine
2.1.4.1.4 Entérotoxine
2.1.4.1.5 Toxine du TSST

2.1.4.2 Enzymes

2.1.4.2.1 Coagulase libre
2.1.4.2.2 Coagulase liée
2.1.4.2.3 Fibrinolysine
2.1.4.2.4 Autres

2.1.5 Immunité

2.2 Pathogénie du *Saphylococcus aureus*

2.2.1 Pathogénie bactérienne
2.2.2 Colonisation / Infection

2.3 Facteurs de risque

2.4 Réservoirs

2.5 Mode de transmission

2.6 Mécanismes et Epidémiologie de la résistance

2.6.1 Généralités
2.6.2 Résistance aux Bêta-lactamines
2.6.3 Résistance aux Glycopeptides
2.6.4 Résistance aux Aminosides
2.6.5 Résistance aux Fluoroquinolones
2.6.6 Résistance aux Macrolides, Lincosamines, Streptogramines
2.6.7 Résistance à la Rifampycine, Fosfomycine, et Acide fusidique

2.7 Thérapeutique

2.7.1 Thérapeutique actuelle
2.7.2 Perspectives thérapeutiques

Partie 2 : Enquêtes Cas / Témoins

Infections à *Staphylococcus aureus* versus patients non infectés.

1. **MATERIEL ET METHODE**

1.1 Situation de l'étude
1.2 Type et durée de l'étude
1.3 Critères d'inclusion
1.4 Critères d'exclusion
1.5 Critères d'appariement
1.6 Source et recueil des données
1.7 Analyse statistique

2. **RESULTATS**

2.1 Etude descriptive

2.1.1 Taux d'incidences

2.1.2 Les Cas

2.1.2.1 Patients infectés à SARM

a) Caractéristiques générales
b) Index de gravité et Score Oméga
c) Infection et Antibiothérapie

2.1.2.2 Patients infectés à SASM

a) Caractéristiques générales
b) Index de gravité et Score Oméga
c) Infection et Antibiothérapie

2.1.3 Les Témoins

2.1.4 Les Exclus

2.2 Etude descriptive selon les sites infectés

2.2.1 Pneumopathie
2.2.2 Bronchite
2.2.3 Bactériémie
2.2.4 Infection urinaire

2.3 Résultats de l'appariement Cas-Témoins

2.4 Etude comparative uni-variée

2.4.1 Comparaison SARM versus SASM

2.4.1.1 Données quantitatives
2.4.1.2 Données qualitatives
2.4.1.3 Comparaison selon le site infecté

2.4.2 Comparaison *S. aureus* versus Témoins

2.4.3 Comparaison SARM versus Témoins

2.4.4 Comparaison SASM versus Témoins

2.4.5 Comparaison *S. aureus* versus Exclus

2.5 Etude économique

2.5.1 Coût de l'antibiothérapie

2.5.1.1 Caractéristiques économiques et moléculaires
2.5.1.2 Coût par famille d'antibiotiques

2.5.2 Analyse comparative des coûts

2.5.2.1 SARM versus SASM
2.5.2.2 *S. aureus* versus Témoins
2.5.2.3 SARM versus Témoins
2.5.2.4 SASM versus Témoins
2.5.2.5 Selon le site infecté

3. **DISCUSSION**

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

Annexe 1 : Index de gravité simplifié
Annexe 2 : Score Oméga
Annexe 3 : Les coûts en Pharmaco-économie
Annexe 4 : Grille de recueil des données

INTRODUCTION

Durant la dernière décennie, les infections nosocomiales (IN) sont devenues un problème majeur de santé publique en raison de la morbidité, de la mortalité et de leur impact socio-économique (1). Elles constituent aujourd'hui une préoccupation prioritaire des établissements de santé, privés et publiques. En France on estime entre 500 000 et 800 000 le nombre de patients qui contractent chaque année une IN (2). L'enquête nationale de prévalence réalisée en 2001 a montré que 7,4% des patients présents un jour donné à l'hôpital était atteint d'une IN (1,2).

Parallèlement, l'émergence des germes résistants aux antibiotiques représente également un véritable problème au sein des établissements de santé et pose des difficultés quotidiennes, thérapeutiques, pratiques et économiques sans compter l'impact sur la morbi-mortalité des infections causées par ces germes (3).

La France est l'un des pays développé présentant les taux de prévalence des germes résistants les plus élevés (4). Trois comparaisons internationales récentes montrent que la fréquence des souches résistantes parmi les espèces bactériennes communément responsables d'IN est élevée dans notre pays, qu'il s'agisse de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) ou de bacilles à Gram négatif producteurs de bêta-lactamases. S'il existe des variations géographiques, de nombreuses études ont montré que ces espèces bactériennes étaient endémiques dans la plupart des hôpitaux français quels que soient le type et la taille de l'établissement (5).

L'émergence intra-hospitalière de Bactéries Multi-Résistantes (BMR) a été favorisée par un certain nombre de facteurs : l'augmentation du nombre de patients à haut risque infectieux du fait des procédures invasives ou des traitements immuno-suppresseurs, le nombre croissant de patients infectés et donc susceptibles de disséminer les micro-organismes, l'utilisation massive d'antibiotiques sélectionnant les germes les plus résistants (6).

Depuis les vingt dernières années, le SARM est devenu le principal germe d'acquisition hospitalière dans le monde (7). Les souches de SARM sont actuellement responsables d'une épidémie hospitalière à l'échelle mondiale et finalement ces bactéries sont devenues endémiques dans les hôpitaux de nombreux pays et dans la majorité des cas, quelques clones épidémiques se surajoutent à l'endémie de base (8). Plus de 40% des souches

de *S. aureus* isolées à l'hôpital sont résistantes à la méticilline (9,10). Ces bactéries sont devenues dans certaines populations de malades les premiers agents responsables d'IN (8).
Après une période initiale de quiescence relativement brève, la résistance de *S. aureus* a augmenté régulièrement depuis la fin des années 1970 aux Etats Unis comme dans les pays d'Europe (principalement les Pays d'Europe centrale et d'Europe du sud) (11).
La France est l'un des pays européens où le taux de résistance à la méticilline est le plus élevé (12) ainsi l'incidence des patients infectés par les souches résistantes est préoccupante. L'analyse de l'impact délétère de cette résistance s'avère donc nécessaire pour établir le niveau des priorités des programmes volontaristes de contrôle de ces infections (13).

Les facteurs de risque d'acquisition du SARM sont bien connus : l'âge élevé, l'hospitalisation en unité de soins intensifs, les antécédents d'hospitalisation, la présence de procédures invasives et la prise récente d'antibiotiques. Or actuellement de nombreux patients hospitalisés ont un ou plusieur(s) facteur(s) de risque en raison de l'impact des avancées diagnostiques et thérapeutiques associés à une moyenne d'âge de plus en plus élevée. Ces considérations associées à des mesures de contrôle inadéquates aident à comprendre la persistance du SARM en dépit des efforts mis en œuvre pour maîtriser la diffusion de cette bactérie (11).

Bien que les unités de Réanimation ne comprennent en général qu'une faible proportion de lits hospitaliers (inférieure à 5%) et qu'elles ne représentent que 8% à 15% des admissions à l'hôpital (14), elles constituent cependant le théâtre d'une forte proportion des infections acquises à l'hôpital. On estime en effet que 20 à 25% de l'ensemble des IN sont acquises dans les secteurs de Réanimation (15).
S. aureus est le micro-organisme le plus fréquemment rencontré dans les IN acquises dans les USI européennes (4). En 1996, 37% des souches de *S. aureus* isolées dans les hôpitaux de l'Assistance Publique- Hôpitaux de Paris étaient multi-résistants et ce chiffre atteignait 46% des souches isolées chez les patients en Réanimation (16).
L'impact économique des infections acquises en Réanimation varie d'une institution à l'autre, d'un pays à l'autre et en fonction des modes de remboursement propres aux différents systèmes sanitaires. Mais de façon générale, les unités de Réanimation sont particulièrement concernées par la montée du coût hospitalier. En France comme aux USA ces services représentent environ 15% du budget total de l'hôpital. Ceci se justifie par la sévérité des pathologies prises en charge et par les progrès technologiques. (14)

A l'heure actuelle, les études réalisées sur les infections nosocomiales à *S. aureus* se sont attachées à étudier les facteurs de risque de développer de telles infections ainsi que la différence de virulence entre les *S. aureus* sensibles et résistants à la méticilline.

Les études cas témoins portant sur les infections à *S. aureus*, tiennent peu compte, en général de l'état de gravité du patient. D'autre part, elles comparent des patients infectés à *S. aureus* à des patients non infectés par ce germe mais qui peuvent l'être par d'autres bactéries, ce qui introduit probablement un biais dans l'interprétation des résultats.

Les études économiques réalisées sur ce sujet se restreignent souvent à donner une approximation de l'impact économique des IN à *S. aureus* en multipliant le nombre de jours additionnels liés au problème infectieux par l'estimation du coût moyen journalier (6,15). De plus, le coût de l'antibiothérapie et les coûts non médicaux sont peu souvent évalués. Par ailleurs, n'apparaît, en général, dans ces études qu'une évaluation isolée du « coût » d'une bactériémie ou d'une pneumopathie, et rarement une appréciation du coût global des infections à *S. aureus.*

La particularité de cette étude est de réaliser une comparaison entre les patients infectés à SARM et ceux infectés à SASM d'une part, et d'autre part, de réaliser une double enquête cas témoins, en comparant les patients infectés à SARM et à SASM à deux groupes de patients totalement indemnes d'infections (que ce soit à *S. aureus* ou à d'autres germes).

Outre la mise en évidence de facteurs de risque, nous avons voulu prendre en compte, l'état de gravité et le devenir des patients en Réanimation. Nous avons donc réalisé un suivi chronologique des patients par la construction d'un Index de Gravité Simplifié (IGS), à l'entrée, trois jours avant l'infection et le jour de l'infection. Par ailleurs, l'index Oméga reflétant l'importance de la prise en charge globale du patient a également été étudié.

Pour évaluer l'impact économique des IN à *S. aureus* en Réanimation, nous avons pris en compte non seulement l'excès de durée de l'hospitalisation mais aussi le coût de l'antibiothérapie ainsi que celui de la prise en charge médicale en utilisant la corrélation : coût- score Oméga.

PARTIE 1

1. DEFINITIONS DES INFECTIONS NOSOCOMIALES

1.1 Définition générale d'une infection nosocomiale (IN) (18).

Une infection est dite nosocomiale si elle apparaît au cours ou à la suite d'une hospitalisation et si elle était absente à l'admission à l'hôpital.
Lorsque la situation précise à l'admission n'est pas connue, un délai d'au moins 48 heures après l'admission (ou un délai supérieur à la période d'incubation lorsque celle ci est connue) est communément accepté pour distinguer une infection d'acquisition nosocomiale d'une infection communautaire. Toutefois, il est recommandé d'apprécier, dans chaque cas douteux, la plausibilité du lien causal entre hospitalisation et infection.

Pour les infections du site opératoire, on considère comme nosocomiales les infections survenues dans les 30 jours suivant l'intervention ou, s'il y a mise en place d'une prothèse ou d'un implant, dans l'année qui suit l'intervention.

Pour les besoins de certaines enquêtes, les infections nosocomiales peuvent être différenciées en fonction de leur acquisition : infection acquise au sein du service où l'enquête est effectuée ou bien dite « importée », c'est à dire acquise dans un autre hôpital voire dans un autre service de l'établissement (l'infection étant alors présente au moment de l'admission dans le service enquêté). Les mêmes critères de définition du caractère nosocomial s'appliquent dans ce cas.

En 1988, furent crées les Comités de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) qui ont pour rôle d'organiser, de planifier et d'animer la lutte contre ces infections. Tous les établissements assurant le service hospitalier public doivent en être dotés.

1.2 Définitions des infections nosocomiales retenues dans cette étude

(Selon le CDC ATLANTA)

Pneumopathie

Cas 1 : Râles ou matités

ET un des signes suivants :

- Apparition ou modification d'une expectoration
- Isolement de micro-organismes à partir d'hémocultures
- Isolement d'agents pathogènes à partir : d'aspiration trans-trachéale, de brossage ou de biopsie bronchique.

Cas 2 : Image à la radiographie thoracique avec un infiltrat récent ou évolutif, une cavité, un épanchement pleural

ET un des signes suivants :

- Expectoration purulente ou modifiée
- Isolement de micro-organismes à partir d'hémoculture
- Isolement d'agents pathogènes à partir : d'aspiration trans-trachéale, de brossage ou de biopsie bronchique
- Isolement de virus ou test antigénique positif
- Anticorps IgM détectés ou IgG multipliés par 4 sur 2 prélèvements successifs
- Découverte histo-pathologique.

Bronchites

Le patient ne doit pas présenter de signes cliniques ou radiologiques de pneumopathie

ET présence de DEUX des signes suivants :

- Fièvre > 38°C
- Toux
- Expectoration
- Râles ronflants ou sibilances

ET présence d'UN des signes suivant

- Germe isolé sur aspiration profonde ou après bronchoscopie
- Recherche d'antigènes, positive dans les sécrétions respiratoires
- Anticorps IgM détectés ou IgG multipliés par 4 sur 2 prélèvements successifs.

Bactériémies

Cas 1 : Germe pathogène isolé d'hémoculture, non impliqué dans l'infection d'un autre site.

Cas 2 : Présence d'UN des signes suivants :

- Fièvre > 38°
- Frissons
- Hypotension

Et UN des signes suivants :

- Germe commensal de la peau (*diphteroides, Bacillus sp, Staphylococcus* à coagulase négative, microcoques sp) isolé de 2 hémocultures non lié à l'infection d'un autre site,
- Germe commensal de la peau isolé d'hémoculture chez un patient porteur d'un cathéter ET prescription d'une antibiothérapie appropriée,
- Antigène positif dans le sang et germe non lié à l'infection d'un autre site.

Infection urinaire :

Cas 1 : Patient sondé (sondage à demeure) dans les sept jours précédant le prélèvement : ECBU avec mico-organismes > 10^5 UFC/mL avec deux espèces bactériennes au plus.

Cas 2 : Patient non sondé : deux ECBU successifs contenant le même germe > 10^5 UFC/mL avec deux espèces bactériennes au plus.

Cas 3 : Fièvre >38°C sans autre origine et ou envies impérieuses et ou pollakiurie et ou tension sus pubienne et ECBU : germe unique >10^5 UFC/mL avec deux espèces bactériennes au plus. Ou ECBU : germes >10^3 UF/mL et polynucléaires 10^4/mL.

3. *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

2.1 Rappel microbiologique

2.1.1 Morphologie

Staphylococcus aureus se présente sous l'aspect de cocci réunis en diplocoques ou en amas (« grappe de raisin »), inconstamment capsulés. Il mesure 0,5 à 0,7 µm de diamètre.

2.1.2 Caractères culturaux

S. aureus se développe rapidement sur les milieux usuels, s'accommode de grandes variation de pH et de température (10-45°C). La plupart des souches élaborent un pigment donnant une couleur dorée à la colonie. *S. aureus* est capable de croître en milieu hyper-salé et de survivre longtemps dans le milieu extérieur.

2.1.3 Structures antigéniques

2.1.3.1 Antigènes structuraux d'espèce :

Le peptidoglycane : est responsable d'hyperthermie, de l'activation du complément et du chimiotactisme, de thrombocytopénie et de dermonécrose.

L'acide ribitol-teichoïque : peu toxique, il induit la formation d'anticorps dont le dosage serique peut être utile au diagnostic.

La protéine A : a pour caractéristique de se fixer sur le fragment Fc des immunoglobulines G (propriété utilisée pour la préparation des bio-réactifs).

2.1.3.2 Antigènes spécifiques :

La paroi du *S. aureus* contient aussi de nombreux antigènes spécifiques de type dont la mise en évidence est utilisée en épidémiologie (stéréotypie).

2.1.3.3 Capsule :

Certaines souches de *S. aureus* élaborent à leur surface soit une capsule véritable, soit une substance poly-saccharidique visqueuse dénommée « slime », support des propriétés d'adhésion.

2.1.3.4 Récepteurs :

Il existe aussi, à la surface des Staphylocoques, des récepteurs bactériophagiques ; l'utilisation de bactériophages spécifiques (lysotypie) permet de conduire des enquêtes épidémiologiques.

2.1.4 Substances élaborées

2.1.4.1 Les toxines protéiques

2.1.4.1.1 Les hémolysines ou staphylolysines (α, β, γ, δ)

La staphylolysine α, synthétisée par 80 à 90% des souches, est active sur les hématies mais aussi sur les muscles lisses (vasoconstriction) ; elle entraîne une libération d'histamine. La recherche des anticorps qu'elle induit (antistaphylolysine α) est utilisée pour le sérodiagnostic.

2.1.4.1.2 La leucocidine

La leucocidine, formée de deux constituants protéiques, est toxique pour les granulocytes, les macrophages et les basophiles.

2.1.4.1.3 Les exfoliatines ou toxines épidermolytiques

Ces toxines ont un tropisme cutané et n'existent pas chez tous les *S. aureus*. Leur action se traduit par un clivage intra-épidermique aboutissant à un décollement bulleux. La pathogénie des lésions cliniques dépend de la localisation de la souche et de l'état immunitaire du patient. Lorsque celui-ci ne possède pas d'anticorps contre l'exfoliatine, celle-ci diffuse dans tout l'organisme par le sang et crée des lésions généralisées (maladie de RITTER).

La proportion des sujets possédant des anticorps est de 50% à l'âge de 10 ans et de 80% à l'âge adulte, les anticorps sont transmis passivement au nouveau-né.

2.1.4.1.4 Les entérotoxines

Sont au nombre de 7 : A,B,C1,C2 ,C3,D,E et sont différenciées par leurs caractères antigéniques. Un peu plus de la moitié des souches de Staphylocoques produisent des entérotoxines. Celles-ci résistent aux enzymes protéolytiques du tube digestif et partiellement à la chaleur. Ces toxines sont responsables d'intoxications alimentaires caractérisées par l'ingestion de toxine préalablement sécrétée dans l'aliment et peut-être d'entérocolites post antibiotiques. L'action sur l'intestin est indirecte par l'intermédiaire du système nerveux végétatif : la toxine traverse la muqueuse gastrique et jéjunale et agit sur les différents organes.

2.1.4.1.5 La toxine du syndrome de choc toxique staphylococcique ou TSST

Cette toxine est produite par 95% des souches isolées lors du Syndrome du Choc Toxique Staphylococcique (SCTS) d'origine vaginale et par 15 à 20% des souches non associées à un SCTS ; elle induit la production d'interleukine 1.

2.1.4.2 Les enzymes

2.1.4.2.1 La coagulase libre

S. aureus fabrique une exo-enzyme capable de coaguler en quelques heures le plasma humain citraté, hépariné ou oxalaté ; la coagulase agit sur une substance similaire à la prothrombine. Son rôle pathogénique est double : elle englobe les cocci dans une coque de fibrine qui les protège de la phagocytose et elle est à l'origine de thrombophlébites suppurées.

2.1.4.2.2 La coagulase liée ou clumping factor

Cette protéine qui est un constituant de la paroi, fixe le fibrinogène et entraîne l'agglutination des Staphylocoques.

2.1.4.2.3 La fibrinolysine ou staphylokinase

Cette enzyme active le plasminogène en plasmine et contribue à la dislocation du caillot et à la formation de micro-embols bactériens responsables de métastases septiques.

2.1.4.2.4 Autres enzymes

S. aureus excrète de nombreuses autres enzymes : désoxyribonucléases (thermostables), lipases, phosphatases, hyaluronidases, protéases, lysozyme, bêta-lactamases.

2.1.5 Immunité

La fréquence du portage sain chez l'homme implique l'existence d'une immunité naturelle efficace.

L'immunité cellulaire est la plus importante.

L'immunité humorale joue un rôle plus discret sauf vis à vis de certaines toxines (exfoliatine, entérotoxine, TSST1).

2.2 Pathogénie du *Staphylococcus aureus*

2.2.1 Pathogénie bactérienne

Staphylococcus aureus est connu comme agent causal d'infection depuis 1882, lorsque OGSTON a identifié son rôle dans la formation d'abcès et de sepsis (19).
Les infections sur cathéters, sondes ou matériels d'ostéosynthèse, les pneumopathies et les infections urinaires sont les localisations les plus fréquentes des infections nosocomiales à *S. aureus*. Elles peuvent être à l'origine d'un état septicémique avec localisations secondaires osseuses, pulmonaires, rénales, cérébrales, valvulaires.
C'est au niveau de la porte d'entrée que l'on observe les premiers signes inflammatoires suivis rapidement de phénomènes suppuratifs et nécrotiques. A partir de ce foyer initial, le processus tend à diffuser par atteinte des veinules avec constitution d'une thrombophlébite, point de départ possible d'une septicémie avec emboles septiques.

Les infections à SARM viennent s'ajouter aux infections à SASM et non pas s'y substituer. C'est ce que montre chaque année depuis 1993, l'étude réalisée sur deux mois à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ; il s'agit donc bien de deux problèmes distincts et indépendants du point de vue épidémiologique (13,20).
Depuis une vingtaine d'années, la majorité des études rétrospectives hospitalières n'ont pas montré de différence de virulence entre les *S. aureus* résistants et sensibles à la méticilline (21,22) et ce en terme de complications infectieuses, de durée d'hospitalisation et de mortalité (23). Pourtant à l'heure actuelle de récentes études (17,23,24), utilisant une méthodologie différente (ajustement sur plusieurs facteurs de risques), tendent à démontrer que le taux de mortalité des bactériémies à SARM serait plus élevé que le taux de mortalité des bactériémies à SASM. Cette disparité dans les conclusions montre la difficulté de contrôler les facteurs de risques de morbidité et de mortalité.

2.2.2 Colonisation / Infection

Le SARM peut être la cause à la fois d'une colonisation et d'une infection pouvant aller d'une infection cutanée bénigne à des infections systémiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital (25).

Une colonisation à *Staphylococcus aureus* est définie par la présence d'un ou plusieurs prélèvement(s) bactériologique(s) positif(s) en l'absence de signes cliniques d'infection (26).
Les principaux sites colonisés sont les narines, les aisselles, le périnée mais également la peau, le tube digestif, les plaies et les voies aériennes supérieures.
L'utilisation d'antibiotiques à excrétion biliaire entraîne une modification de la flore intestinale et sélectionne ainsi des souches résistantes. Par résistance associée ou croisée à la résistance à la méticilline, les souches de SARM deviennent majoritaires dans la flore digestive. La colonisation intestinale par les SARM induit celle de la zone péri-anale et de l'ensemble du périnée. La dissémination aux sites cutanés et muqueux, riches en *S. aureus* se fait tout naturellement par les mains du patient et ces malades colonisés par des SARM contaminent les mains des personnels soignants favorisant ainsi la dissémination de ces germes vers d'autres sujets (27).
La colonisation par le *Staphylococcus aureus* peut être permanente ou transitoire et est plus fréquente chez les patients fragilisés : cas des patients hospitalisés en Réanimation. D'autre part les patients qui bénéficient, pour une infection à un autre germe que le *Staphylococcus aureus*, d'une antibiothérapie inactive sur le SARM, ont plus de risque d'être colonisés par ce germe, il est donc important d'identifier, d'isoler ou de regrouper les patients colonisés.
Au cours d'une épidémie, il est habituel qu'une fraction importante de « malades réservoirs » soit seulement colonisée, THOMSON et Coll ont ainsi trouvé 47% de malades colonisés parmi les 140 patients touchés au cours d'une épidémie (8).
Les malades colonisés peuvent être reconnus par les prélèvements cliniques usuels mais une fraction non négligeable peut rester longtemps méconnue, du moins avant la survenue d'une éventuelle infection secondaire déclarée (8).
Les prélèvements à visée de dépistage effectués par écouvillonage de la muqueuse nasale permettent d'identifier la grande majorité des porteurs sains méconnus lors de l'admission. En cours d'hospitalisation, on a le choix entre les prélèvements de la muqueuse nasale et les prélèvements des voies respiratoires et des plaies, lesquels permettent de dépister la quasi totalité des malades ayant acquis une colonisation au cours du séjour hospitalier (8).

Une infection à *Staphylococcus aureus* est définie par un prélèvement bactériologique positif, accompagné de signes infectieux et d'une réponse immunitaire.
Ainsi la différence entre une colonisation eu une infection se fait–elle sur la présence ou non de signes cliniques (13).

Une fois colonisé, le patient, a environ une chance sur deux ou trois de ne pas devenir « infecté » (8,28,29).
La corrélation quantitative entre la colonisation et l'infection est bien démontrée par les études épidémiologiques comme le montre le tableau suivant (20) :

Relation entre la colonisation et l'infection : incidence en situation d'épidémie installée en Réanimation

	Population	Porteurs	Infectés
SARM			
Brun-Buisson, 1994	546	84 (15%)	31/84 (37%)
Mounier, 1995	68	42 (68%)	17/42 (40%)
Pujol, 1996	488	63 (13%)	24/63 (38%)

Les infections à SARM sont réputées pour être précédées d'une colonisation par le même germe (16) : Truffault et coll ont montré que devant un prélèvement micro-biologique positif à *S. aureus*, une colonisation préalable à SARM est un important facteur prédictif de méticillino-résistance de la souche infectante. La colonisation à SARM semble être un facteur de risque d'infection secondaire plus important que ne l'est la colonisation à SASM (16). En effet il a été établi que le portage nasal de *S. aureus* sensible ou résistant avait pour conséquence un taux d'infection au germe colonisant supérieur en cas de SARM (6).
Néanmoins une infection à *S. aureus* peut survenir sans phase de colonisation initiale et ce immédiatement après un geste invasif tel que la pose d'une sonde urinaire, d'un cathéter central ou périphérique ou lors d'une intervention chirurgicale.

2.3 Facteurs de risque

Les facteurs de risque de colonisation ou d'infections à *S. aureus* retenus par la majorité des études (19,23,30,31,32) sont les suivants :

- Age avancé
- Longue durée d'hospitalisation
- Sévérité de la maladie initiale
- Portage nasal du SARM
- Antibiothérapie antérieure
- Admission en USI (Unité de Soins Intensifs)
- Chirurgie récente
- Procédures invasives (cathéters intra-vasculaires, sonde urinaire, nutrition par-entérale …)
- Lésions cutanées
- Proximité d'un patient infecté ou colonisé

2.4 Réservoirs

De 30 à 50 % des sujets sains hébergent le Staphylocoque au niveau des **fosses nasales**, mais aussi de la gorge, de la peau, du périnée, et de l'intestin.

Si la contamination de l'environnement (les vêtements, la literie, les objets usuels, l'air et les poussières, le matériel médical) joue un rôle indéniable dans certains cas, les malades colonisés ou infectés constituent le réservoir essentiel (8,19). Ceci peut s'expliquer par une hospitalisation prolongée et les multiples opportunités de contamination et de transmission croisée à l'occasion des soins ; les antibiotiques jouent probablement un rôle adjuvant par les perturbations de flore qu'ils entraînent facilitant l'implantation et /ou la sélection de souches résistantes chez les patients traités (19).

Ainsi, l'ensemble du matériel de surveillance ou de soins entrant en contact avec le malade doit être considéré comme potentiellement contaminé et le personnel doit prendre les mêmes précautions vis à vis de ce matériel que vis à vis du patient lui même (19).

Enfin le personnel soignant représente une source importante de contamination : la prévalence du portage sain est de 25% chez le personnel hospitalier, 85 % des portages ont été identifiés à partir d'un prélèvement nasal (19). Le personnel se contamine lors des contacts avec les patients ou par inhalation de particules contaminées.

Cependant les souches ne s'implantent pas normalement chez le sujet sain et ce portage est généralement transitoire, il peut néanmoins, être à l'origine de cas de transmission croisée.

Dans un faible nombre de cas, il peut exister chez le personnel soignant un portage chronique, dans ce cas il existe une corrélation entre manu-portage et portage nasal (importance de l'éradication par la mupirocine)(33).

2.5 Mode de transmission

La plupart des auteurs s'accordent à reconnaître que les mains du personnel soignant constituent le principal vecteur de transmission du *S. aureus*. Celles ci sont le plus souvent contaminées de façon transitoire par contact direct avec un patient colonisé ou infecté ; ou par l'utilisation de substances contaminées ou encore par l'environnement (literie, poignée de porte, robinetterie, blouse…..) (19). Ceci souligne l'importance de la mise en place de mesures d'isolement : Jerinigan et ses collaborateurs estiment que le taux de transmission des patients en isolement de contact est significativement plus bas que chez les patients non isolés (0,009 transmissions par jour).

Il est essentiel de rappeler que les anciens malades colonisés ou infectés peuvent rester porteurs chroniques pendant de mois voire des années, ces patients sont source de ré-introduction de SARM lors de ré-admission et potentiellement à l'origine de nouvelles épidémies s'ils sont méconnus (5,8).

2.6 Mécanismes et épidémiologie de la résistance

2.6.1 Généralités

Les Staphylocoques dorés résistants à la méticilline sont les bactéries probablement le plus souvent responsables d'infections nosocomiales dans les hôpitaux du monde entier.
L'émergence des premières souches de Staphylocoques résistants à un antibiotique se situe dans la majorité des cas au cours de l'année qui suit son introduction en thérapeutique. Les souches de *S. aureus* résistantes à la vancomycine font exception puisqu'elles ont été décelées en 1996 alors que la vancomycine est utilisée depuis 1958 (34). Les souches de SARM sont le plus souvent résistantes aux autres antibiotiques anti-staphylococciques.

La résistance peut être naturelle ou acquise. La résistance naturelle est inhérente à l'activité de l'antibiotique et suit son spectre habituel. Si un micro-organisme initialement sensible à un antibiotique devient résistant, on parle d'acquisition d'une résistance à cet antibiotique (8). La résistance résulte de mutations survenant au niveau des gènes chromosomiques qui pré-existent et / ou de l'acquisition de gènes véhiculés par des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons…) (34).

- Les différents mécanismes de résistance par mutation chromosomique (34) :

- Baisse de l'affinité de la cible pour l'antibiotique (bêta-lactamines, streptomycine, fluoroquinolones, mupirocine, acide fusidique, rifampycine.)
- Superproduction de la cible (bêta-lactamines, triméthoprime, sulfamides)
- Altération du transport de l'antibiotique par inhibition de sa pénétration intra-bactérienne (aminosides, fosfomycine)
- Accroissement de l'élimination de l'antibiotique dans le milieu extra-cellulaire (tétracyclines, fluoroquinolones)
- Modification d'une voie métabolique (sulfamides, triméthoprime)
- Inhibition de l'accès de l'antibiotique à sa cible (vancomycine)

- Les différents mécanisme de résistance par acquisition de gène :

Ces gènes de résistance peuvent coder pour :

- des enzymes qui modifient ou hydrolysent l'antibiotique dont la propriété anti-bactérienne est alors inactivée (bêta-lactamines, aminosides, chloramphénicol, streptogramines, macrolides, lincosamides, fosfomycine)
- des protéines qui se substituent à la cible de l'antibiotique et qui présente une faible affinité pour ce dernier (bêta-lactamines, triméthoprime, sulfamides)
- des protéines qui protègent ou modifient la cible dont l'affinité pour l'antibiotique est diminuée (macrolides, lincosamides, streptogramines, tétracyclines, minocycline)
- des protéines de transport qui augmentent l'élimination de l'antibiotique intra-bactérien dans le milieu extra-cellulaire (tétracycline, macrolide, streptogramines, acide fusidique).

Mécanismes de résistance de *Staphylococcus aureus* (35)

Antibiotiques	Mécanisme de résistance					Base génétique	
	Modification enzymatique	PLP	Altération de la cible	Efflux	Baisse de perméabilité	Chrom.	plasm
Pénicilline	+	+					
Méticilline		+				+	
Aminosides	+						+
Chloramphénicol	+					+	+
Macrolides	+		+	+		+	+
Clindamycine			+			+	+
Quinolones			+		+	+	
Rifampycine			+			+	
Triméthoprime			+			+	+
Tétracyclines			+	+		+	+
Ac Fusidique			+			+	
Vancomycine						+	
Teicoplanine						+	
Fosfomycine	+				+	+	+
Mupirocine							+

2.6.2 Résistance aux Bêta-lactamines :

- Mécanismes de résistance :

Les deux mécanismes de résistances les plus répandus sont (34) :

- L'hydrolyse des bêta-lactamines par les penicillinases dotées d'une forte affinité pour les pénicillines, exceptées les pénicillines M et inhibées par l'acide clavulanique, le sulbactam ou le tazobactam.
- La substitution des cibles naturelles des bêta-lactamines, c'est à dire les Protéines Liant les Pénicillines membranaires (PLP).

La sécrétion de pénicillinases est présente chez 70 à 90 % des *S. aureus*. Lorsque le laboratoire de bactériologie signale une résistance à la pénicilline (sans résistance à l'oxacilline), celle ci implique aussi une résistance à l'ampicilline, à l'amoxicilline, à la ticarcilline et à la pipéracilline (35). En revanche, les pénicillines associées à un inhibiteur de pénicillinase (acide clavulanique, sulbactam, tazobactam) ou les bêta-lactamines insensibles aux pénicillinases (céphalosporines, imipénem) restent actives. Fait important en pratique, les céphalosporines de troisième génération (cefotaxime et ceftriaxone) sont dix fois moins actives que l'oxacilline sur le Staphylocoque, ce qui rend leur utilisation illogique en dehors d'infections mixtes (36).

La classique résistance à la méticilline est due à des modifications des Protéines liant la Penicilline. Les PLP sont des enzymes qui interviennent dans la synthèse du peptidoglycane et sont la cible des bêta-lactamines (35).

Il existe donc sur la paroi bactérienne une nouvelle cible des bêta-lactamines insensible à ces antibiotiques : la protéine de liaison aux pénicillines PLP2a, codée par le gène *mecA* (36), qui confère à la bactérie une résistance croisée entre les bêta-lactamines.

- Epidémiologie

En 1940, l'introduction de la pénicilline G a résolu temporairement le problème des infections à *S. aureus* or la résistance à la pénicilline est passée de 14% en 1946 à 59% en 1948. Ainsi, dès 1950, la plupart des infections staphylococciques hospitalières était due à des souches résistantes à la pénicilline (34).

En ce qui concerne la résistance à la méticilline, celle ci est connue depuis les années 1960, environ six mois après l'introduction de cet antibiotique (en février 1961). Très rapidement

cette résistance s'est répandue en France, en Grande Bretagne et au Danemark pour atteindre 15 à 25% des souches dans les années 70. Dès la fin des années 1960, apparaissent des deux cotés de l'Atlantique, les premières grandes épidémies hospitalières de SARM. Une rapide diffusion internationale de ces souches a été observée au début des années 1970 ; ainsi en France, la prévalence des SARM dans les grands hôpitaux universitaires est alors déjà à 35% des isolements de *S. aureus*. Malgré une régression jusqu'à 10% et un plateau observé au début des années 1980, ceux ci n'ont cessé d'augmenter depuis lors. Si quelques Pays d'Europe du Nord (notamment le Danemark et les Pays Bas), ayant pris assez tôt les mesures de surveillance et d'organisation de la lutte contre la diffusion hospitalière de ces germes, ont pu échapper à cette montée inexorable de la résistance, la plupart des pays des cinq continents sont confrontés maintenant, bien qu'à des degrés divers à une situation d'épidémie chronique installée de longue date (8).

En France, la fréquence de la résistance à l'oxacilline des souches adressées au centre de référence des Staphylocoques a progressé de 10% à 20% entre 1980 et 1990 ; l'enquête « hôpital propre II » menée en 1995 dans 40 hôpitaux globalement représentatifs de l'hospitalisation publique française montrait une prévalence médiane de 5/1000 patients hospitalisés. Le phénomène le plus inquiétant est la diffusion actuelle de ces souches à l'ensemble des catégories de services, qu'il s'agisse bien sûr des services les plus à risques, tels les unités de soins intensifs mais aussi des services de médecine, de pédiatrie et de chirurgie de toutes catégories, incluant la chirurgie « propre » (8).

Les données épidémiologiques actuelles disponibles sur les infections à SARM en France montrent une situation préoccupante. En effet, la prévalence de la résistance à la méticilline toute infection confondue se situe selon les études entre 28,1% et 41,7% et l'incidence des patients hospitalisés et présentant un prélèvement positif à SARM se situe entre 0,54 et 0,99 pour cent patients admis dans les établissements de courts séjours et entre 0 ,49 et 1,16 pour 1000 jours d'hospitalisations. Le SARM à lui seul est responsable de plus de 10% des infections nosocomiales et la prévalence de la résistance à la méticilline dans l'espèce pour les seules infections nosocomiales est supérieure à 50%.
Ainsi globalement, en France chaque année, 35 à 70 000 patients hospitalisés présentent un prélèvement à visée diagnostic positif à SARM pour un total estimé d'infections de 25 à 40 000 (13).

2.6.3 Résistance aux Glycopeptides

- Mécanismes de la résistance

Actuellement, les quelques résistances observées sont des résistances par mutation.
Il s'agirait d'une inhibition de l'accès de l'antibiotique à sa cible (34,36).
Les Staphylocoques résistants à la teicoplanine ou intermédiaires peuvent être sensibles à la vancomycine (in vitro et in vivo). Par contre la résistance à la vancomycine est dans la majorité des cas accompagnée d'une résistance à la teicoplanine (34).
Lors de la culture bactérienne, les populations exprimant la résistance peuvent être majoritaires, on parle de « résistance homogène », ou être minoritaires on parle alors de « résistance hétérogène ». La résistance est dite intermédiaire lorsqu'elle est hétérogène et de bas niveau (pour la vancomycine , on parle de souche hétéro VISA).

- Epidémiologie

Depuis que la prévalence des bactéries à Gram positif multi-résistantes aux antibiotiques a augmenté d'une manière significative, la vancomycine commercialisée en 1958 comme la teicoplanine commercialisée en 1980 ont été fréquemment utilisées en clinique humaine (34).
Les premières souches de Staphylocoques résistants aux glycopeptides ou intermédiaires, isolées de patients ayant reçu ces antibiotiques, étaient des Staphylocoques à coagulase négative (*S. epidermidis* et *S. haemolyticus*). Elles ont été décrites en 1987. L'émergence des souches de *S. aureus* résistantes à ces antibiotiques était plus tardive :1990 pour les souches résistantes à la teicoplanine et 1996 pour les souches résistantes à la vancomycine (34,37).
Des souches de *S. aureus* ayant une sensibilité diminuée aux glycopeptides (GISA) ont été isolées dans différents pays : Japon, Etats Unis, Europe (France, Royaume uni, Espagne) et Asie (Hong Kong, Corée). Certaines de ces souches dérivaient de souche de SARM. Les descriptions ultérieures concernent toutes des souches méti-R. En 1995, Mainardi et coll à l'Hôpital Saint Joseph rapportent 12 souches de SARM intermédiaires pour la teicoplanine et sensibles pour la vancomycine. Six des patients correspondants avaient été traités par un glycopeptide (38).

Par la suite des souches à la fois intermédiaires pour la vancomycine et résistantes-intermédiaires pour la teicoplanine ont été rapportées dans tous les pays du globe. Aucune de ces souches n'est stricto-sensus résistante à la vancomycine.
L'émergence des souches VISA fait souvent suite à un traitement de plusieurs semaines, voir de plusieurs mois par un glycopeptide (36).
En France, la proportion de *S. aureus* intermédiaires aux glycopeptides parmi les SARM varie de 1 à 25 % selon les hôpitaux et les régions.

2.6.4 Résistance aux Aminosides

- Mécanisme

L'utilisation d'un aminoside répond au souhait d'obtenir une synergie bactéricide avec un inhibiteur de la paroi bactérienne (bêta-lactamines ou glycopeptides).
Il existe trois type d'enzymes de résistance qui confère un phénotype de résistance spécifique aux aminosides (36).

- Epidémiologie

L'amikacine est l'aminoside pour lequel le SARM a développé le plus de résistance (plus de 90%). Cet antibiotique doit être à priori évité dans les infections à Staphylocoques. En revanche, la gentamycine et la tobramycine sont moins fréquemment touchés (environ 5 à 30% des SARM) et sont les aminosides de choix en association (36).
On observe actuellement une émergence de souche de SARM sensibles à la gentamycine et qui semble correspondre à la dissémination d'un clone, sans doute dérivé d'une souche résistante à la gentamycine.

2.6.5 Résistance aux Fluoroquinolones

- Mécanisme

La résistance du Staphylocoque aux fluoroquinolones est liée à des mutations dans les cibles, que sont la gyrase et la topoisomérase IV bactériennes, impliquées dans la synthèse de l'ADN bactérien (35,36).

- Epidémiologie

La résistance est croisée entre les diverses fluoroquinolones actuellement disponibles (pefloxacine, ofloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine).
La moxifloxacine non encore commercialisée, conserve des CMI relativement basses pour environ la moitié des souches résistantes à l'ofloxacine mais ces CMI sont dix fois plus élevées que pour les souches sensibles et ne permettent probablement pas d'espérer une activité thérapeutique suffisante (36).
A l'heure actuelle, plus de 90% des souches de Staphylocoque résistant à la méticilline sont résistantes aux fluoroquinolones (27,36).
Les fluoroquinolones représentent probablement l'une des familles d'antibiotiques, qui a le plus contribué à faire progresser la résistance à la méticilline.

2.6.6 Résistances aux Macrolides, Lincosamides, Streptogramines

Le mode le plus fréquent de résistance au macrolides et aux lincosamides résulte de la production d'une enzyme d'origine plasmidique qui modifie la cible ribosomiale par méthylation. La résistance est croisée entre les macrolides, les lincosamides et les streptogramines (telle que la pristinamycine).
Les macrolides ont été largement utilisés dans les années 1980, notamment dans le traitement des pneumopathies après la découverte de la légionellose (27).

2.6.7 Résistances à la Rifampycine, Fosfomycine et Acide fusidique :

Les résistances se font essentiellement par mutation à des fréquences élevées. Les résistances plasmidiques existent pour la fosfomycine et l'acide fusidique mais sont rares. La fréquence des mutations rend obligatoire l'utilisation de ces agents en association (39).

2.7 Thérapeutique

2.7.1 Thérapeutique actuelle

- Généralités :

Les choix thérapeutiques doivent tenir compte de la sévérité clinique de l'infection staphylococccique. Si celle-ci est peu sévère, des antibiotiques non conventionnels tels que les macrolides, les synergistines ou le cotrimoxazole méritent d'être envisagés. Les anti-staphylococciques majeurs restent la référence dans les infections sévères qui sont la règle en Réanimation : les bêta-lactamines antistaphylococciques, les aminosides et les glycopeptides sont alors les premières molécules à discuter selon la sensibilité ou non à la méticilline et la nécessité ou non d'une association (40).

Dans le but de diminuer toute consommation abusive de glycopeptides, le recours à ces antibiotiques comme traitement probabiliste en présence d'un prélèvement positif à *S. aureus* devraient être limité aux patients déjà colonisés à SARM (34).

Les infections dues aux souches résistantes à la teicoplanine mais sensibles à la vancomycine peuvent être traitées avec la vancomycine. Aussi faut-il s'assurer de l'absence dans ces souches de populations portant une résistance intermédiaire à la vancomycine. Lorsque les CMI de vancomycine sont supérieures à 4 mg/l pour la majorité de la population bactérienne, les souches ne peuvent pas être éradiquées par des traitements avec les glycopeptides.

Des résultats contradictoires ont été observés pour les infections dues aux souches hétéro-visa. Des échecs thérapeutiques ont été rapportés suite à l'utilisation de la vancomycine alors que cet antibiotique a été utilisé avec succès chez certains patients.

Si la vancomycine devait être utilisée en raison du nombre limité d'antibiotiques actifs, une association avec un autre antibiotique pourrait être recommandée (34).

Molécules anti-staphylococciques classiques.

A. Majeures
Bêta-lactamines antistaphymococciques
Oxacilline, cloxacilline
Céfazoline, céfamandole
Glycopeptides
Vancomycine
Teicoplanine
B. Mineurs
Aminosides (gentamycine, nétromycine)
Rifampycine
Quinolones
Acide fusidique
Fosfomycine
Macrolides, lincosamides
Streptogramines
Cotrimoxazole

- **Choix thérapeutique initial proposé devant une infection à cocci Gram positif en amas** :

Compte tenu de leurs défauts pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, dont l'importance clinique a été confirmée dans plusieurs études, la mono-thérapie par un glycopeptide ne peut représenter un bon choix en première intention devant un tableau infectieux sévère. Leur bactéricidie lente et leur diffusion médiocre en font un traitement sous optimal dans le cas d'une infection à Staphylocoque sensible à la méticilline.

Avant l'identification définitive et l'antibiogramme, le choix empirique initial d'une infection à cocci Gram plus devrait être, si la sévérité de l'infection le justifie, l'association d'une bêta-lactamine anti-staphylococcique, d'un glycopeptide et d'un aminoside (gentamycine ou nétromycine). L'utilisation d'un glycopeptide seul fait perdre au patient des chances de guérison si l'infection se révèle causée par un Staphylocoque sensible.

- **Démarche thérapeutique proposée dans les <u>infections sévères</u> à cocci Gram plus en amas (36) :**

  - **Traitement empirique initial (48-72 H)**

Vancomycine + Bêta-lactamine antistaphylococcique + gentamycine

  - **Après identification et antibiogramme et selon le site, la sévérité et le terrain**

Méti S	***Méti R***
Bêta-lactamine +gentamycine (5 jours)	Vancomycine seule
Puis	ou
Bêta-lactamine seule ou avec	avec un ou deux partenaires
un autre partenaire	Si gentamycine S :association 5jours

  - **Association d'antibiotiques dans les infections à *S. aureus :***

Les avantages théoriques d'une association est l'élargissement du spectre bactérien, la prévention de l'émergence de multi-résistances au cours du traitement, la recherche d'un effet synergique avec augmentation de la bactéricidie. Les buts secondaires sont l'augmentation de l'efficacité afin de réduire la durée du traitement et la recherche d'un effet « starter » avec certains antibiotiques (aminosides) (9,41).

Le but de l'association est d'obtenir une action plus efficace pour un rapide succès clinique, et de prévenir le risque de développer des métastases septiques, des mutants résistants et de diminuer la toxicité.

2.7.2 Perspectives thérapeutiques

La prise en charge des infections à SARM repose essentiellement sur l'utilisation de glycopeptide mais la conduite de cette antibiothérapie peut se heurter à des difficultés soit liées à la bactérie avec l'existence de souches de sensibilité diminuées aux glycopeptides soit liées à la toxicité de ceux-ci (42).
La recherche de nouveaux antibiotiques anti-staphylococciques est plus que jamais justifée. En effet, les glycopeptides sont loin de représenter les molécules idéales dans les situations de résistance et leurs limites sont sérieuses. Leurs propriétés pharmacodynamiques sont médiocres. Leurs modalités d'administration ne sont pas simples : voie intra veineuse stricte, souvent par l'intermédiaire d'une voie veineuse centrale, nécessité de dosages sanguins répétés. La tolérance est imparfaite. Des problèmes de résistance se profilent avec la description récente de souches de sensibilité diminuées (GISA) (43).

Lors de l'ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy) de Septembre 1999 à San Francisco, ont été présentées de nouvelles molécules antibiotiques dont l'activité sur le SARM pourrait donner naissance à un espoir thérapeutique particulièrement en cas de sensibilité diminuée aux glycopeptides.

Il s'agit tout d'abord des **nouvelles céphalosporines**, celles ci sont destinées particulièrement au contrôle des bactéries à Gram positif résistantes et auraient une activité in vitro réellement intéressantes avec des CMI très basses. (MRSA : 0,12 – 2 mg/l).

Les dérivés des quinolones : les « non fluoroquinolones » dont la cible bactérienne est différente de celle des fluoroquinolones, ce qui leur confère une puissante activité sur les bactéries résistantes aux fluoroquinolones, avec une action simultanée (en tous cas pour le *S. aureus*) sur deux cibles (DNA-gyrase et topoisomérase 4, qui ne sont atteintes que séparément par les fluoroquinolones). Ceci réduirait significativement le risque d'émergence de résistance par mutations au niveau de ces deux cibles.

En ce qui concerne les nouvelles classes d'antibiotiques, nous retiendrons la **daptomycine**, les **oxazolidinones** et l'association **quinupristine/dalfopristine (Synercid®)** (34).

La daptomycine est en fait connue depuis 1986, mais avait été suspendue en raison d'une toxicité osseuse et musculaire, en dépit d'une excellente activité sur les germes à Gram positif. Actuellement cette molécule fait l'objet d'études cliniques dans les septicémies et les infections cutanées sévères à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. Son mécanisme d'action sur la cellule bactérienne, n'est pas totalement élucidé mais est en tous cas, différent de celui des glycopeptides et donc sans résistance croisée avec ces antibiotiques.
Les résultats sont globalement favorables dans le traitement d'infection par germes à Gram positif et les manifestations ostéo-articulaires antérieurement signalées sont réversibles et n'apparaissent qu'à des posologies élevées.

Les Oxazolidinones sont en fait connues depuis 5 ou 6 ans et le produit le plus évolué de cette classe est le linézolide actif sur les souches résistantes des bactéries à Gram positif. Actuellement des études se poursuivent sur l'indication de traitement des infections des bactéries Gram positif résistantes à la pénicilline et aux glycopeptides.
Le linézolide est d'ores et déjà disponible aux Etats Unis et en Grande Bretagne et devrait l'être en France courant 2002.
Il s'agit d'un inhibiteur de la synthèse protéique qui agit à un stade très précoce de cette synthèse. Aucune résistance croisée n'existe avec les autres inhibiteurs de la synthèse protéique : chloramphénicol, acide fusidique, groupe macrolides-lincosamide-streptogramine, tétracyclines.
Le linézolide a fait la preuve d'une activité anti-staphylococcique intéressante et surtout indépendante de la sensibilité ou non à l'oxaciline.
L'intérêt majeur de ce nouvel antibiotique est la bio-disponibilité totale de la forme orale (proche de 100%) et l'existence d'une forme d'administration intra-veineuse (34,43). Néanmoins des souches de *S. aureus* résistantes au linézolide ont d'ores et déjà été rapportées (63).

Le Synercid® est une streptogramine injectable qui associe deux composés : **quinupristine et dalfopristine.** Ces deux composés sont dotés d'une activité synergique qui permet à l'association d'être bactéricide. Son activité s'exerce essentiellement sur les cocci à Gram positif.

La résistance à la dalfopristine est rare, elle n'altère pas les propriétés bactéricides du **Synercid®** mais favorise l'émergence de mutants résistants expérimentalement.

En cas de résistance à la quinupristine, la synergie entre les deux streptogramines permet la conservation de l'activité mais au prix d'une baisse de la vitesse de bactéricidie (43).

Les deux atouts de cette nouvelle thérapeutique est d'avoir une activité bactéricide analogue à celle de la vancomycine et le fait que l'acquisition d'une résistance au **Synercid®** nécessite deux étapes, la résistance à un seul des composants ne suffit pas (43).

Le **Synercid®** est disponible en France depuis l'année 2001. Cet antibiotique pourrait être l'une des dernières alternatives pour le traitement des infections dues aux souches résistantes de Staphylocoques aux autres antibiotiques (34).

PARTIE 2

1. MATERIEL ET METHODE

1.1 Situation de l'étude :

L'étude présentée a été réalisée dans le service de Réanimation Médicale Polyvalente du Centre hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes.
Le CHU de Nantes est composé de 3 089 lits et accueille près de 80 000 patients par an.
Le service de Réanimation Médicale Polyvalente comprend 20 lits et reçoit près de 800 patients par an avec une durée moyenne de séjour de 8 jours environ.

1.2 Type d'étude et durée :

Il s'agissait d'une enquête CAS - TEMOINS réalisée au sein du service de Réanimation Médicale Polyvalente adulte sur une période de 7 ans (du 1er janvier 1994 au 31 décembre 2001).
Un premier groupe de « cas » se caractérisait par des patients présentant une infection nosocomiale à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM).
Un deuxième groupe de « cas » comprenait des patients infectés par *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM).

Nous avons dans cette enquête, réalisé dans un premier temps, une étude comparative descriptive des patients infectés à SARM et des patients infectés à SASM. Dans un deuxième temps, nous avons comparé respectivement le groupe des patients infectés à SARM et le groupe des patients infectés à SASM avec deux groupes de patients témoins dont l'effectif était le double de celui des cas.

1.3 Critères d'inclusions :

Tous les patients hospitalisés en Réanimation Médicale Polyvalente Adulte du CHU de Nantes entre le 1ER janvier 1994 et le 31 décembre 2001 ont été inclus dans l'étude.
Les patients devaient présenter une infection nosocomiale à SARM ou à SASM acquise et traitée dans le service.
Les infections retenues dans cette étude étaient : les infections respiratoires (bronchites, pneumopathies), les bactériémies et les infections urinaires.
La définition des pneumopathies, bronchites, bactériémies et infections urinaires d'origine nosocomiale s'est basée sur les définitions du Center for Diseases Control and prevention (CCD Atlanta, GA).
Ces sites ont été retenus en raison de la fréquence des infections associées. Les infections sur cathéters (centraux ou périphériques) et les infections cutanées, elles aussi fréquentes, n'ont pas été retenues en raison de la difficulté d'appliquer, avec rigueur, les définitions du CDC dans le cadre d'une étude rétrospective sur consultation des dossiers médicaux.

Résumé des sites d'infections retenus dans cette étude

- **Pneumopathies**
- **Bronchites**
- **Bactériémies**
- **Infections urinaires**

1.4 Critères d'exclusions :

Ont été exclus de cette étude tous les prélèvements ne correspondant pas aux sites retenus.
D'autre part, ont été également exclus de cette étude les patients qui ont présenté un prélèvement positif à SARM ou à SASM mais qui n'ont pas été traités, ceux-ci étant alors considérés comme colonisés.
Les patients présentant une réelle infection nosocomiale à *Staphylococcus aureus* contractée au sein du service de Réanimation mais dont le traitement par antibiotique a été poursuivi dans un autre service n'ont pas été retenus, ceci en raison de l'étude pharmaco-économique concernant l'antibiothérapie utilisée dans le service de Réanimation pour le traitement des infections à *Staphylococcus aureus*.
Enfin les patients décédés avant la mise en route du traitement ont également été exclus de cette étude.

Résumé des critères d'exclusion

- **Patients dont les prélèvements ne correspondaient pas au sites retenus pour l'étude.**
- **Patients dont le délai d'apparition de l'infection est inférieur à 48 heures.**
- **Patients non traités (colonisation).**
- **Patients décédés avant la mise en route d'une antibiothérapie.**
- **Patients dont le traitement antibiotique a été poursuivi dans un autre service.**

1.5 Critères d'appariement :

Le choix des témoins s'est porté sur des patients hospitalisés en Réanimation au cours de la même période et totalement indemnes d'infection, quel que soit le germe, durant toute la durée de leur hospitalisation.
L'appariement des patients « témoins » et « cas » s'est fait selon les critères suivants, classés par ordre de priorité :

- Diagnostic à l'entrée identique.
- Durée d'exposition identique : la durée d'hospitalisation des témoins ne devait pas être inférieure au délai d'apparition de l'infection chez les cas.
- Même index de gravité simplifié à l'entrée (score IGSII) plus ou moins cinq points.
- Même âge plus ou moins cinq ans.

1.6 Source et recueil des données :

L'étude s'est basée sur les données du Laboratoire de Bactériologie du CHU de Nantes qui ont permis d'identifier tous les prélèvements bactériologiques positifs à SARM et à SASM sur l'ensemble de la période considérée, dans le service de Réanimation Médicale Polyvalente du CHU de Nantes.
Le recueil des données s'est fait à partir d'un questionnaire standardisé (annexe 4) comportant une partie « état civil » : nom, prénom, date de naissance, sexe ; une partie « hospitalisation » : date d'entrée, date de sortie, durée de l'hospitalisation, provenance ; une partie « clinique » portant sur le diagnostic à l'admission, la nature de la prise en charge (médicale et chirurgicale), le score IGS à l'entrée, trois jours avant l'infection et le jour de l'infection, la mortalité et le score Oméga reflétant la prise en charge médicale globale du patient ; une partie « infection » : le site infecté, la date du prélèvement, le délai d'apparition de l'infection et la thérapeutique utilisée : nombre d'antibiotiques, posologie et durée du traitement.
L'ensemble de ces variables a été recueilli à partir du dossier médical des patients.

La partie « économique » reprenait le coût de l'hospitalisation, le coût de l'antibiothérapie et le coût de l'intervention médicale par l'intermédiaire du score Oméga. Les coûts relatifs au matériel de perfusion ou d'injection n'ont pas été inclus.

Les données concernant le nombre d'entrée, la durée moyenne de séjour, le nombre de journées d'hospitalisation ainsi que les prix de journées en Réanimation ont été obtenus à partir du service des Statistiques du CHU de Nantes.

Les données économiques concernant les antibiotiques ont été recueillies à partir du département de la Pharmacie Centrale du CHU de Nantes (Recueil du prix de chaque molécule en fonction de l'année, de la forme galénique et de la posologie utilisée).

Le coût de l'hospitalisation a été obtenu en multipliant la durée d'hospitalisation de chaque patient par le prix moyen de journée en Réanimation.

Le coût de l'antibiothérapie a été obtenu en multipliant la posologie totale de chaque molécule reçue par le patient par le prix unitaire correspondant. Etaient incluses les prescriptions antibiotiques empiriques prescrites dès le premier jour du syndrome infectieux avant documentation bactériologique.

Pour estimer le coût de prise en charge médicale par patient nous avons utilisé le modèle suivant corrélé au score Oméga :

Coût médical (euros) = 39 Omega 1 + 92 Oméga 2 + 13 Oméga 3 + 4092K+ 166

K : variable binaire cotée 0 ou 1 indiquant l'existence pendant la durée de l'hospitalisation en Réanimation, d'une procédure thérapeutique chirurgicale ou radiologique invasive.

Ce modèle a été construit à partir d'une analyse de coût par régression mutliple et a été validé dans plusieurs services de Réanimation (10,56). Il représente uniquement le coût médical. Les coûts fixes et les coûts liés au personnel n'apparaissent pas dans ce modèle.

1.7 Analyse statistique

L'ensemble des données recueillies ont fait l'objet d'une analyse statistique sur le logiciel Epi Info Software (CDC Atlanta GA).

Les données quantitatives ont été analysé par l'analyse de variance à un facteur contrôlé dans les cas où les conditions de validités ont été vérifiées (homocédasticité, indépendance des résidus et normalité des populations). Dans les cas où ces conditions n'ont pas été remplies, le test nom paramétrique de Kruskall Wallis a été utilisé.

Les données qualitatives ont été comparées à l'aide du test du X^2 ou du test exact de Fisher.

Le seuil de significativité statistique était défini par une valeur *p* inférieure à 0.05.

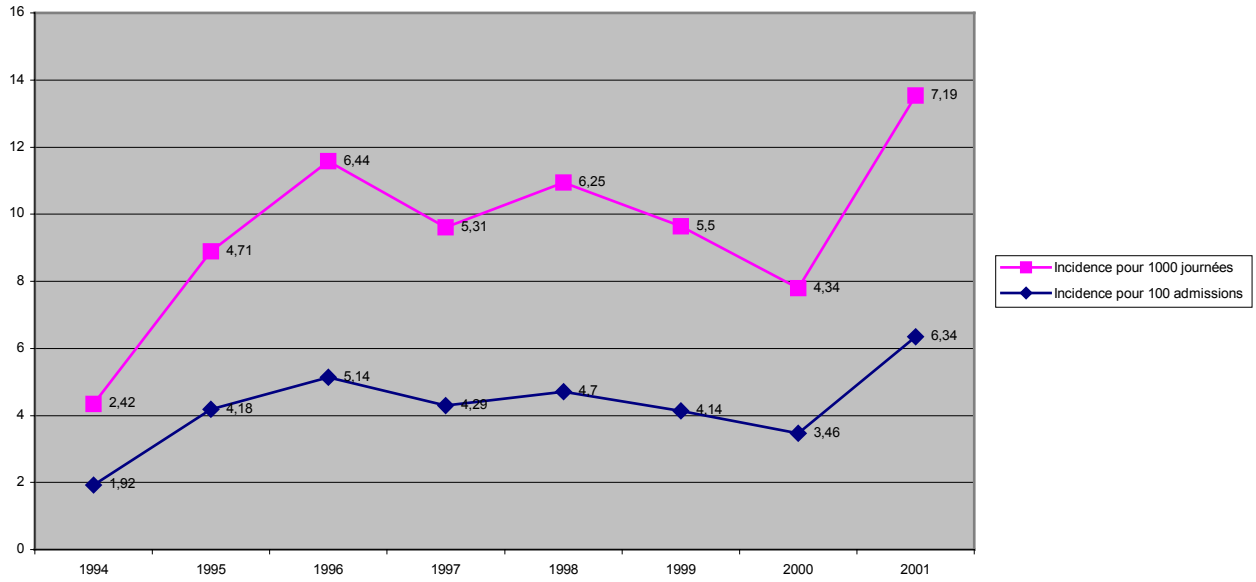
2. RESULTATS

2.1 ETUDE DESCRIPTIVE

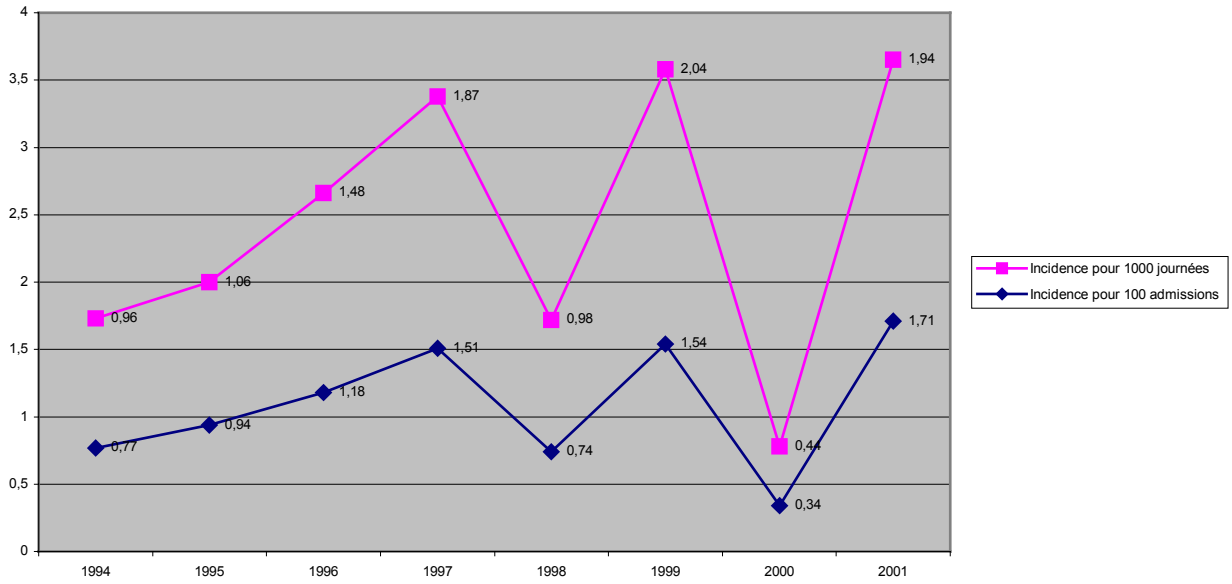
2.1.1 TAUX D'INCIDENCES

Les taux d'incidences des prélèvements positifs à *S. aureus* en Réanimation Médicale Polyvalente au CHU de Nantes étaient : pour 100 admissions de 4,26% pour le *S. aureus*, de 1,09 % pour le SARM et de 3,16% pour le SASM. Pour 1000 journées d'hospitalisation, les taux d'incidences était de 5,27 ‰ pour le *S. aureus*, de 1,35 ‰ pour le SARM et de 3,92 ‰ pour le SASM. La variation annuelle de ces taux est représentée par les graphs 1,2,3.

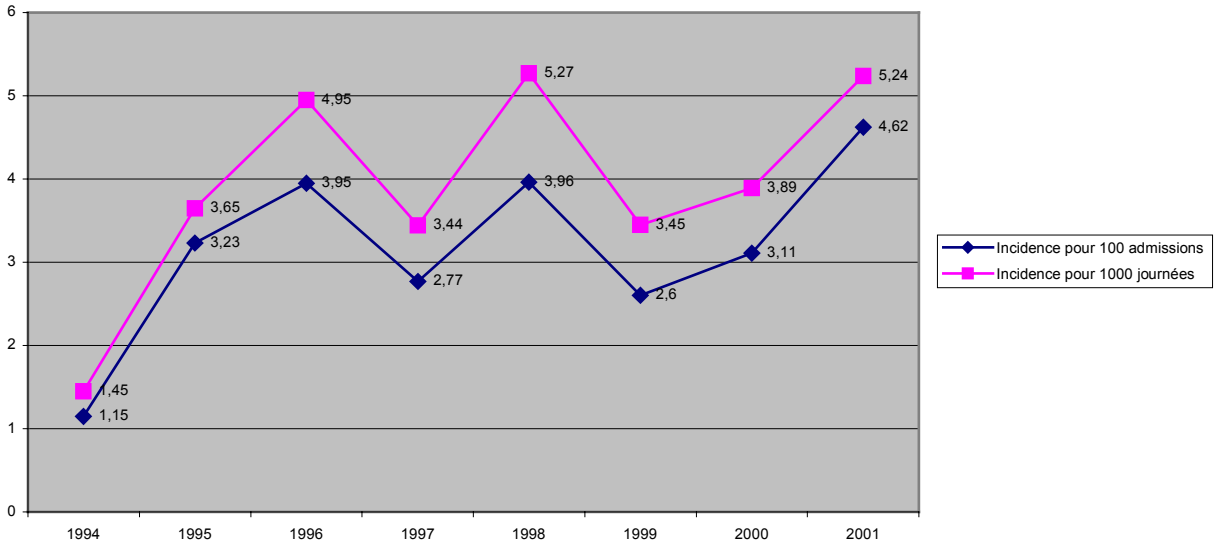
Graph 1 : Taux d'incidences des isolements de *Staphylococcus aureus*.



Graph 2 : Taux d'incidences des SARM.



Graph 3 : Taux d'incidences des SASM.



2.1.2 LES CAS

2.1.2.1 Patients infectés à SARM (n=24)

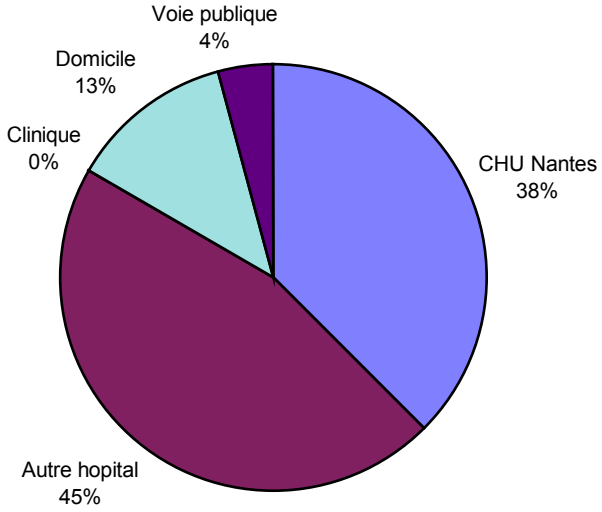
a) Caractéristiques générales :

La moyenne d'âge des patients présentant une infection à *S. aureus* résistant à la méticilline était de 56,4 ans. (étendue : 21 à 76 ans, écart type : 16,5 ans, médiane : 58,5 ans). Quarante six pour cent des patients avaient moins de 55 ans, trente pour cent avaient entre 55 et 70 ans et vingt cinq pour cent avaient plus de 70 ans.

Cinquante huit pour cent (n=14) des patients présentant une infection à SARM étaient de sexe masculin.

La majorité des patients (83% ; n=20) ont été transféré dans le service de Réanimation Médicale Polyvalente à partir d'un autre service de soin et, pour la plupart venait d'un autre hôpital (Graph 4).

Graph 4 : Provenance des patients infectés à SARM



Le type de prise en charge des patients infectés à SARM était médical dans 74% des cas (n=18). Ces patients restaient en moyenne hospitalisés 47 jours (étendue :8 à 153 jours, écart type: 34,8 jours, médiane : 38 jours) et le taux de mortalité observé était de 29% (n=7).

b) Index de gravité et Score de prise en charge (Annexes 1,2)

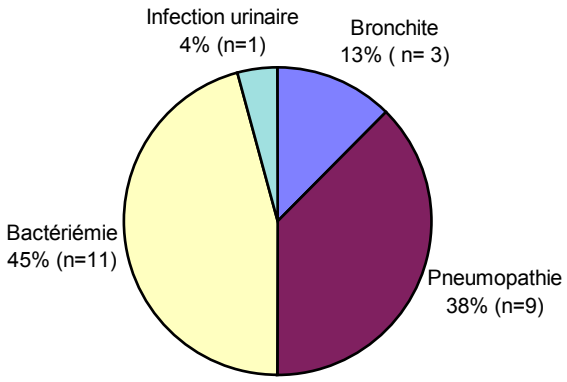
Tableau 1 : IGS et Oméga.

Score	Moyenne	Etendue	Ecart type	Médiane
IGS à l'entrée	45,2	17-82	19,1	37
IGS trois jours avant l'infection	38,5	13-65	19,1	41
IGS le jour de l'infection	42,9	16-65	13,7	47
Oméga 1	27,2	1-46	12	29
Oméga 2	27	3-84	21,1	21
Oméga 3	449,6	7-999	300,3	322
Oméga total	515,7	44-1335	346,6	395

c) Infection et Antibiothérapie

La majorité des IN à SARM retenues dans cette étude étaient des bactériémies (45%). Les pneumopathies venaient ensuite avec 38% des cas. Le graph 5 permet d'apprécier la proportion de chacune des infections retenues dans cette étude.

Graph 5 : Répartition des infections à SARM.



Le délai moyen de survenue d'une infection nosocomiale à SARM à partir de l'entrée en Réanimation était de 21,9 jours (étendue : 3 à 91 jours, écart type : 20,9 jours, médiane : 13,5 jours. La durée moyenne de traitement d'une infection à SARM était de 10,6 jours et le nombre moyen d'antibiotiques utilisés était de 2,4 par patient.

Tous les patients ayant présenté une infection à SARM ont bénéficié d'un traitement par de la vancomycine utilisée seule ou en association. Seul un patient a bénéficié d'emblée d'un traitement par pristinamycine.

Dans 66,6 % des cas (n=16), le schéma utilisé était l'association d'un glycopeptide (la vancomycine) et d'un aminoside : la gentamycine était utilisée dans 56,2 % des cas (n=9), la tobramycine dans 25 % des cas (n = 4) et l'amikacine dans 18,7 % des cas (n = 3).

La durée moyenne de traitement par la vancomycine était de 8 jours (étendue : 3 à 21 jours, écart type : 4,8 jours, médiane :7 jours). La durée moyenne de traitement par la gentamycine et par la tobramycine était de 4,7 jours.

Dans 50 % des cas ce traitement n'avait pas été modifié au cours de l'infection et dans l'autre moitié des cas le traitement initial avait été relayé par la pristinamycine dans 62,5 % des cas (n =5), par la teicoplanine dans 12,5 % des cas (n = 1), par l'association acide fusidique-teicoplanine (12,5 %) et par l'association acide fusidique, pristinamycine (12,5 %)

Dans les autres cas (33,4 %), plusieurs schémas thérapeutiques avaient pu être observés : L'utilisation de la vancomycine seule a été mise en évidence dans 12, 5 % des cas (n=3), l'association entre la vancomycine et l'acide fucidique, représente également 12,5 % (n=3) des traitements du SARM, l'association vancomycine et fosfomycine a été mise en évidence dans 4,1 % des cas (n=1) et enfin l'utilisation de la pristinamycine représentait également 4,1 % des cas (n=1).

2.1.2.2 Patients infectés à SASM

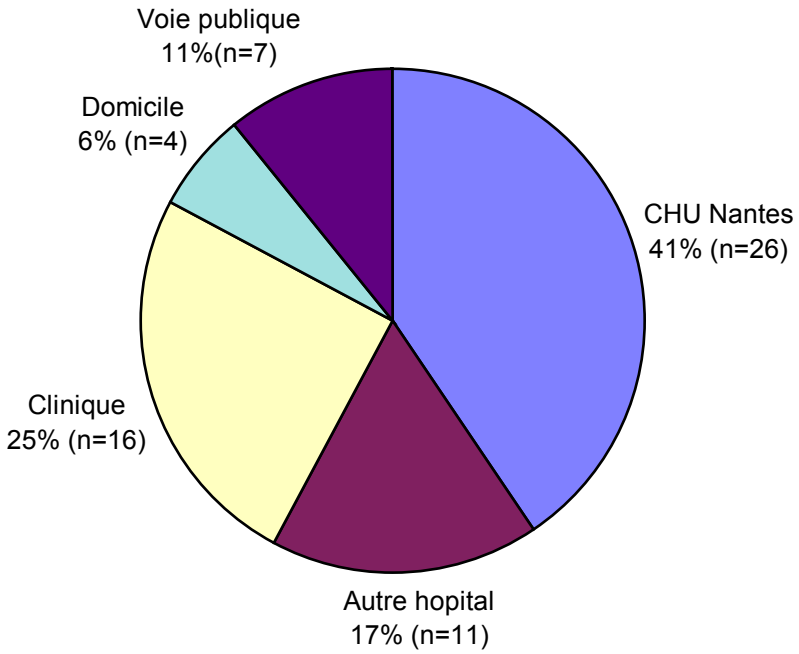
a) Caractéristiques générales

La moyenne d'âge des patients présentant une infection à *S. aureus* sensible à la méticilline était de 45,2 ans. (étendue: 14 à 79 ans, écart type : 18,3 ans, médiane : 44,5 ans). Soixante sept pour cent des patients avaient moins de 55 ans, vingt pour cent avaient entre 55 et 70 ans et treize pour cent avaient plus de 70 ans.

Soixante douze pour cent (n=46) de ces patients étaient de sexe masculin.

La majorité des patients (58% ; n=37) hospitalisés en Réanimation Médicale Polyvalente et présentant une infection à SASM ont été transférés à partir d'un autre service de soin, il s'agissait dans la plupart des cas (41%) d'un autre service du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes. Le détail de la provenance des patients est spécifié dans le graph 6.

Graph 6 : Provenance des patients infectés à SASM



Le type de prise en charge des patients infectés à SASM était médical dans 57% des cas (n=36). Ces patients restaient en moyenne, hospitalisés 35 jours (étendue : 10 à 153 jours, écart type : 27 jours, médiane : 26 jours) et le taux de mortalité observé était de 16% (n=10).

b) Index de gravité et Score de prise en charge (Annexes 1,2)

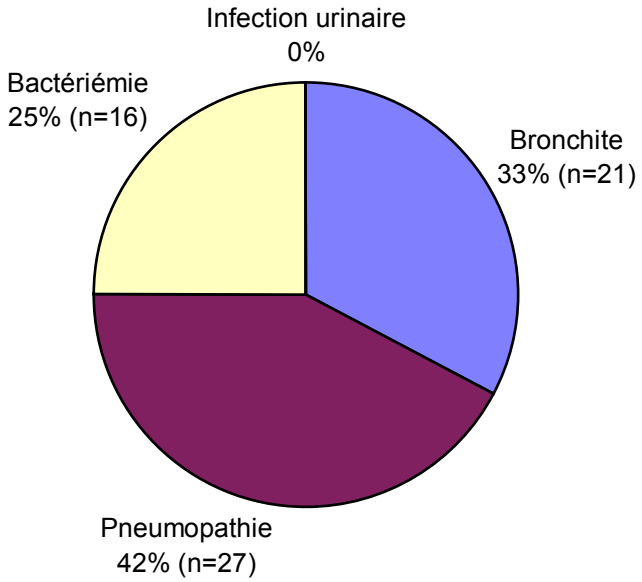
Tableau 2 : IGS et Oméga.

Score	Moyenne	Etendue	Ecart type	Médiane
IGS à l'entrée	36,7	13-72	12,3	36,5
IGStrois jours avant l'infection	37,7	10-84	13,4	35,5
IGS le jour de l'infection	37,7	6-82	13	36
Oméga 1	24,1	9-46	8,9	21
Oméga 2	19,8	0-112	19	15
Oméga 3	373	76-999	257,6	265
Oméga total	425	106-1586	294,8	306

c) Infection et Antibiothérapie

La majorité des IN à SASM en Réanimation Médicale Polyvalente était représentée par les infections respiratoires dont 42% étaient des pneumopathies et 33% des bronchites, venaient ensuite les bactériémies diagnostiquées dans 25% des cas. (Graph 7)

Graph 7 : Répartition des infections à SASM.



Le délai moyen de survenue d'une infection nosocomiale à SASM à partir de l'entrée en Réanimation était de 9,5 jours (étendue : 3 à 53 jours, écart type : 8,4 jours, médiane : 7 jours).
La durée moyenne du traitement d'une infection nosocomiale à SASM était de 9,7 jours et le nombre moyen d'antibiotique utilisé était de 2,4 par patient.

Dans environ 44% des cas, un traitement probabiliste avait été instauré avant la connaissance de l'antibiogramme, utilisant la vancomycine dans tous les cas exception faite d'un cas où la teicoplanine avait été choisie en première intention..
La vancomycine avait été utilisée seule dans 15 cas et en association avec un aminoside dans les 13 autres cas.

Tableau 3 :Antibiotiques utilisés dans le traitement spécifique des infections à SASM :

Antibiotiques utilisés	**N**	**Conditions d'utilisation**
Amoxicilline- ac clavulanique	19	-Utilisation seul :14 cas -En association : 5 fois dont 3 fois avec la gentamycine
Oxacilline	19	- Utilisation seule : 10 cas , - En association avec un aminoside : 9 cas
Pristinamycine	4	- Utilisation seule : 2 cas - En Association avec un aminoside :
Fluoroquinolones	9	
Céphalosporines 3G	5	
Vancomycine	1	
Aminosides	24	
- gentamycine	13	
- amikacine	5	
- netilmycine	5	
- nétromycine	1	

Dans un seul cas, la vancomycine a été utilisée isolément pour le traitement d'une infection à SASM, il s'agissait d'une bactériémie.

2.1.3 LES TEMOINS

Deux groupes de témoins ont été sélectionnés parmi les patients hospitalisés en Réanimation Médicale Polyvalente selon les critères d'appariement préalablement déterminés. L'effectif de chaque groupe est le double de celui du groupe de cas correspondant et les caractéristiques de ces patients sont représentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Caractéristiques des Témoins.

	Témoins SARM (n= 48)	**Témoins SASM (n=128)**	**TOTAL (n=176)**
Age moyen	57,8 ans	46,7 ans	49,7 ans
Sexe masculin	67%	72%	70%
Durée d'hospitalisation	19,5 jours	12,2 jours	14,2 jours
Mortalité	25%	18%	20%
Provenance			
Hôpital*	85,4%	82,8%	83,5%
Domicile	14,6%	17,2%	16,5%
Prise en charge			
Médicale	70,9%	70,3%	70,4%
Chirurgicale	29,1%	29,7%	29,6%
IGS à l'entrée**	43,3	37,1	38,8
Oméga 1**	20,1	18,4	18,8
Oméga 2**	12,5	9,1	10
Oméga 3**	186,1	122,1	139,6
Oméga total**	218,6	150,5	169,1

***** On admet dans le terme hôpital, les patients venant d'un autre service du CHU, d'un autre hôpital ou d'une clinique.

** Il s'agit de score moyen

2.1.4 LES EXCLUS

Sur deux cent soixante neuf prélèvements bactériologiques positifs à *S. aureus* et réalisés dans le service de Réanimation Médicale Polyvalente de janvier 1994 à décembre 2001, ont été exclus de l'étude selon les critères d'exclusion préalablement cités, cent quatre vingt un prélèvements ce qui représentait 67,3 % de l'ensemble des prélèvements réalisés.

Plusieurs prélèvements différents ont été réalisés chez un même patient ce qui restreint la population d'exclus à 150 patients.

Le tableau suivant (tableau 5), permet d'apprécier le nombre total de prélèvements positifs à SARM et à SASM par an.

Le nombre de prélèvements positifs à SARM variait de 3 à 13 respectivement en 2000 et en 1999 et 2001, et celui des prélèvements positifs à SASM variait de 9 en 1994 à 35 en 2001.

Tableau 5 : Répartition annuelle des prélèvements positifs à *S. aureus.*

	Prélèvements totaux		**Exclusions**		**Cas**	
	SARM	SASM	SARM	SASM	SARM	SASM
1994	6	9	4	9	2	0
1995	7	24	4	21	3	3
1996	9	30	6	17	3	13
1997	12	22	7	16	5	6
1998	6	32	5	22	1	10
1999	13	22	9	12	4	10
2000	3	26	2	16	1	10
2001	13	35	8	23	5	12
Total	69	200	45	136	24	64
	269		181		88	

Les cause d'exclusion :

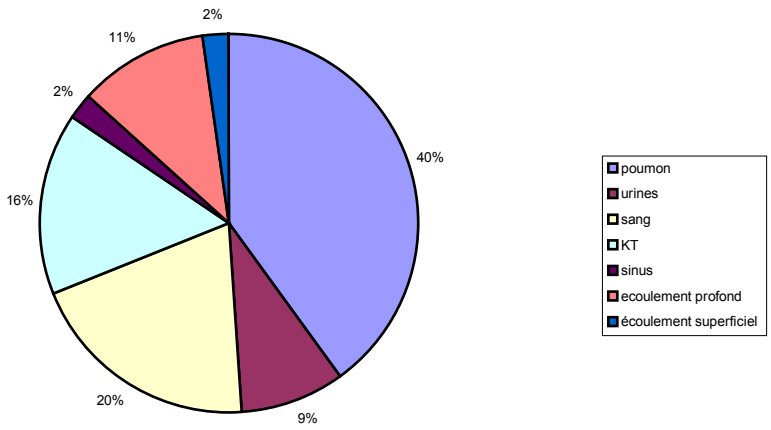
La principale cause d'exclusion tous germes confondus était les infections nosocomiales non acquises dans le service représentant presque 40% des causes d'exclusions, suivie par les patients colonisés à *S. aureus* (Tableau 6).

Tableau 6 : Causes d'exclusion

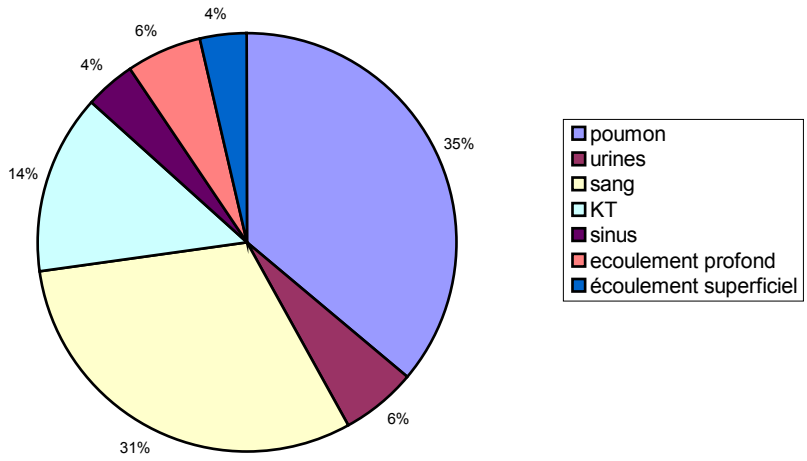
	SARM		SASM		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
Infection non acquise dans le service	13	28,9%	42	30,9%	65	36,9 %
Patient non traité (colonisation)	14	31,1%	51	37,5%	55	30,4 %
Sites non retenus dans cette étude	3	6,7%	13	9,6%	31	17,1 %
Patients décédés avant traitement	11	24,4%	20	14,7%	16	8,8 %
Traitement poursuivi ailleurs	4	8,9%	10	7,4%	14	7,7 %

Les principaux sites de prélèvements positifs à *S. aureus* étaient d'abord pulmonaires : 36% des cas (n=65), puis sanguins dans 30% des cas (n=55). Venaient ensuite les prélèvements réalisés sur cathéters périphériques ou centraux qui représentaient 14% des cas (n=26).
La répartition des prélèvements en fonction de la sensibilité ou non à la méticilline est représentée sur les graphs 8 et 9.

Graph 8 : Répartition des sites de prélèvements des exclus (SARM).



Graph 9 : Répartition des sites de prélèvements des exclus (SASM).



Afin de rechercher un potentiel biais de sélection entre la population représentée par les exclus et celle représentée par les cas retenus, nous avons recueilli les caractéristiques présentées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Caractéristiques des patients exclus de l'étude

	SARM (n=36)	SASM (n=114)	TOTAL (n=150)
Age moyen	55	52	52,8 ans
Sexe masculin	71%	67%	68%
Durée d'hospitalisation	21,9 jours	18,5 jours	19,3 jours
Mortalité	42%	30%	32%
Provenance			
Hôpital			
Domicile	55,6%	53,6%	54,2%
	44,4%	46,4%	45,8%
Affection			
Médicale	93,4%	69,1%	75,1%
Chirurgicale	6,6%	30,9%	24,9%
IGS II à l'entrée*	40,6	43,7	43
Oméga 1*	20,6	22,6	22,1
Oméga 2*	13,3	16,3	15,5
Oméga 3*	220,2	192,6	199,4
Oméga total*	254,2	229,5	235,7

* Il s'agit de scores moyens

2.2 ETUDE DESCRITIVE SELON LES SITES INFECTES

Nous avons choisi afin d'affiner la comparaison entre les patients infectés à SARM et ceux qui l'étaient à SASM de réaliser une étude par site infecté.

Les infections respiratoires dont 41% étaient des pneumopathies, représentaient la principale cause d'IN, venaient ensuite les bactériémies représentant 31% des infections nosocomiales à *S. aureus* retenues pour l'étude. Ces résultats sont illustrés par le graph 10.

Les différentes caractéristiques de patients en fonction du site infecté et du germe en cause sont présentées dans le tableau 8.

Graph 10 : Répartition des sites infectés à *S. aureus.*

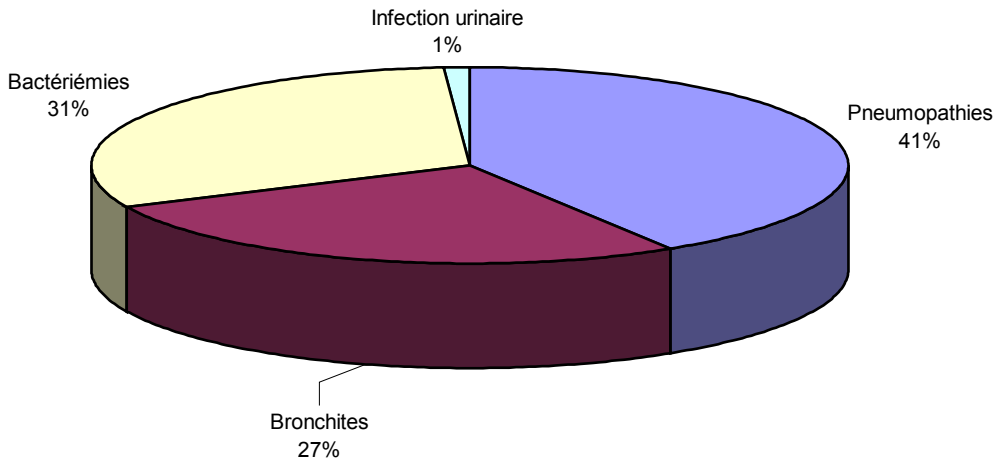


Tableau 8 : Caractéristiques des patients selon le site infecté.

	Pneumopathie (n=36)	Bronchite (n=24)	Bactériémie (n=27)	Infection urinaire
SARM	(n=9)	(n=3)	(n=11)	(n=1)
SASM	(n=27)	(n=21)	(n=16)	(n=0)
Age moyen	43,4 ans	52,8 ans	51,1	32 ans
Sexe masculin	69% (n=25)	70% (n=17)	67% (n=18)	100%(n=1)
Durée moyenne d'hospitalisation	41,4 jours	30,8 jours	40,8 jours	57 jours
Mortalité	6% (n=2)	25% (n=6)	33% (n=9)	-
Provenance				
Hôpital	75,1% (n=27)	70,8% (n=17)	92,5% (n=25)	100%(n=1)
Domicile	24,9% (n=9)	29,2% (n=7)	7,5% (n=2)	-
Affection				
Médicale	61,1% (n=22)	66,6% (n=16)	59,3% (n=16)	100%(n=1)
Chirurgicale	38,9% (n=14)	33,4% (n=8)	40,7%(n=11)	-
Délai de survenue de l'infection	14,5 jours	13,5 jours	10 jours	23 jours
IGS II à l'entrée*	38,9	39,1	39,7	25
IGS II 3 jours avant l'infection	39	38,1	37,1	17
IGS II le jour de l'infection	38,4	40,3	39,9	20
Oméga 1*	26,5	22,2	25,1	28
Oméga 2*	23,7	19,3	21,6	12
Oméga 3*	412,7	333,4	420,7	448
Oméga total*	470,8	375	487	488

*Il s'agit de scores moyens

Le traitement antibiotique utilisé pour chacun des sites retenus est étudié ci-dessous en terme de durée de l'antibiothérapie, de nombre et de type de molécules utilisées en distinguant pour chacun des germes en cause l'antibiothérapie probabiliste de celle mise après l'obtention des résultats de l'antibiogramme.

2.2.1 PNEUMOPATHIES

La durée moyenne de traitement d'une pneumopathie à *S. aureus* était de 11,1 jours variant de 8 jours environ à 13,6 jours. Une pneumopathie à SARM était traitée en moyenne pendant 12 jours avec des durées extrêmes allant de 6 à 21 jours. Les patients présentant une pneumopathie à SASM bénéficiaient d'un traitement de 10,5 jours en moyenne (celui-ci variait en fonction des années de 9 jours environ à 12 jours environ). Le tableau 9 permet d'apprécier par an l'évolution de la durée de traitement d'une pneumopathie à *S. aureus* en Réanimation Médicale Polyvalente.

Tableau 9 : Durée moyenne de traitement en jours et par an.

Années	***S. aureus***		**SARM**		**SASM**	
	n	Durée moyenne	n	Durée moyenne	N	Durée moyenne
1994	0	0	0	0	0	0
1995	3	8,6	2	6	1	10
1996	6	13,6	1	21	5	12,2
1997	4	11,7	0	0	4	11,7
1998	7	8,1	0	0	7	9,5
1999	5	8,8	2	8	3	9,3
2000	4	10,5	0	0	4	10,5
2001	7	12,1	4	13,2	3	10,6
Total	36	11,1	9	12,05	27	10,5

Le nombre moyen d'antibiotiques utilisés dans le traitement des pneumopathies à *S.aureus* était de 2,3. Une pneumopathie à SARM nécessitait l'utilisation de 2,3 antibiotiques en moyenne et 2,4 antibiotiques pour une pneumopathie à SASM. Le tableau 10 résume de façon annuelle l'évolution des pratiques concernant le nombre de molécules utilisées.

Tableau 10 : Nombre moyen d'antibiotiques utilisés par an.

Années	***S. aureus***		**SARM**		**SASM**	
	n	Nombre moyen	n	Nombre moyen	n	Nombre moyen
1994	0	0	0	0	0	0
1995	3	2,3	2	2,5	1	2
1996	6	3	1	3	5	3
1997	4	3	0	0	4	3
1998	7	2,5	0	0	7	2,5
1999	5	3	2	2	3	3
2000	4	1,75	0	0	4	1,7
2001	7	1,71	4	1,7	3	1,6
Total	36	2,7	9	2,3	27	2,4

SARM (n=9)

Tous les patients ayant présenté une pneumopathie à SARM ont bénéficié d'un traitement par de la vancomycine. La vancomycine était utilisée en association avec un aminoside dans 66,6 % des cas (n=6). Les aminosides utilisés étaient la gentamycine dans 50 % des cas et la tobramycine dans l'autre moitié des cas. Dans 33,4 % des cas la vancomycine était utilisée seule.

Dans trois cas, un relais par une autre antibiothérapie a été réalisé : la pristinamycine a été utilisée dans tous les cas (seule dans deux cas et en association avec l'acide fusidique dans un cas).

SASM (n=27)

- **Avant l'antibiogramme :**

La vancomycine a été utilisée d'emblée dans 63,3 % des cas (n=17) , seule dans 47 % des cas (n=8) et dans 53 % (n=9) en association avec : un aminoside dans 66,6% des cas (n=6) (gentamycine : 3 cas ; la tobramycine : 2 cas ; l'amikacine : 1 cas), dans 33,3 % des cas (n=3), la vancomycine était utilisée en association avec d'autres antibiotiques : l'acide fusidique dans deux cas et la rifampycine dans un cas.
Les autres antibiotiques utilisés avant l'antibiogramme étaient : la ceftriaxone, ofloxacine, l'association amoxicilline et acide clavulanique et l'amoxicilline.

- **Après antibiogramme :**

Bêta lactamines :

- L'oxacilline (BRISTOPEN®) était utilisé dans 40,7 % des cas (n=11), seule dans 45,5% des cas (n= 5) et en association dans 54,5% (n=6) avec la dalacine dans un cas et avec la gentamycine dans 5 cas..
- L'association amoxicilline et acide clavulanique a été utilisé dans 33,3% (n=8), seule dans 7 cas et en association avec l'amikacine dans un cas.
- La ceftriaxone a été utilisée dans 7,4 % des cas (n=2) en association avec la tobramycine dans un cas et avec la gentamycine dans un cas.
- La ceftazidime seule a été utilisée dans un cas .

Fluoroquinolones

- L'ofloxacine a été utilisée dans 2 cas et à chaque fois en association avec l'amikacine.
- La pefloxacine associée à la tobramycine a été utilisée dans un cas.

Fosfomycine

- La fosfomycine a été utilisée seule dans un cas.

2.2.2 BRONCHITES

La durée moyenne d'un traitement d'une bronchite à *S. aureus* dans un service de Réanimation Médicale Polyvalente est de 8,8 jours et variait selon les années de 7 à 10,5 jours.

Le nombre moyen de molécules utilisées était de 1,7 par infection (de 2 antibiotiques par patient pour les IN à SARM à 1,5 antibiotiques pour les IN à SASM).

Les tableaux 11 et 12 permettent d'apprécier l'évolution des pratiques concernant le traitement antibiotiques des bronchites à *S. aureus* résistant et sensible à la méticilline.

Tableau 11 : Durée moyenne de traitement en jours et par an.

Années	***S. aureus***		**SARM**		**SASM**	
	n	Durée moyenne	n	Durée moyenne	n	Durée moyenne
1994	0	0	0	0	0	0
1995	0	0	0	0	0	0
1996	5	8,4	0	0	5	8,4
1997	3	7	2	6	1	8
1998	0	0	0	0	0	0
1999	4	10,5	1	13	3	8
2000	4	7,5	0	0	4	7,5
2001	8	8,8	0	0	8	8,8
Total	24	8,8	3	9,5	21	8,1

Tableau 12 : Nombre moyen d'antibiotiques utilisés par an.

Années	S. aureus		**SARM**		**SASM**	
	n	Nombre moyen	n	Nombre moyen	n	Nombre moyen
1994	0	0	0	0	0	0
1995	0	0	0	0	0	0
1996	5	1,8	0	0	5	1,8
1997	3	2	2	2	1	2
1998	0	0	0	0	0	0
1999	4	2,5	1	2	3	1,3
2000	4	1,2	0	0	4	1,2
2001	8	1,3	0	0	8	1,3
Total	24	1,7	3	2	21	1,5

SARM (n=3)

Tous les patients ayant présenté une bronchite à SARM ont bénéficié d'un traitement par de la vancomycine. La vancomycine a été utilisée en association dans tous les cas. Il s'agissait d'un aminoside dans 66,6%(n=2), (gentamycine et amikacine) et de l'acide fusidique dans 33,3% des cas (n=1).

SASM (n=21)

- **Avant l'antibiogramme** :

La vancomycine a été utilisée directement dans 19% des cas (n=4) seule dans 3 cas sur 4 et en association avec l'amikacine dans un cas.

- **Après l'antibiogramme** :

Bêta lactamines

- L'association amoxicilline et acide clavulanique a été utilisée dans 57,1% des cas (n=12), seule dans 8 cas et en association dans 4 cas avec la gentamycine dans 3 cas et la nétromycine dans un cas.
- L'oxacilline a été utilisée dans 5 cas, et seule dans 100% des cas.
- L'amoxicilline a été utilisée dans un cas seule.
- Le cefisox a été utilisé dans un seul cas, de même que le tiénam

Streptogramines

- La pristinamycine a été utilisée dans un cas et ce en association avec la nétromycine.

Carbapénèmes

- L'imipénème a été utilisé, sans association, dans un seul cas.

2.2.3 BACTERIEMIES

La durée moyenne de traitement d'une bactériémie à *S. aureus* était de 10,8 jours : 11 jours pour une bactériémie à SARM et 10,6 jours pour une bactériémie à SASM.

Le nombre moyen d'antibiotiques utilisés était de 2,4 molécules pour les bactériémies *à S. aureus*. Les bactériémies à SARM ont bénéficié en moyenne de 2,7 antibiotiques et celles à SASM de 2,2 antibiotiques par patient.

L'évolution annuelle des pratiques en terme de durée de traitement et de nombre de molécules utilisées, est décrite dans les tableaux 13 et 14.

Tableau 13 :Durée moyenne de l'antibiothérapie par an.

Années	***S. aureus***		**SARM**		**SASM**	
	n	Durée moyenne	n	Durée moyenne	n	Durée moyenne
1994	1	8	1	8	0	0
1995	3	8,5	1	6	2	11
1996	5	7,7	2	6,5	3	9
1997	4	8,3	3	11,6	1	5
1998	3	10,6	0	0	3	10,6
1999	6	13,1	2	15,5	4	10,7
2000	3	17	1	21	2	13
2001	2	12	1	9	1	15
Total	27	10,8	11	11	16	10,6

Tableau 18 : Nombre moyen d'antibiotiques utilisés par an.

Années	***S. aureus***		**SARM**		**SASM**	
	n	Nombre moyen	n	Nombre moyen	n	Nombre moyen
1994	1	2	1	2	0	0
1995	3	3,2	1	5	2	1,5
1996	5	2,6	2	3	3	2,3
1997	4	2,1	3	3, 3	1	1
1998	3	1,3	0	0	3	1,3
1999	6	3	2	3	4	3
2000	3	2,2	1	1	2	3,5
2001	2	2,7	1	2	1	3
Total	27	2,4	11	2,7	16	2,2

SARM (n=11)

Tous les patients ayant présenté une bactériémie à SARM ont bénéficié d'un traitement par de la vancomycine. La vancomycine était utilisée seule dans un seul cas. La vancomycine était utilisée en association avec un aminoside dans 63,6 % des cas (n=11) (la gentamycine dans 3 cas, la tobramycine dans un cas, et l'amikacine dans 3). Dans 27,3% des cas (n=3), la vancomycine était utilisé en association avec de l'acide fusidique.
Un relai a été pris par la teicoplanine dans 2 cas sur 11 et par de la pristinamycine dans 5 cas sur 11, celle ci était utilisée seule dans 3 cas et en association dans 2 cas (fosfomycine et acide fusidique).

SASM (n=16)

- **Avant l'antibiogramme** :

La vancomycine a été utilisée d'emblée dans 43,75 % des cas (n=7) , seule dans 4 cas sur 7 et en association dans 3 cas sur 7 (gentamycine : 2 cas et nétromycine dans un cas)
La teicoplanine a été utilisée seule dans un cas.

- **Après l'antibiogramme** :

Bêta lactamines

- L'oxacilline a été utilisée dans 25% des cas (n=4), seule dans deux cas et en association dans deux cas (une fois avec la gentamycine et une fois avec la tobramycine).
- L'association amoxicilline et acide clavulanique a été utilisée dans 25 % des cas (n=4) et dans tous les cas sans association.
- L'amoxicilline a été utilisée dans 12,5 % des cas (n=2) et sans association.
- La ceftriaxone a été utilisée une fois en association avec une fluoroquinolone : la ciprofloxacine.

Glycopeptides

- La vancomycine a été utilisée seule dans un cas.

Streptogramines

- La pristinamycine a été utilisée dans 25 % des cas (n=4), seule dans deux cas et en association dans deux cas avec des aminosides (gentamycine et amikacine).
- Un relais par oxacilline a été mis en place dans tous les cas.

2.2.4 INFECTION URINAIRE

La seule infection urinaire retenue dans cette étude était à *S. aureus* résistant à la méticilline. Elle a été traitée pendant 10 jours par la pristinamycine.

2.3 RESULTATS DE L'APPARIEMENT CAS / TEMOINS

Le principal critère d'appariement était le diagnostic à l'entrée, puis par ordre de priorité : la durée d'exposition, le score IGS II à l'entrée dans le service de réanimation et l'âge.
Nous avons ainsi déterminé deux groupes de patients témoins correspondant chacun soit au groupe des patients infectés à SARM soit au groupe des patients infectés à SASM. Nous avons pris soin de choisir uniquement des patients qui n'ont présenté aucune infection quel que soit le germe tout au long de leur hospitalisation. Le tableau 14 résume la qualité de cet appariement.

Tableau 14: Résultat de l'appariement.

Critères	**Appariement SARM / Témoins**	**Appariement SASM / Témoins**	**Appariement global**
Diagnostic à l'entrée	100 %	100 %	100 %
Durée d'exposition	85,4 %	96,8%	93,7 %
Score IGS à l'entrée(+ / - 5 pts)	95,8 %	99,2 %	98,2 %
Age (+ / - 5 ans)	79,1 %	78,1 %	78,4 %

2.4 ETUDE COMPARATIVE UNIVARIEE

2.2.4.1 SARM versus SASM

Dans un premier temps nous avons réalisé une comparaison entre les deux groupes de patients infectés, sur des caractéristiques générales puis sur la prise en charge thérapeutique.

2.4.1.1 Données quantitatives

Tableau 15 : Comparaison SARM/ SASM.

Critères	SARM	SASM	*P*
Age moyen	56,4 ans	45,2 ans	**0,01**
Durée moyenne de séjour	47,1 jours	35 jours	**0,05**
Délai moyen d'isolement	21,9 jours	9,5 jours	**0,00005**
IGS II à l'entrée	45,2	36,7	NS
IGS II 3 jours avant l'infection	38,5	37,7	NS
IGS II le jour de l'infection	42,9	37,7	NS
Oméga 1	27,2	24,1	NS
Oméga 2	27	19,8	NS
Oméga 3	449,6	373	NS
Oméga total	515,7	425,1	NS

2.4.1.2 Données qualitatives

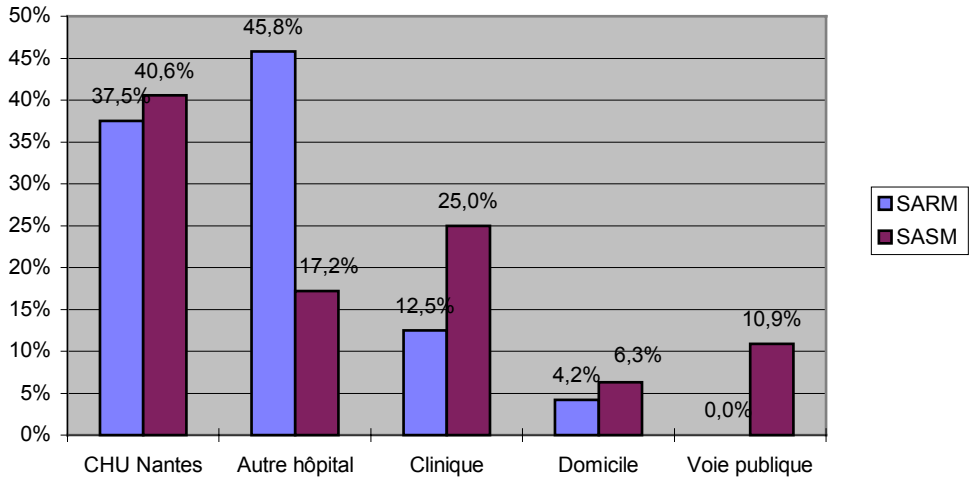
Tableau 16 : Comparaison SARM /SASM

	SARM (n=24)	SASM (n=64)	OR	IC	*P*
Sexe F*	10	18	1,83	[0,61-5,47]	NS
Mortalité	7	10	0,45	[0,13-1,58]	NS
Prise en charge médicale	18	37	2,19	[0,73-7,26]	NS
Provenance d'un établissement de soin	23	53	4,77	[0,61- 106,42]	NS

*F : Sexe Féminin

Le schéma suivant permet de comparer plus précisément l'origine des patients hospitalisés en Réanimation Médicale Polyvalente et qui présentent une infection à SARM et à SASM.

Graph 11 : Provenance de patients.

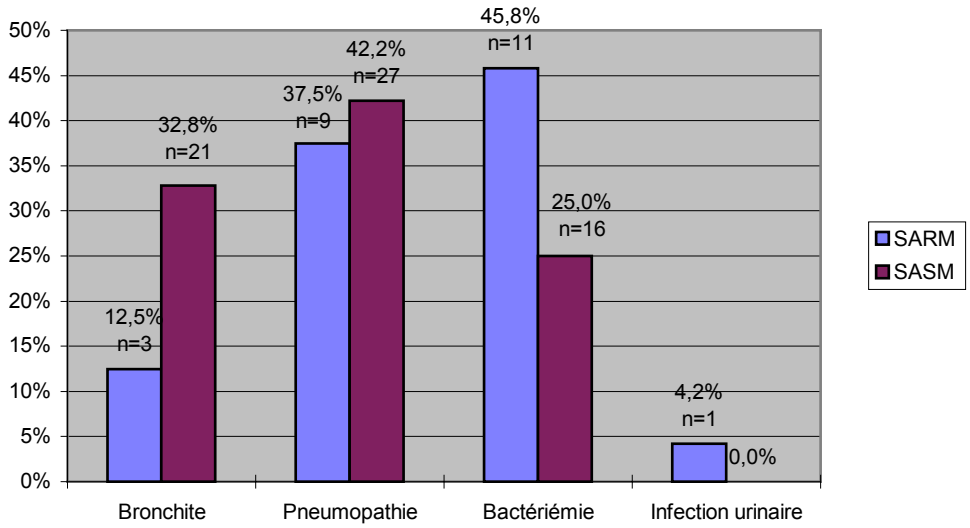


2.4.1.3 Comparaison selon le site infecté

Nous recherchons dans cette comparaison une différence de prise en charge clinique et thérapeutique ainsi qu'une différence de profil chez les patients infectés à SARM et à SASM en fonction du type d'infections présentées.

Le taux de bactériémies chez les patients infectés à SARM était supérieur à celui observé chez les patients infectés à SASM. En revanche les pneumopathies étaient plus fréquentes chez les patients porteurs d'une infection à SASM comme l'illustre le graph 12.

Graph 12 : Répartition des sites infectés chez les SARM (n=24) et les SASM (n=64).



- Pneumopathies (n=36)

Tableau 17 : Comparaison SARM /SASM.

Critères	**SARM (n=9)**	**SASM (n=27)**	**OR**	**IC**	***P***
Sexe	2	9	0,57	[0,06-4,19]	NS
Mortalité	1	1	0,31	[0,01-13,17]	NS
Prise en charge médicale	8	14	7,43	[0,72-184,21]	NS
Provenance d'un établissement de soin	8	25	0,64	[0,04-20,92]	NS
Age moyen	54,3 ans	39,8 ans			NS
Durée moyenne de séjour	56,4 jours	36,4 jours	-	-	**0,037**
Délai moyen d'isolement	34 jours	8 jours	-	-	**0,00019**
IGS II à l'entrée	51,1	34,8	-	-	**0,04**
IGS II 3 jours avant l'infection	40,5	38,5	-	-	NS
IGS II le jour de l'infection	44,1	36,5	-	-	NS
Oméga 1	28,1	25,9	-	-	NS
Oméga 2	408	18	-	-	**0,0059**
Oméga 3	537,4	371,2	-	-	NS
Oméga total	638	415,1	-	-	NS
Durée moyenne de l'antibiothérapie	12,5 jours	10,6 jours			NS
Nombre moyen d'antibiotiques	2,3	2,8			NS

- Bronchites (n=24)

Tableau 18 : Comparaison SARM / SASM.

Critères	**SARM (n=3)**	**SASM (n=21)**	**OR**	**IC**	***P***
Sexe	2	5	6,40	[0,32-23,58]	NS
Mortalité	2	4	0,12	[0-2,43]	NS
Prise en charge médicale	3	13	0,32	[0,21-3,55]	NS
Provenance d'un établissement de soins	3	14	0,56	[0,17-9,23]	NS
Age moyen	69,3 ans	50,5 ans		-	NS
Durée moyenne de séjour	32 jours	30,6 jours	-	-	NS
Délai moyen d'isolement	18,3 jours	12,8 jours	-	-	NS
IGS II à l'entrée	33,6	39,9	-	-	NS
IGS II 3 jours avant l'infection	32,3	39	-	-	NS
IGS II le jour de l'infection	40,6	40,2	-	-	NS
Oméga 1	28	21,4	-	-	NS
Oméga 2	9	20	-	-	NS
Oméga 3	366,6	328,6	-	-	NS
Oméga total	403,6	370,9	-	-	NS
Durée moyenne de l'antibiothérapie	8,3 jours	8,1 jours			NS
Nombre moyen d'antibiotiques	2	1,6			NS

- Bactériémies (n=27)

Tableau 19 : Comparaison SARM / SASM.

Critères	**SARM**	**SASM**	**OR**	**IC**	***P***
Sexe	5	4	2,50	[2,50-18,23]	NS
Mortalité	4	5	0,80	[0,12 –5,42]	NS
Prise en charge médicale	6	10	0,72	[0,11-4,54]	NS
Provenance d'un établissement de soin	11	14	0,80	[0,13-6,39]	NS
Age moyen	56,8 ans	47,2 ans	-	-	NS
Durée moyenne de séjour	42,8 jours	38,1 jours	-	-	NS
Délai moyen d'isolement	13 jours	7,9 jours	-	-	**0,04**
IGS II à l'entrée	45,5	35,6	-	-	NS
IGS II 3 jours avant l'infection	40,5	34,7	-	-	NS
IGS II Le jour de l'infection	44,7	36,6	-	-	NS
Oméga 1	21,9	24,5	-	-	NS
Oméga 2	400,6	21,4	-	-	NS
Oméga 3	435,5	435,5	-	-	NS
Oméga total	448,7	513,3	-	-	NS
Durée moyenne de l'antibiothérapie	11jours	10,5 jours			NS
Nombre moyen d'antibiotiques	2,9	2,9			NS

2.4.2 *S. AUREUS* versus TEMOINS:

Tableau 20 : Comparaison *S. aureus* versus Témoins.

Critères	S. aureus **(n=88)**	**Témoins (176)**	**OR**	**IC**	***P***
Sexe F	28	52	1,11	[0,61-2,0]	NS
Mortalité	17	35	1,04	[0,52-2,09]	NS
Prise en charge médicale	55	124	0,70	[0,39-1,25]	NS
Provenance d'un établissement de soins	76	147	1,25	[0,57-2,78]	NS
Age moyen	48,2 ans	49,7 ans	-	-	NS
Durée moyenne de séjour	38,3 jours	14,2 jours	-	-	**<10-6**
IGS II à l'entrée*	39	38,8	-	-	NS
Oméga 1*	24,9	18,8	-	-	**0,000004**
Oméga 2*	21,7	10	-	-	**<10-6**
Oméga 3*	393,9	139,6	-	-	**<10-6**
Oméga total*	449,8	169,1	-	-	**<10-6**

* Il s'agit de scores moyens

2.4.3 SARM versus TEMOINS :

Tableau 21 : Comparaison SARM versus Témoins.

Critères	**SARM (n=24)**	**Témoins (n=48)**	**OR**	**IC**	***P***
Sexe F	10	16	1,43	[0,46-4,46]	NS
Mortalité	7	12	0,81	[0,24-2,81]	NS
Prise en charge médicale	18	34	1,24	[0,35-4,41]	NS
Provenance d'un établissement de soins	23	41	3,93	[0,43-91,81]	NS
Age moyen	56,4 ans	57,8 ans	-	-	NS
Durée moyenne de séjour	47,1 jours	19,5 jours	-	-	**0,00006**
IGS II à l'entrée*	45,2	43,3	-	-	NS
Oméga 1*	27,2	20,1	-	-	**0,013**
Oméga 2*	27	12,5	-	-	**0,00033**
Oméga 3*	449,6	186,1	-	-	**0,00007**
Oméga total*	515,7	218,6	-	-	**0,00004**

*Il s'agit de scores moyens

2.4.4 SASM versus patients non infectés :

Tableau 22 : Comparaison SASM versus Témoins.

Critères	**SASM (n=64)**	**Témoins (n=128)**	*OR*	*IC*	P
Sexe F	28	51	0,99	[0,55-1,78]	NS
Mortalité	71	98	2,02	[1,05-3,94]	NS
Prise en charge médicale	55	110	0,46	[0,29-1,14]	NS
Provenance d'un établissement de soins	76	91	1	[0,42-2,41]	NS
Age moyen	45,2 ans	46,7 ans	-	-	NS
Durée moyenne de séjour	35 jours	12 jours	-	-	0,00005
IGS II à l'entrée	36,7	37,1	-	-	NS
Oméga 1	24,1	18,4	-	-	0,00004
Oméga 2	19,8	9,1	-	-	0,00001
Oméga 3	373	122,1	-	-	0,00001
Oméga total	425,1	150,5	-	-	0,00001

2.4.5 *S. AUREUS* versus EXCLUS

Nous avons comparé l'ensemble des patients infectés à *S. aureus* avec l'ensemble des patients exclus de cette étude. Les deux populations différaient en terme de mortalité, de type de prise en charge, d'origine, de durée moyenne de séjour, de scores IGS et Oméga comme l'illustre le tableau 23.

Tableau 23 : Comparaison *S. aureus* versus exclus.

Critères	***S. aureus* (n=88)**	**Exclus (n=150)**	**OR**	**IC**	***P***
Sexe	28	51	0,99	[0,55-1,78]	NS
Mortalité	71	98	2,02	[1,05-3,94]	**0,03**
Prise en charge médicale	55	110	0,41	[0,31-0,98]	**0,04**
Provenance d'un établissement de soin	76	91	5,36	[2,60-11,26]	**<10-6**
Age moyen	48,2 ans	52,8 ans	-	-	NS
Durée moyenne de séjour	38,3 jours	19,3 jours	-	-	**<10-6**
IGS II à l'entrée	39	43	-	-	**0,05**
Oméga 1	24,9	22,1	-	-	**0,01**
Oméga 2	21,7	1,5	-	-	**<10-6**
Oméga 3	393,9	199,4	-	-	**<10-6**
Oméga total	449,8	310,4	-	-	**<10-6**

2.5 ETUDE ECONOMIQUE

2.5.1 COUT DE L'ANTIBIOTHERAPIE

2.5.1.1 Caractéristiques économiques et moléculaires

Le coût total de l'antibiothérapie utilisée dans le traitement d'une infection à *S. aureus* était de 9 044 euros. Ce prix variait en fonction des années de 553 euros à 2 206 euros par an.
Le coût de l'antibiothérapie à SARM représentait 4 418 euros ce qui représentait environ 49% du coût global.
Nous avons précisé le coût global et le coût spécifique en raison de la mise en place d'une antibiothérapie probabiliste qui a été modifiée dans la majorité des cas d'infections à SASM après réception de l'antibiogramme. Le surcoût lié au traitement empirique était de 648 euros. Néanmoins dans l'étude comparative, nous avons pris en compte le coût total car il s'agissait de comparer le coût global de revient des infections. Le détail du coût de l'antibiothérapie par an est repris dans le tableau 24. Les tableaux 25 et 26 reprennent par an le coût de chaque molécule utilisée et permet ainsi de voir l'évolution des pratiques et des choix thérapeutiques.

Tableau 24: Coût annuel de l'antibiothérapie des IN à *S. aureus* (en euros).

Année	***S.aureus***		**SARM**			**SASM**		
	N	CT	n	CS*	CT**	N	CS	CT
1994	2	201	2	201	201	0	0	0
1995	6	1 665	3	1 462	1 422	3	130	242
1996	16	2 206	3	541	601	13	1 399	1 605
1997	11	1 407	5	815	772	6	599	635
1998	10	803	0	0	0	10	678	803
1999	15	1 087	5	891	896	10	91	191
2000	11	553	1	136	136	10	372	417
2001	17	1 082	5	351	351	12	707	731
Total	88	9 044	24	4 401	4 418	64	3 976	4 624

* CS : Coût de l'antibiothérapie spécifique

** CT : Coût de l'antibiothérapie totale

Tableau 25 : Répartition du coût par an des molécules antibiotique utilisées dans les IN à SARM.

Antibiotiques	1994 (n=2)	1995 (n=3)	1996 (n=3)	1997 (n=5)	1998 (n=0)	1999 (n=5)	2000 (n=1)	2001 (n=5)	Total (n=24)
Glycopeptide									
Vancomycine	59	281	228	229		198	136	321	1 452
Teicoplanine	-	914	-	10		-	-	-	923
Aminosides									
Gentamycine	-	1	-	6	-	15	-	4	22
Tobramycine	-	36	197	-	-	9	-	-	241
Amikacine	-	21	-	10	-	77	-	-	125
Pristinamycine	18	44	33	19	-	54	-	26	194
Acide fusidique	125	126	83	-	-	540	-	-	874
Rifampycine	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fosfomycine	-	-	-	498	-	-	-	-	498
TOTAL	201	1 463	601	772	-	896	136	351	4 420

Tableau 26 : Répartition du coût par an des molécules antibiotiques utilisées dans les IN à SASM.

Antibiotique	1994 (n=0)	1995 (n=3)	1996 (n=13)	1997 (n=6)	1998 (n=10)	1999 (n=10)	2000 (n=10)	2001 (n=12)	Total (n=64)
Bêta -lactamines									
Oxacilline	-	26	18	30	22	4	43	22	166
Amoxicilline	-	-				2	16		19
Ac clav amox	-	-	311	79	111	68	272	389	1 231
Ceftriaxone	-	-	-	95	247	28	-	-	370
Ceftazidime	-	-	-	-	111	-	-	-	111
Ceftisoxime	-	-	99	-					99
Fluoroquinolones									
Ciprofloxacine	-	-	-	-	22	-	-	-	22
Ofloxacine	-	-	87	183	32	-	-	-	303
Pefloxacine	-	-	235	-					235
Carbamènèmes									
Imipénem	-	-	-	-	-	-	-	248	248
Acide fusidique	-	69	41	41	-	-	-	-	152
Fosfomycine	-	-	-	-	187	-	-	-	187
Aminosides									
Gentamycine	-	-	2	4	7	7	1	6	27
Amikacine	-	-	143	147	20	-	24	5	338
Tobramycine	-	-	76	16	7	3	-	-	103
Nétromycine	-	-	7	-	-	-	-	-	7
Streptogramines									
Pristinamycine	-	7	15	-	-	18	16	-	57
Glycopeptides									
Vancomycine	-	140	164	30	38	60	44	60	536
Teicoplanine	-	-	240	-	-	-	-	-	240
Rifampycine	-	-	-	9	-	-	-	-	9
Dalacine	-	-	163	-	-	-	-	-	163
TOTAL	0	242	1 604	635	803	191	417	731	4 623

2.5.1.2 Coût par famille d'antibiotiques

Dans les infections à SARM, les glycopeptides représentaient près de 55% des dépenses totales en antibiotiques et dans le cas des infections à SASM, les bêta-lactamines représentaient 43,2% du coût total. Le tableau 27 récapitule la part de chaque classe d'antibiotiques utilisés pour le traitement des infections à SARM et à SASM par rapport au coût total.

Tableau 27 : Répartition du coût par classe d'antibiotiques (en euros).

	SARM (n=24)			SASM (n=64)		
	Coût total	%*	N**	Coût total	%	N*
Glycopeptides	2 376	54,8%	24 (100%)	776	16,8%	30 (46,8%)
Aminosides	389	9%	15 (62,5%)	475	10,3%	33 (51,5%)
B lactamines	-	-	-	1 996	43,2%	61 (95,3%)
Pristinamycine	194	4,5%	9 (37,5%)	57	1,2%	5 (7,8%)
Autres anti-staphylococciques	1 372	31,7%	6 (25%)	349	7,5%	5 (7,8%)
Fluoroquinolones	-		-	559	12,1%	6 (9,3%)
Autres	-		-	412	8,9%	2 (3,1%)
Total	4 420	100	54	4 624	100	142

* Pourcentage du coût total

** Nombre de traitements où l'antibiotique est présent

2.5.2 ANALYSE COMPARATIVE DES COUTS

2.5.2.1 SARM versus SASM

Tableau 28 : Comparaison des coûts des patients infectés à SARM et à SASM.

	SARM	**SASM**	***P***
Coût moyen de l'antibiothérapie	184 (18-1202)	72 (2-350)	**0,005**
Coût moyen relatif à la durée de séjour	37 278 (6 344- 121 329)	27 755 (7 930-121 329)	**0,05**
Coût moyen relatif à la prise en charge médicale	12 345 (1 255-26 260)	10 632 (2 207-24 351)	NS
Coût moyen total	49 808	38 460	0,09

2.5.2.2 *S. aureus* versus patients non infectés

Tableau 29 : Comparaison des coûts des patients infectés à *S. aureus* versus non infectés.

	S. aureus	**Témoins**	***P***
Coût relatif à la durée de séjour	30 352 (6 344-121 329)	11 318 (2 779-77 714)	**<10-6**
Coût relatif à la prise en charge médicale	11 100 (1 255-26 260)	5 981 (543-111 182)	**<10-6**
Coût moyen total	41 452	17 299	<10-6

2.5.2.3 SARM versus témoins

Tableau 30: Comparaison des coûts des patients infectés à SARM versus non infectés.

	SARM	**Témoins**	***P***
Coût relatif à la durée de séjour	37 278 (6 344-121 329)	15 513 (4 758-77 714)	**<10-6**
Coût relatif à la prise en charge médicale	12 345 (1 255-26 260)	6 488 (725-15 513)	**<10-6**
Coût moyen total	49 624	22 001	<10-6

2.5.2.4 SASM versus témoins

Tableau 31 : Comparaison des coûts des patients infectés à SASM versus non infectés.

	SASM	**Témoins**	***P***
Coût relatif à la durée de séjour	27 755 (7 930-121 329)	9 745 (3 379-30 927)	**<10-6**
Coût relatif à la prise en charge médicale	10 632 (2 207-24 351)	5 791 (543-111-182)	**<10-6**
Coût moyen total	38 387	15 536	<10-6

2.5.2.5 Etude comparative en fonction du site infecté :

Tableau 32 : Coûts relatifs aux pneumopathies.

Coût	*S. aureus*	SARM	SASM	*P*
Antibiothérapie	111 (3-455)	154 (31-455)	96 (3-350)	NS
Durée de séjour	31 400 (7 930-121 329)	44 760 (17 446-91 195)	28 929 (7 930-121 329)	**0,03**
Prise en charge médicale	12 008 (3 555-26 260)	16 103 (9 540-26 260)	10 643 (3 555-22 463)	**0,02**
Coût moyen total	43 519	61 017	39 668	**0,035**

Tableau 33 : Coûts relatifs aux bronchites

Coût	*S. aureus*	SARM	SASM	*P*
Antibiothérapie	57 (2-248)	75 (20-181)	54 (2-248)	NS
Durée de séjour	24 450 (8 723-49 166)	25 376 (15 860-36 064)	24 319 (8 723-49 166)	NS
Prise en charge médicale	9 316 (3 237-20 381)	8 217 (3 929-15 703)	9 917 (3 237-20 381)	NS
Coût moyen total	33 823	33 668	34 290	NS

Tableau 34 : Coûts relatifs aux bactériémies.

Coût	*S. aureus*	SARM	SASM	*P*
Antibiothérapie	136 (10-1202)	253 (31-1202)	55 (9-278)	**0,004**
Durée de séjour	31 668 (6 344-121 329)	33 682 (56 344 -121 329)	30 282 (7 930-67 405)	NS
Prise en charge médicale	11 072 (1 255-24 351)	10 368 (1 255-22 463)	11 555 (2 207-24 351)	NS
Coût moyen total	42 876	44 303	41 892	NS

3. DISCUSSION

Si les services de Réanimation ne sont plus les seuls à abriter des germes résistants ils n'en demeurent pas moins les épicentres de l'épidémie. La Réanimation est devenue la plaque tournante de l'émergence et de la diffusion des souches résistantes (20).
En 1992, une vaste enquête de prévalence a été conduite au sein de 1417 unités de Réanimation dans 17 pays d'Europe occidentale : la prévalence de l'infection nosocomiale était de 21% variant de façon très marquée d'un pays à l'autre entre 9,7% et 31,6%.
En France, la proportion de SARM, parmi les souches de *Staphylococcus aureus* isolées d'infections nosocomiales est de 53% et atteint 78% en réanimation (20). Le SARM est à lui seul responsable de plus de 10% des infections nosocomiales (13).
La prévalence du SARM isolé de prélèvements à visée clinique était de 0,93 pour 100 patients (3,7 en Réanimation), au cours de l'enquête Hôpital propre II.
La proportion de SARM pourrait être un marqueur de la fréquence des IN comme le suggère l'enquête de prévalence européenne EPIIC (European Prevalence of Infection in Intensive care) montrant qu'il existe une corrélation, en Réanimation, entre la proportion de SARM parmi les *S. aureus* et la prévalence des IN (4).
Dans les enquêtes comportant un dépistage systématique des SARM, la prévalence lors de l'admission en Réanimation varie selon les études : 8,8% des sujets admis pour plus de 48 heures dans cinq services de Réanimation ; 9% des sujets admis dans un service de Réanimation chirurgicale ; 4,1% des sujets admis dans un service de Réanimation médicale**.**

Pour expliquer les taux de prévalence élevés observés dans les services de Réanimation, trois constatations sont essentielles (19):

- Les facteurs de risque de colonisation et/ou infection à germes résistants identifiés par de nombreuses études sont : l'antibiothérapie, la densité des soins et donc des contacts, la réalisation de procédures invasives : leur nombre et leur durée. Les patients en USI sont porteurs de drains, de cathéters intra-vasculaires, de sondes urinaires… autant de procédures responsables d'une augmentation des infections par lésions cutanéo-muqueuses et modification de la flore endogène. Ceci associé à un terrain fragilisé (immuno-dépression, diabète, dénutrition).
- La fréquence des transferts inter et intra hospitaliers favorisant la diffusion épidémique.
- Le nombre de patient en permanence sous antibiotiques dans un hôpital.

Les facteurs associés au portage à l'admission ont été analysés dans une étude multi-centrique française (44) dont les résultats sont exposés dans le tableau 1 :

Tableau 1 : Facteurs associés au portage de SARM à l'admission en Réanimation (analyse multivariée).

	OR	IC 95%	***P***
Patients transférés			
-Age > 60 ans	2,06	1,07-3,90	0,02
- Hospitalisation >21 j	3,10	1,75-5,49	0,0002
Admission directe			
- Age >60 ans	3,30	1,69-6,43	0,0005
-ATCD de réanimation	3,49	1,75-6,94	0,0004
- ATCD de chirurgie	2,63	1,38-5,02	0,0035
- Présence de lésions cutanées	2,06	1,02-4,14	0,043

Pittet et coll. (45) dans leur article sur l'Epidémiologie des infections nosocomiales en Réanimation, rappellent que la dynamique de l'infection acquise en Réanimation est complexe et dépend de la contribution relative des défenses de l'hôte, des agents infectieux et de l'environnement propre au patient. Les capacités de défenses contre l'infection des patients en Réanimation sont diminuées, voire sérieusement compromises dans certaines situations. En particulier, les patients au décours d'une intervention chirurgicale, ainsi que les polytraumatisés ou victimes de brûlures, présentent un risque d'infection lié aux perturbations naturelles des défenses immunes, muqueuses et cutanées.

Les conditions critiques dans lesquelles les patients sont réanimés sont associées à une interruption des apports nutritionnels par voie orale dans la plupart des situations. La malnutrition entraîne souvent une prolongation de la durée de séjour, une augmentation des complications chirurgicales et un retard de cicatrisation. Enfin, l'incidence des pneumonies, des infections urinaires, des infections du site opératoire, et des bactériémies est augmentée en cas de malnutrition.

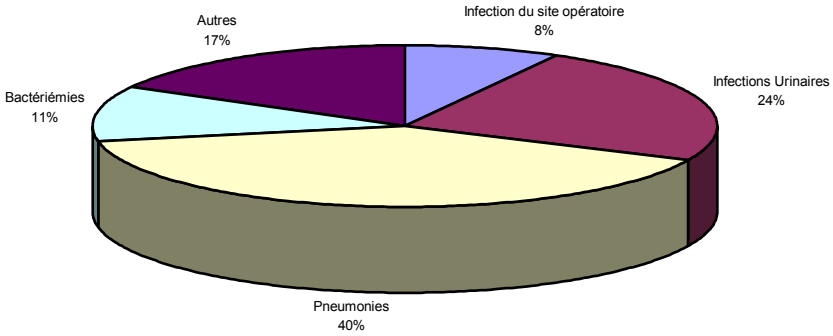
La vocation des unités de Réanimation est de recevoir des patients gravement atteints dans leur état métabolique et victimes de perturbations physiologiques importantes. Ces conditions sont d'emblée associées à un risque accru d'IN.

La distribution des infections acquises en Réanimation est également différente de celles acquises en institution :

A partir des données recueillies par le NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance System) lors d'une étude de l'épidémiologie des IN en USI médicale de 1992 à 1997, et sur un total de 181 993 patients : les infections urinaires représentaient 31% des IN, suivies des pneumopathies (27%) et des bactériémies (19%). Ces trois sites représentaient 77% de l'ensemble de IN. Les *S. aureus* était responsables de pneumopathie dans 20% des cas, de bactériémies dans 13% des cas et de moins de 1% des infections urinaires (14).

Dans l'étude EPIC en 1992 : Les pneumonies représentaient : 47% des IN, les infections urinaires 18% et les bactériémies :12%. Une étude espagnole retrouve la même distribution mais celle ci varier en fonction du type d'USI (36).

Répartition des infections nosocomiales en Réanimation (45)



La répartition des sites infectés dans notre étude est similaire à celle observée globalement dans les services de Réanimation : les pneumopathies représentaient 41% de l'ensembles des IN retenues dans cette enquête, les bactériémies représentaient 31% et les bronchites 27%. La seule différence concernait les infections urinaires : il n'apparaissait dans notre étude qu'une seule infection urinaire à SARM. Cette sous représentation peut s'expliquer par le fait que nous n'avons retenu que les patients porteurs d'une infection et non d'une colonisation. Or la majorité des *S. aureus* isolés dans les urines n'a pas été traitée, ni par antibiothérapie, ni par ablation ou changement de sonde urinaire.

Le taux de bronchites n'apparaît pratiquement jamais dans les différentes études, ceci vient probablement du fait que le diagnostic différentiel avec les pneumopathies est difficile. Nous

avons, dans ce contexte appliqué, rigoureusement les définitions du CDC pour les différencier.

La distribution des principaux agents bactériens responsables d'infections nosocomiales en Réanimation est illustrée dans le tableau 2. Ces données sont adaptées de celles du système de surveillance des IN Nord américain (NNIS) ainsi que de celles de l'étude EPIIC et sont très probablement représentatives de la plupart des institutions en pays développés.

Tableau 2 : Distribution des principaux agents bactériens en Réanimation.

Site infectieux	Agents pathogènes	Hôpital (Hôpitaux NNIS) 1986-1990	Réanimation (NNIS) 1986-1990	1990-1999	Réanimation (EPIC) 1995
Bactériémie	SCN	28	28	37	34
	S.aureus	16	16	13	22
	Enterococci	8	12	14	11
	E.coli	6	-	3	7
	Enterobacter spp	-	5	5	-
Infection du site chirurgical	*S.aureus*	17	12	11	27
	Enterococci	13	16	15	18
	SCN	13	14	13	14
	E.coli	9	-	-	13
	P.aeruginosa	8	9	10	22
	Enterobacter spp	-	10	10	8
Infection Respiratoire	P.aeruginosa	17	21	17	30
	S. aureus	16	17	18	32
	Enterobacter spp	10	11	11	7
	S.pneumoniae	6	-	7	-
	H.influenzae	6	-	4	-
	Acinetobacter spp	-	6	-	10
	K.pneumophila	-	6	7	8
Infection Urinaire	E.coli	26	17	17	22
	Enterococci	16	13	14	15
	P.aeruginosa	9	11	11	19
	K.pneumophila	6	-	6	-
	Enterobacter spp	-	6	5	-

On remarque que le *S. aureus* figure dans les premiers agents responsables d'IN dans le cadre des bactériémies, des infections respiratoires et des infections du site opératoire contrairement aux infections urinaires dans la survenue des quelles, il n'apparaît pas ou peu responsable. Ceci peut expliquer également le faible taux d'infection urinaire observé dans notre étude.

Facteurs de risque et Morbidité.

Dans notre étude, les taux d'incidence des prélèvements positifs à *S. aureus* pour 100 admissions et pour 1000 journées d'hospitalisation avaient globalement tendance à augmenter ces dernières années. Les taux variaient de 1,15% en 1994 à 5,4% en 2001 et de 1,45‰ à 5,24‰. Les faibles taux observés en 1994 et 1995 peuvent être faussés en raison d'un archivage différent des données bactériologiques au cours de cette période. Il est donc probable que des données manquantes altèrent les résultats obtenus. Il n'en reste pas moins une nette tendance à la hausse des taux d'incidence montrant bien l'importance de la mise en place d'une politique efficace de lutte contre la dissémination des germes responsables d'infections nosocomiales. D'autre part, il est possible que la large utilisation d'antibiotiques joue un rôle prophylactique vis à vis des germes sensibles entraînant une sur-représentation des germes résistants.

Ainsi, l'utilisation en parallèle, des indicateurs de prévalence, de la résistance de l'espèce, de l'incidence pour 100 admissions et pour 1000 journées d'hospitalisation permet de mieux mesurer la situation et de mieux évaluer les stratégies de maîtrises mises en place en fonction de l'évolution de ces indicateurs (13).

La moyenne d'âge des patients présentant une infection à SARM dans notre étude était significativement plus élevée que chez les patients présentant une infection à SASM (p= 0,01).
Par contre l'âge n'apparaissait pas comme significativement différent quand on compare les patients infectés à *S. aureus* et les patients indemnes d'infections.
L'age avancé serait donc un facteur de risque de développer une infection à germe multi-résistant et plus particulièrement une pneumopathie. Dans leur étude sur la mortalité liée au *S. aureus*, Romeros-Vivas et Coll. (22) ont également montré qu'un âge élevé était un facteur de risque de développer une infection à SARM.
Le sexe ne semblait pas intervenir dans le risque de développer une IN, que ce soit à germe sensible ou résistant. C'est ce que la plupart des études montrent, en dehors d'une seule qui suggère que le taux de bactériémies à SARM serait plus élevé chez les hommes que chez les femmes (25). Chaix (10) a montré dans une étude cas-témoins réalisée dans un service de Réanimation chez des patients qui ont présenté une infection nosocomiale à SARM quel que

soit le site, qu'il n'y avait pas de différence de sexe entre les deux groupes et que la moyenne d'âge était similaire.
Cependant les données sur la responsabilité du sexe sont insuffisantes dans la littérature puisque la majorité des études cas-témoins réalisent, entre autres critères, un appariement sur le sexe. Ce qui n'a pas été le cas dans notre étude mais aucune différence significative entre les deux sexes ne sortait de la comparaison entre les différentes souches de *S. aureus*, ni de la comparaison des patients infectés et des témoins.

La durée moyenne de séjour était significativement plus longue chez les patients infectés à SARM que chez les patients infectés à SASM, ceci se corrèle au délai d'apparition de l'infection qui était plus longue pour les germes multi-résistants (21,9 jours contre 9,5 jours, p=0,00005). C'est également ce que l'on retrouvait chez les patients porteurs d'une pneumopathie ou d'une bactériémie à souche résistante (15,5 jours pour les pneumopathies, et 10 jours pour les bactériémies). Si l'on compare les patients infectés à *S. aureus* résistant ou sensible à la méticilline à leurs témoins respectifs, il apparaît également que la durée moyenne d'hospitalisation des patients infectés à *S. aureus* (résistant ou sensible à la méticilline) était significativement plus longue que pour les patients totalement indemnes d'infection (38,3 jours contre 14,2 jours ; p <10-6). Chaix (10) trouvait une durée de séjour de 18 jours pour les cas (SARM) et de 14 jours pour les témoins (patients non infectés) (p=0,02).

Ces résultats vont dans le sens d'un parallélisme entre le risque de développer non seulement une IN mais également une IN à germes multi-résistants et la longueur de l'hospitalisation. En effet plus l'hospitalisation est longue, plus le patient est exposé aux risques de procédures invasives multiples et prolongées, au risque de transmission croisée de germe multi-résistant ainsi qu'à l'utilisation d'une antibiothérapie pour une infection à tout autre germe, qui risque également de sélectionner des souches résistantes. Néanmoins, Truffaul et coll. (16) dans une étude cas-témoins de patients infectés à SARM versus patients infectés à SASM et versus patients non infectés, n'ont pas montré de différence entre les durées de séjour liée à la sensibilité de la souche (SARM : 25 jours, SASM : 22 jours). Alors qu'il existait une durée plus longue d'hospitalisation chez les cas par rapport aux témoins (de 4 jours en moyenne).

Si l'on décompose l'étude de la moyenne de la durée de séjour en fonction du site, les durées d'hospitalisation des patients ayant présenté une pneumopathie nosocomiale à SARM différaient de celles des patients infectés à SASM. (p=0,037). Ce que confirment Fagon et

coll. (46) en montrant dans leur article sur l'épidémiologie des pneumopathies nosocomiales en Réanimation, que les patients ayant présenté une pneumopathie nosocomiale (tout germe confondu) avaient une prolongation de la durée de séjour de 4,3 jours. Pittet (47) dans son étude cas-témoins (patients infectés par une bactériémie à SARM versus patients non infectés) retrouvait une durée de séjour moyenne de 15 jours pour les cas contre 7 jours pour les témoins.

Il est difficile de conclure sur ces données, puisque aucune autre étude n'a réalisé à ce jour, une comparaison des différents sites d'infections nosocomiales dans une étude cas témoins SARM versus SASM, versus patients non infectés. Par contre il faut tenir compte du fait que certaines études comme la notre ont pris en compte la durée totale d'hospitalisation et que d'autres ont réussi à mettre en évidence l'excès de durée de séjour attribuable à l'infection nosocomiale.
Néanmoins nous pouvons dire qu'au vu de ces résultats, la morbidité propre des IN à SARM pourrait être supérieure à celle des SASM : la durée de séjour attribuable à ces infections est en effet supérieure dans la plupart des études, peut-être en raison des difficultés thérapeutiques rencontrés mais aussi des pathologies associées (8,20).

De nombreuse étude cas témoins comparant les IN à SARM ou à SASM ou versus patients non infectés prennent peu en considération l'état initial de gravité du patient, en dehors de certains auteurs qui ont pris comme référence le score APACHE. Dans cette étude nous avons voulu apparier les témoins sur le même diagnostic à l'entrée mais aussi et surtout sur l'état de gravité du patient à l'arrivée par l'intermédiaire du score de gravité simplifié (IGS II). D'autre part nous avons voulu savoir si l'état de gravité du patient pouvait expliquer la survenue d'une infection à germe résistant à partir d'une comparaison de l'IGS à l'entrée, trois jours avant l'infection et le jour de l'infection. Or à aucune de ces étapes il n'est apparu de différence significative entre les scores IGS dans les deux groupes. Par contre si l'on prend en considération le site infecté, il apparaît que l'IGS à l'entrée d'un patient porteur d'une pneumopathie à SARM est significativement plus élevé que chez les patients porteurs d'une pneumopathie à SASM (51,1 / 34,8 ; p=0,04). Ainsi, l'état de gravité sous jacent du patient représenterait un risque de développer une pneumopathie à SARM. Ce résultat serait à vérifier par une étude plus approfondie puisque les IGS calculés trois jours avant l'infection et le jour de l'infection sont comparables dans les deux groupes de patients infectés.

En ce qui concerne la comparaison de la prise en charge médicale par l'intermédiaire du score OMEGA, il n'apparaît pas de différence dans le calcul des scores moyens entre le groupe des patients infectés à SARM et le groupes des patients infectés à SASM.

Par contre la prise en charge médicale semble beaucoup plus lourde si l'on compare les patients infectés et les témoins (score oméga total : 449,8 pour les cas contre 169,1 pour les témoins ; p<10-6). Il semblerait donc que la survenue d'une IN à *S. aureus*, sans préjuger de la sensibilité ou de la résistance à la méticilline, serait responsable d'une prise en charge médicale globale plus importante de par l'infection en elle-même et sa prise en charge thérapeutique. Ces résultats sont confirmés par la plupart des auteurs : Chaix et Truffault ont tous deux également montré que les moyennes des scores Oméga 3 et Oméga total, étaient significativement plus élevées chez les cas que chez les témoins.

Etude de Truffault et coll. (patients hospitalisés en USI chirurgicale (1996-1997) (16)

	SARM (n=20)	SASM (n=39)	Non infectés (n=443)
Age	49 (DS)	38	51
Homme/Femme	1,5 (DS)	4,6	2
Admission Trauma	40% (DS)	69%	37
IGSII	11	10	9
Oméga total	718 (DS)	509	92
Durée de séjour	25 (DS)	22	4
Mortalité	35% (DS)	23%	16%

Certaines études ont montré que la présence d'un acte chirurgical pouvait favoriser la survenue d'une infection à germe multi-résistant or nous n'avons pas mis en évidence de différence concernant le type de prise en charge médical ou chirurgical entre les deux groupes de cas et leurs témoins respectifs.

La provenance des patients n'apparaît pas comme un facteur discriminant principalement lors de la comparaison entre les patients provenant d'un lieu public par rapport à un établissement de soins, que ce soit en comparant les patients infectés entre eux ou en les comparant aux témoins. Ce résultat est surprenant par rapport aux données de la littérature dans lesquelles il apparaît clairement que le fait d'avoir des antécédents d'hospitalisation et à fortiori de

provenir d'un autre service de soin est un facteur de risque de développer une infection nosocomiale et également de développer une infection à germe résistant (20,48,49).
Par contre sans que cela soit statistiquement significatif, les patients infectés à SARM semblent provenir plus fréquemment d'un autre hôpital que le CHU alors que les patients infectés à SASM viennent en majorité d'un autre service du CHU. Il n'en reste pas moins que la majorité des témoins provenait-elle aussi d'un autre secteur de soin et n'a pas, pour autant, présenté une infection nosocomiale.
Il aurait été intéressant, afin de compléter ces résultats de connaître la durée de l'hospitalisation précédant celle en Réanimation Médicale Polyvalente.

Par ailleurs il semblerait que les SARM soient plus souvent responsables de bactériémies et que les SASM soient plus souvent associés à la survenue d'une pneumopathie.

Il aurait été souhaitable dans le cadre de l'étude des facteurs de risque de recueillir le nombre et la durée de procédures invasives ainsi que la présence d'une antibiothérapie antérieure (19). Notre étude n'a pas pu relever ce dernier paramètre, en raison de l'absence de recueil homogène de cette donnée qui n'apparaît pas toujours dans le dossier médical.
En effet Guiguet et coll. (31) sur un échantillon de 14 patients présentant une IN à SARM et en les comparant à des patients non infectés ne retrouvent pas de différence entre les deux groupes pour l'âge et la durée d'hospitalisation par contre, ils mettent en évidence un risque plus élevé de développer une infection à SARM en fonction du nombre et de la durée des procédures invasives. Ils ne mettaient pas en évidence contrairement à la plupart des études, de risque plus élevé en cas d'antibiothérapie antérieure. Alors que Pujol et coll. (28) ont montré l'importance de la pression de sélection des antibiotiques par la mise en évidence de la présence d'une antibiothérapie préalable (dans le mois qui précède la survenue de l'infection) dans 60% des patients porteurs de SARM, contre 10% seulement des porteurs de SASM.
Une étude anglo-saxone a montré que le fait d'avoir une ventilation assistée supérieure à 6 jours représentait un risque élevé de faire une IN à SARM, mais que le principal risque était l'antécédent récent de la prise d'antibiotique.
Rello (17) dans sa comparaison des patients présentant une pneumopathie à *S. aureus* associée à une VA selon la résistance ou non à la méticilline (38 SASM ; 11 SARM) a mis en évidence les facteurs de risque suivants : la prise antérieure d'anti-inflammatoires non stéroidiens, une ventilation assistée de plus de 6 jours, les antécédents de broncho-pneumopathies obstructives et comme risque le plus significatif, la prise antérieure d'antibiotiques.

Mortalité

Une revue récente de la littérature sur les infections nosocomiales en Réanimation effectuée par Pittet dans « Pathologies infectieuses en Réanimation » a montré que le taux de mortalité relatif aux infections nosocomiales en USI, quel que soit le germe et le site infecté, est d'environ 17% (45). La mortalité des IN à SARM varie selon les localisations entre 10 à 30% des cas (8). En soins intensifs, la mortalité représente 30 à 50 % des cas. L'impact de la résistance sur cette mortalité est cependant discuté : certaines études trouvant une mortalité accrue et d'autres non (10,48). Il est en fait difficile de s'assurer que l'ensemble des autres facteurs de risque de mortalité est comparable entre les cas et les témoins (19) et d'autre part, l'appariement de ces patients à des témoins rigoureusement comparables qui seraient infectés par une souche sensible est pratiquement impossible (20). La gravité de la maladie et la pathologie sous jacente que vient compliquer l'IN sont depuis longtemps considérés comme des facteurs pronostics indépendants et notamment depuis les travaux de Mac Cabe.
Conterno et coll. (44) ont identifié en tant que facteur de risque indépendant de mortalité dans les bactériémies à SARM, l'age avancé, la porte d'entrée pulmonaire, le choc septique et l'antibiothérapie inadaptée. En effet, en dehors du site de l'infection et de la nature du micro-organisme, deux facteurs ont généralement une grande influence sur le pronostic : le terrain pathologique et la qualité du traitement anti-infectieux (6).

Tableau 3 : Résultats des études sur les facteurs de mortalité (multirésistance, gravité/terrain, antibiothérapie) lors de l'acquisition hospitalière de *S. aureus*.

Infection	Type d'étude	Facteurs d'influence sur la mortalité			Ref
		Multirésistance	Gravité initiale/terrain	Antibiothérapie inadaptée	15
Bactériémie	Cas témoins	Non	-	-	70
Bactériémie	Analyse uni et multivariée	Non	Oui	-	72
Bactériémie	Analyse multivariée	Oui (SARM)	Non	Oui	26

Une gravité accrue en terme de morbidité ou de mortalité des infections à germes résistants par rapport à celle des infections à germes sensibles est plus discutable. En théorie, le risque de retard à une thérapeutique appropriée ou de moindre bactéricidie sur des souches résistantes et l'impossibilité d'administrer des associations synergiques, font craindre de

moins bons résultats thérapeutiques. Il n'y a cependant pas de démonstration claire dans la mesure ou la comparaison de ces deux types d'infections est difficile. En règle, les patients infectés par des espèces résistantes ont des pathologies sous-jacentes plus graves et des séjours hospitaliers plus prolongés et mouvementés. En outre l'imputabilité de l'événement infectieux dans l'évolution est délicate (5).

Dans notre étude seule la mortalité globale a été étudiée, sans tenir compte de son imputabilité éventuelle à l'IN, critère difficile à prendre en compte dans une étude rétrospective. Il n'a pas été réalisé non plus d'ajustement sur d'éventuels facteurs de risque, ni d'analyse multivariée.
Nous n'avons pas montré de différence de mortalité entre les deux groupes de patients infectés, les taux de mortalité n'apparaissent pas non plus différents entre les groupes témoins et les cas. Nous avons observé 29% de décès chez les patients infectés à SARM contre 16% chez les patients infectés à SASM (p=0,22). Vint pour cent des témoins sont décédés au cours de leur hospitalisation.
Si l'on considère l'étude de la mortalité en fonction des sites infectés on retrouve une mortalité globale à *S. aureus* de 6% dans les pneumopathies, de 25% pour les bronchites et enfin de 33% pour les bactériémies, avec dans chaque cas un taux de mortalité comparable entre les souches résistantes ou non à la méticilline.
Le taux de mortalité retrouvé chez les patients présentant une pneumopathie à SARM est particulièrement bas comparé aux données de la littérature. Ceci peut s'expliquer par l'absence de thérapeutique inadéquate envers ces infections qui ont toutes bénéficié d'emblée d'un traitement adapté et comme nous le fait remarquer Lucet dans son article sur les *S. aureus* en Réanimation : « lorsque l'antibiothérapie est adaptée, l'impact des IN à SARM sur la mortalité est probablement faible » (20). Enfin les pathologies sous jacentes ainsi que l'état de gravité initial des patients n'ont pas été reconnus comme facteurs de risque de mortalité supplémentaire. De plus le suivi de cet état de gravité réalisé dans l'étude par le biais du calcul de l'IGS trois jours avant l'infection et le jour de l'infection, n'a pas montré d'aggravation de l'état du patient pouvant expliquer la survenue d'une IN à germe multi-résistant.

Après revue de la littérature, Haddadin a montré dans son article sur l'épidémiologie du SARM en Réanimation que sur le taux global de mortalité en rapport avec les IN en Réanimation, 50% sont liées aux bactériémies et 33% sont liées aux pneumopathies (19). Fagon et coll. (46) ont montré que les taux de mortalité observés chez des patients qui ont

développé une pneumopathie nosocomiale varie de 20 à plus de 65% soulignant la gravité de cette infection.

Bien que toutes les études retrouvent une mortalité plus élevée chez les malades ventilés ayant développé une pneumopathie nosocomiale, l'existence d'une mortalité directement attribuable à l'infection pulmonaire reste controversée (50). Ceci s'explique par le fait que les facteurs de risque d'acquisition d'une pneumonie nosocomiale sont aussi des facteurs de risque de décès.

Une étude cas-témoins récente portant sur 177 patients développant une pneumonie nosocomiale a retrouvé une prolongation de la durée de séjour en Réanimation attribuable à la pneumonie de 4,3 jours et une nette tendance à la surmortalité (17,9% chez les témoins versus 23,7% chez les cas). Dans cette étude on retrouve une surmortalité significativement plus élevée chez les patients médicaux que chez les patients chirurgicaux (p=0,04) (51).

En France sur les bases de données épidémiologiques disponibles 2 500 à 4000 bactériémies à SARM seraient traitées annuellement dans nos hôpitaux et la mortalité liée aux seules bactériémies serait de 1250 à 2000 cas par an (13).

Romeros-vivas et coll. ont montré dans leur étude réalisée pendant trois ans sur l'ensemble des services hospitaliers de leur hôpital, sur la mortalité due aux bactériémies nosocomiales à *S. aureus,* que les patients présentant une bactériémie à SARM avaient un taux de mortalité supérieur par rapport aux patients présentant une infection à SASM (22).

A l'inverse une autre étude cas-témoins réalisée sur 38 patients présentant une bactériémie à SASM et 38 patients à SARM, en USI, montre que si initialement le taux de mortalité était respectivement de 28 et 36%, les taux devenaient similaires après ajustement sur l'âge et la durée d'hospitalisation (23).

Tableau 4 :Etudes sur la mortalité aux cours des bactériémies nosocomiales à *S. aureus* en USI.

	SARM	SASM	0R* ou RR	*P*
Décès dus à la bactériémie	14%	8%	1,68 (1,01-2,81)	**0,05**
Selvey et coll.	43%	8,8%	4,95 (2,32-10,51)	**<0,0001**
French et coll.	42%	22%	1,89 (1,21-2,96)	**0,006**
Romero-Vivas et coll.	49%	20%	3,93* (1,70-9,09)	**0,0007**
Topeli et coll.	33%	13%	3,32* (1,22-9,06)	**0,03**
Mortalité globale				
Selvey et coll.	19%	13%	1,43 (0,95-2,17)	NS
Romero-Vivas et coll.	58%	32%	1,82 (1,30-2,65)	**<0,001**
Soriano et coll. univarite	21%	9%	2,44 (1,73-3,44)	**<0,0001**
Soriano et coll. MLR			1,74* (0,79-3,78)	NS
Soriano et coll. cas/temoins	20%	11%	2,04 (1,10-3,81)	**0,03**
Topeli et coll.	59%	31%	3,18* (1,40- 7,21)	**<0,01**

Plusieurs auteurs ont tenté de comparer la mortalité au cours des infections à SARM et au cours des infections à SASM en ajustant sur des facteurs de risque éventuels :

Tableau 5: Mortalité comparée parmi les patients infectés par SARM et ceux infectés par SASM

Auteurs (année)	Types d'infection	Nombre de cas : SARM/SASM	Ajustement	Mortalité observée
Marty et coll(1993)	Bactériémies	14/14	Neutropénie Soins intensifs Patients chirurgicaux	Globale
French et coll (1990)	Bactériémies	74/80	Terrain Durée de séjour Antibiothérapie	Globale
Mylotte et coll (1996)	Bactériémies	31/58	Analyse multivariée	Globale
Hershow et coll (1992)	Toutes	22/22	Age Terrain	Liée à l'infection

Trois parmi ces quatre études ont observé la mortalité globale chez les patients présentant une bactériémie et concluent à l'absence de différence soit après ajustement sur certaines variables, soit après analyse multivariée. La quatrième étude a observé la mortalité liée à l'infection mais elle portait sur l'ensemble des infections à SARM quel que soit le site infecté et manquait de puissance du fait du faible nombre de patients inclus.

A l'inverse trois études concluent à une mortalité plus élevée chez les patients infectés à SARM. Dans la première, l'étude de Romero-Vivas et coll. (22) portant sur une importante cohorte de patients (SASM: n=100 ; SARM : n=84), les critères de gravité et de terrain apparaissent peu discriminatifs en analyse univariée et pas du tout en analyse multivariée, par contre la résistance à la méticilline, une localisation méningée et un traitement inadapté étaient des facteurs significatifs indépendants, de décès par bactériémie (RR=3, IC 95% : 1,44-6,25). En analyse multivariée également, l'étude de Conterno et coll. (44) sur une cohorte plus petite (SASM n=90 ; SARM n=46) met en évidence trois facteurs significatifs indépendants de décès : porte d'entrée pulmonaire, présence d'un choc et la résistance à la méticilline. Enfin Rello et coll. (17) toujours en analyse multivariée montrent que la mortalité liée aux pneumopathies à SARM est significativement plus élevée que celle liée aux pneumopathies à SASM (13).

Antibiothérapie

Dans l'étude EPIIC, la prévalence des patients sous antibiotiques était de 62,3 % parmi 10 038 personnes dans 1417 unités de soins intensifs de 17 pays européens, ce taux est voisin de celui que l'on peut dériver d'une étude coordonnée par Sinègre pour le CLIN de l'AP-HP, dans 7 services de Réanimation en 1992 : pour 41 220 journées d'hospitalisation, 59035 journées de traitement antibiotiques avaient été relevées. Sur ces bases on peut estimer que 60 à 70 % des patients avaient reçu des antibiotiques (5).

Concernant l'étude de l'antibiothérapie utilisée, notre enquête a montré que la durée des traitements antibiotiques n'était pas différente entre les deux groupes quel que soit le site infecté concerné. La durée de traitement des pneumopathies qu'elles soient à SARM ou à SASM était comparable à celle des septicémies avec respectivement 12,5 jours et 11 jours de traitement en moyenne par patient. Les bronchites avaient, dans les deux groupes, des durées de traitement plus courtes (en moyenne 8,2 jours).

Le nombre moyen d'antibiotiques utilisés ne différait pas entre les deux groupes de patients infectés à *S. aureus*. Par contre, plus de molécules ont été utilisées dans le traitement des bactériémies : 2,9 molécules versus 2,7 et 1,7 pour respectivement les pneumopathies et les bronchites.

L'absence de différence significative entre le SARM et le SASM s'explique par le fait que nous avons pris en compte dans cette étude l'ensemble de l'antibiothérapie utilisée pour le

traitement des infections à SASM y compris le traitement probabiliste avant la prise en compte de l'antibiogramme ce qui explique qu'au total, le nombre de molécule soit identique, sachant que dans la majorité des cas un ou deux antibiotiques ont été utilisés en première intention (vancomycine plus ou moins aminoside). Il apparaît donc qu'en réalité le nombre moyen d'antibiotiques utilisés pour le traitement des infections à SARM est plus élevé. Il n'en est pas de même pour la durée du traitement car on ne peut pas préjuger sur les données de cette étude, que le traitement en dehors du traitement probabiliste aurait été plus court si une antibiothérapie adaptée avait d'emblée été mise en place.

On remarque que pour les infections à SASM, l'association acide-clavulanique et amoxicilline a été le plus souvent utilisée et ce, sans association dans la majorité des cas. De même, l'oxacilline a été largement utilisée et dans près de 50% des cas en association avec un aminoside. A noter que dans 9 cas sur 64, une fluoroquinolone a été utilisée ce qui est important si l'on considère que cet antibiotique est fortement responsable de la sélection de Staphylocoque résistant.

Un seul patient sur l'ensemble des malades ayant présenté une infection à *S. aureus* sensible à la méticilline a bénéficié d'un traitement par vancomycine exclusif, il s'agissait du traitement d'une bactériémie.

En ce qui concerne les infections à SARM, pratiquement 100% des patients ont reçu de la vancomycine, seul un patient a reçu la pristinamycine d'emblée. Dans plus de la moitié des cas l'association avec un aminoside a été observée et en particulier avec la gentamycine (à noter que l'amikacine a été utilisé dans 3 cas malgré le fort taux de résistance observé chez les SARM vis à vis de cet antibiotique).

Dans 50% des cas un relais par voie orale a été observé avec essentiellement la pristinamycine.

La durée de l'antibiothérapie recueillie dans cette étude semble courte, en particulier dans le traitement des bactériémies et des pneumopathies. En fait, si l'indication d'un traitement antibiotique pour une infection bactériologique parait relativement bien codifiée, sa durée repose souvent sur des bases empiriques et les recommandations sur le bon usage des antibiotiques à l'hôpital ont bien pour but la maîtrise du développement de la résistance bactérienne mais elles donnent peu d'éléments sur la durée de l'antibiothérapie. De plus les schémas thérapeutiques ne sont pas toujours applicables en Réanimation où de très nombreux facteurs entrent en jeu (52). Néanmoins, la tendance actuelle est de raccourcir les durées de traitement, afin de préserver l'écologie bactérienne et de diminuer les coûts. D'après les données de la littérature, il apparaît que les recommandations habituelles concernant la durée

du traitement des pneumopathies nosocomiales à SARM sont de 14 à 21 jours chez l'immuno-compétant. Malgré ces recommandations et c'est ce que l'on voit dans cette étude, des durées de 10 à 12 jours sont fréquentes en Réanimation (études multi-centriques).

Dans les bactériémies une durée de traitement de 15 à 30 jours est préconisée avec ablation du cathéter lorsque celui-ci est en cause.

La plupart des infections à SARM, quels que soient les sites, ont bénéficié d'une association d'antibiotiques pour leur traitement. Les données de la littératures sont partagées en ce qui concerne l'utilisation d'une association thérapeutique, néanmoins la majorité des auteurs s'accorde pour admettre les bénéfices d'une association en terme de prévention de l'émergence de résistance, de majoration de l'activité bactéricide et de limitation de la durée et de la posologie des traitements en vue d'en diminuer les effets indésirables et la toxicité (9).

De plus tout dépend des molécules utilisées, en effet pour le Staphylocoque doré sensible à la méticilline, le risque d'émergence de résistance avec l'oxacilline est pratiquement nul. Par contre les antibiotiques à haut risque d'entraîner l'émergence de souches résistantes sont la rifampycine, l'acide fusidique, la fosfomycine et les fluoroquinolones ; molécules qui ne devraient pas être utilisées en mono-thérapie (9).

En ce qui concerne le couple « Vancomycine-SARM »: le risque est faible : les quelques cas d'émergence de mutants résistants rapportés dans la littérature sont des observations très particulières par la durée exceptionnelle du traitement par la vancomycine (plusieurs mois) et l'importance de l'inoculum bactérien. Plusieurs observations se distinguent notamment par l'absence de drainage d'une collection purulente ou d'ablation de matériel étranger infecté.

En effet l'antibiothérapie ne représente qu'une partie du traitement des infections bactériennes. L'importance qu'on lui accorde ne doit pas occulter la nécessité d'utiliser au mieux tous les moyens, notamment chirurgicaux que l'ère des antibiotiques pourrait faire négliger. Le traitement interventionnel est essentiel, qu'il s'agisse d'un drainage de collection, de la mise à plat d'un abcès, de l'ablation d'un matériel étranger infecté, de l'excision de tissus dévitalisés, tous foyers auxquels les antibiotiques n'ont pas accès du fait d'une vascularisation absente ou défectueuse. Tous ces gestes ont pour intérêt de faire diminuer l'inoculum bactérien de façon parfois considérable.

Plusieurs auteurs ont rappelé qu'au cours de la dernière décennie, de plus en plus de Staphylocoques méti-R ont retrouvé une sensibilité à la gentamycine. L'association de glycopeptide et gentamycine, s'imposerait donc comme l'association de choix dans ce type d'infection.

Une enquête réalisée en juin 2001 auprès de 9801 médecins travaillant en Réanimation a montré que devant une infection à *S. aureus* résistant à la méticilline, 84% des prescripteurs ont recours à des associations d'antibiotiques, le nombre moyen d'association est de 2,3 et dans 98% des cas les associations citées comprennent un glycopeptide qui est le plus souvent associé à un aminoside (77%), à la rifampycine (50%), à la fosfomycine (46%) et à l'acide fusidique (33%). L'absence d'association est retrouvée dans moins de 1% des cas (53).

Une autre enquête réalisée sur un échantillon représentatif de 240 services de Réanimation (42), montrait que 23% des prescripteurs font état d'un recours à la mono-thérapie pour le traitement des IN à SARM alors que 71% déclarent faire appel à deux, voir à trois antibiotiques (2%). La vancomycine était utilisée dans 94% des cas en association le plus souvent avec de la gentamycine.

Albanese et coll. (41) ont tenté dans une revue de la littérature d'aborder les arguments contre l'association d'antibiotiques dans les infections à SARM, or ils n'ont trouvé que très peu d'études randomisées comparant l'utilisation d'une association à l'utilisation d'une mono-thérapie. Leur conclusion est de débuter un traitement en mono-thérapie principalement dans les cas de pneumopathies et d'adapter l'attitude thérapeutique en fonction de l'évolution clinique. Par ailleurs, ils proposent une bêta-lactamine anti-staphylococcique en mono-thérapie dans les pneumopathies à SASM, et l'utilisation de la vancomycine seule en première intention dans les pneumopathies à SARM.

Il ressort donc de l'ensemble de ces études, que le traitement des infections à SARM repose sur l'utilisation d'un glycopeptide seul ou en association suivant les écoles. Or le recours à un glycopeptide, principalement la vancomycine comporte une morbidité propre : irritation veineuse, risque de toxicité. Et surtout l'usage intensif des glycopeptides favorise l'émergence de souches résistantes d'Entérocoques et de Staphylocoques justifiant leur administration raisonnée. Or lorsque le niveau de résistance augmente, l'information suscite l'inquiétude des prescripteurs qui élargissent le spectre des thérapeutiques empiriques et sélectionnent toujours d'avantages de résistance. Par exemple aux Etats Unis, l'augmentation du pourcentage de SARM a entraîné une consommation accrue de vancomycine dans les hôpitaux ainsi que l'émergence de souches d'entérocoques résistants à la vancomycine (54).

Enfin les glycopeptides sont connus pour être moins efficaces que les bêta-lactamines dans le traitement des IN à SASM (16). C'est ce que confirme Domart dans son article sur les principes thérapeutiques des infections à Staphylocoques en Réanimation. Il conclue que devant une infection sévère à cocci Gram plus en amas, la crainte du praticien d'avoir affaire à une infection *S. aureus* résistant ne doit pas pour autant conduire à la prescription initiale

d'un glycopeptide seul. En effet si l'infection se révèle causée par un Staphylocoque sensible, le glycopeptide seul est un traitement initial sous optimal qui peut compromettre les chances de guérison. Or dans notre étude, le traitement probabiliste utilisé avant l'antibiogramme était, pour les SASM, a été dans la majorité des cas la vancomycine utilisée seule dans plus de la moitié des cas. Aucune conséquence de cette attitude thérapeutique sur la morbidité n'a été mise en évidence.

Etude des coûts

L'accroissement de la consommation de soin est corrélé à la prolongation de la durée d'hospitalisation, à la consommation d'antibiotiques et aux prélèvements à visée diagnostique générant des examens de laboratoire. Ces trois facteurs sont l'essentiel du surcoût attribuable aux IN, la prolongation de la durée de séjour représentant 75 à 80 % du surcoût et les antibiotiques 15 à 20% (14).

D'après les différentes études sur les coûts des infections nosocomiales deux approches méthodologiques se dégagent. La première est la moins utilisée et consiste à analyser pour chacun des malades infectés, le surcoût de l'infection en mesurant les examens complémentaires, les consommations de médicaments et l'accroissement de la durée de séjour, estimés directement imputables à l'infection.

La deuxième méthode est celle d'une étude cas-témoins, l'ensemble des coûts liés à la prise en charge est calculé. Les coûts sont comparés à ceux d'une série de patients non infectés et appariés en général sur le sexe, l'âge et la gravité des pathologies sous jacentes. La différence de coût entre les cas et les témoins représente le surcoût lié à l'infection.

Dans ces études, quelle que soit la méthodologie employée, il ressort la difficulté d'évaluer la part réelle attribuable aux infections nosocomiales : en effet trois catégories de coûts peuvent être considérées (Annexe 3):

- Les coûts directs liés aux soins
- Les coûts de la prévention
- Les coûts indirects.

En ce qui concerne les coûts directs, c'est l'augmentation de la durée de séjour qui est le plus couramment étudiée. L'étude du coût direct lié aux prescriptions d'antibiotiques peut être une

approche plus adaptée de l'argumentation du coût induit par des mesures préventives spécifiques (14).

Notre étude propose à l'aide d'une enquête cas-témoins, une appréciation du coût de IN à *S. aureus*, ainsi qu'une comparaison en fonction de la résistance ou non à la méticilline. Elle prend en compte trois paramètres : le coût de la prise en charge médicale, le coût de l'antibiothérapie et de la durée de séjour en Réanimation.
Le coût médical par infection nosocomiale et par patient était estimé en 1996 de manière globale à 2000 $ aux Etats Unis et entre 4000 et 9000 francs en Europe. Le coût de traitement d'une infection à SARM est estimé à 1067 $ par Wakefield et coll. (55). Dans notre étude, le coût moyen d'une infection nosocomiale à *S. aureus* en prenant en compte la durée de séjour, le coût de l'antibiothérapie et le coût de l'intervention médicale est estimé à 41 452 euros par patients. La différence observée vient probablement du fait que ces études n'ont pas pris en compte la durée totale de l'hospitalisation, ni évalué l'impact économique de la prise en charge médicale par la méthode corrélée au score Oméga.

Notre étude ne met pas en évidence de différence significative de coût global entre les patients infectés à SARM et les patients infectés par des souches sensibles (p=0,09). Par contre la différence devient significative quand on compare ce même coût (à l'exception du coût de l'antibiothérapie) entre des patients respectivement infectés à SARM et à SASM avec les deux groupes témoins de patients non infectés.
Le coût global de l'IN à SARM était de 49 624 euros versus 22 001 euros pour les témoins et de 38 387 euros pour les SASM versus 15 536 euros pour les témoins avec dans les deux cas un p <10-6. Ces résultats sont confirmés Chaix et coll. (10) dans leur étude cas témoins comparant les coûts et bénéfices d'une politique de contrôle des SARM en Réanimation : le coût global imputable aux infections nosocomiales à SARM était significativement supérieur à celui des patients non infectés (30 225 $ versus 20 950 $; p=0,004). Dans leur étude, ils ne prenaient pas en compte le coût de l'antibiothérapie puisqu'il s'agissait d'une comparaison entre des témoins non infectés et des cas infectés à SARM. Par contre, ils ont calculé le coût total en additionnant les coûts liés au personnel soignant, le coût de la durée d'hospitalisation et le coût médical. Si l'on décompose le coût global en dépenses liées à la durée d'hospitalisation d'une part, il apparaît que celles –ci sont plus élevées dans les infections à SARM (37 278 euros versus 27 755 euros ; p=0,05) ceci était prévisible en raison d'une durée d'hospitalisation plus longue chez les SARM déjà mises en évidence supra.

Au contraire de certaines autres études économiques sur le coût des infections nosocomiales, nous avons pris en compte la totalité de la durée d'hospitalisation en effet il ne nous a pas été possible de mettre en évidence avec rigueur, la part de l'excès d'hospitalisation directement attribuable à l'infection nosocomiale.

En ce qui concerne le coût lié à l'intervention médicale, Chaix (7,10) a montré à l'aide du même modèle corrélant le coût médical au score Oméga (56), que le coût de la prise en charge médicale était significativement supérieur chez les patients infectés à SARM que chez les patients non infectés (p=0,007).

C'est ce que nous retrouvons dans notre étude comparant les patients infectés aux non infectés (p<10-6). Par contre il n'existe pas de différence entre les patients infectés à SARM et ceux infectés à SASM (12 346 euros versus 10 633 euros ; p=0,21).

Il apparaît néanmoins que le coût relatif à la prise en charge d'un patient atteint de pneumopathie est supérieur en cas d'infection à souche résistante (p=0,02). De même en ce qui concerne le coût lié à la durée d'hospitalisation.

Ces résultats sur le coût médical corrélé au score Oméga sont néanmoins à interpréter avec précautions, en effet, le score oméga permet de mesurer l'activité de soins dans les services de Réanimation. Mais pour un malade donné, le score ne reflète l'activité de soins délivrée par l'équipe soignante que si tous les actes effectués ont bien été recueillis et le calcul correctement fait : tout oubli peut conduire à une sous estimation de l'activité de soins délivrée. Une étude récente (52) réalisée dans le service de Réanimation Polyvalente de l'Institut Mutualiste Montsouris à Paris a montré que la perte d'activité relevée par les oublis s'élevait de 14 à 16%.

L'antibiothérapie occupe une part importante des budgets pharmaceutiques hospitaliers, notamment en Réanimation. Elle représente de plus, une menace constante pour l'écologie bactérienne. Les résistances sont à leur tour un facteur de majoration des coûts. Environ 40% des patients hospitalisés en France et 70% des patients admis en Réanimation reçoivent une antibiothérapie. La régulation de la consommation d'antibiotiques est indiscutablement justifiée sur le plan économique par l'importance des dépenses engagées.

Pour maîtriser les coûts, il est possible de jouer sur les volumes (posologies et durées de traitement) ou sur le choix des produits ou sur les deux à la fois (55,67).

Il est estimé que le coût de l'antibiothérapie pour l'ensemble des IN représente environ 7% du coût total. Or dans l'étude de Wakefield (75), le coût de l'antibiothérapie représente environ 14% du coût global imputable à l'infection.

Les études économiques disponibles dans la littérature concernent habituellement l'ensemble des bactéries responsables d'IN, elles tentent parfois de mesurer le coût différentiel entre les infections à bactéries résistantes versus les bactéries de la même espèce sensibles. Ces auteurs ont montré que l'allongement de la durée de séjour est supérieur de 71% dans le groupe SARM versus SASM, tandis que le coût des antibiotiques augmente de 43%. Le surcoût moyen d'une infection nosocomiale à SARM est estimé à 5104 $ le coût du traitement antibiotique est estimé à 612 $ pour une infection à SASM et 1067 $ pour une infection à SARM. Dans le cadre des bactériémies, Emmerson a estimé ce coût à 60 livres pour SASM et 440 livres pour SARM (57) et à 1500 et 4600 francs par Chaix et coll.

Une étude réalisée sur 60 services d'USI visant à étudier les consommations pharmaceutiques en antibiothérapie, a montré que les dépenses de pharmacie et de consommables par journée d'hospitalisation étaient de 127 euros environ dont 82 euros pour les médicaments. Les antibiotiques représentaient 32% du budget du médicament. Les traitements actifs contre les SARM correspondaient à 7 à 20% des dépenses totales en antibiotiques alors que le germe ne représentait que 7,5% des souches isolées (58).

Dans cette étude le coût moyen de l'antibiothérapie d'une bactériémie à SARM était de 246 euros et de 117 euros pour les bactériémies à SASM.

Dans une enquête étudiant le coût de l'antibiothérapie prescrite dans les bactériémies nosocomiales, il apparaît que le coût moyen d'une bactériémie nosocomiale était de 285 euros environ, dans cette étude comme dans la notre, seul le coût de la molécule antibiotique a été pris en compte (59). Comme le souligne Zambrowski dans son article sur la pharmaco-économie des infections sévères en Réanimation (43) le prix de revient du traitement ne se limite pas au seul coût de l'antibiotique : il faut également tenir compte des multiples coûts induits : consommables, (poches à perfusion, tubulures, aiguilles, solutés, temps passé par le personnel soignant (préparation, administration du traitement, surveillance) traitement adjuvant, surveillance biologique éventuelle (coût des prélèvements, coûts des examens de laboratoire) durée d'hospitalisation, coûts des effets indésirables, coût de l'arrêt de travail.

Une autre étude réalisée à L'AP-HP sur le coût de l'antibiothérapie des infections nosocomiales, révèle que les plus onéreux des traitements antibiotiques sont prescrits en USI pour les pneumonies et les bactériémies à germes multi-résistants (60).

Une étude américaine (61) sur la comparaison des coûts des bactériémies à SARM et à SASM réalisée dans six unités de soins intensifs a montré un coût significativement plus important

(p=0,043) dans les bactériémies à SARM avec également une durée de séjour qui était en moyenne de 12 jours pour le SARM et de 4 jours pour le SASM (p=0,023)
Le coût de la bactériémie comprenait dans cette étude, l'addition des coûts directs et indirects associés au coût de l'accroissement de la durée d'hospitalisation sans prendre en compte le coût de l'antibiothérapie, et la prise en charge médicale individuelle comme on le voit dans la plupart des études de coût.
Ces différentes études viennent confirmer les résultats de notre enquête dans laquelle il apparaît que le coût de l'antibiothérapie d'une bactériémie à SARM était de 253 euros versus 55 euros pour les patients infectés à souches sensibles (p=0,04) .
Par contre le coût d'une pneumopathie et d'une bronchite n'apparaît pas différent entre les deux souches de *S. aureus*. Mais ce que l'on remarque c'est que le coût lié à une antibiothérapie à visée curative dans les bronchites est pratiquement divisé par deux par rapport aux pneumopathies et bactériémies à *S. aureus*

En ce qui concerne l'étude des dépenses en fonction des molécules utilisées, il ressort que les dépenses liées aux glycopeptides utilisés dans les infections à SARM, sont les plus élevées et représentent 54,8% du coût global de l'antibiothérapie des infections à SARM. En deuxième position surviennent les autres anti-staphylococciques représentant 31,7% des dépenses globales et enfin les aminosides utilisés pourtant dans 62,5 % des infections à SARM ne représentent que 9% des dépenses totales.

En ce qui concerne les infections à SASM, ce sont les bêta-lactamines qui sont responsables des principales dépenses en terme d'antibiothérapie en représentant 43,2% des dépenses totales relatives aux infections à *S. aureus* sensible à la méticilline, suivis des glycopeptides (16,8%) utilisés en traitement empirique avant ajustement du traitement sur les données de l'antibiogramme. Viennent ensuite les fluoroquinolones avec 12,1% des dépenses et les aminosides avec 10,3 % des dépenses.

Conclusion

Il apparaît dans cette étude que l'âge serait un facteur de risque de développer une IN à SARM, qu'un IGS à l'entrée élevé, serait également un facteur de risque de développer une pneumopathie à SARM.

Dans l'étude des facteurs de risque, il manque deux éléments essentiels à cette étude que sont le recueil du nombre et de la durée des procédures invasives et enfin l'existence ou non d'une antibiothérapie préalable

Contrairement aux autres études le fait de provenir d'un autre service hospitalier n'apparaît pas comme un facteur de risque par rapport au domicile, de développer une IN à *S. aureus* qu'il soit sensible ou non à la méticilline.

Notre étude n'apporte pas d'éléments supplémentaires quant à la mortalité par rapport aux autres études, elle ne vient qu'alimenter le débat sur la différence de virulence entre les souches résistantes et sensibles de *S. aureus* en ne montrant pas de différence de mortalité entre les deux souches et les patients non infectés.

Par contre en ce qui concerne la morbidité, elle confirme les données de la littérature en montrant qu'il existe bien un allongement de la durée de séjour hospitalier en Réanimation chez les patients atteints d'une infection nosocomiale à *S. aureus* par rapport aux patients indemnes d'infection. Cet allongement de la durée d'hospitalisation est d'autant plus long qu'il s'agit d'une infection à SARM.

La différence par rapport à la plupart des études est d'apporter une notion sur l'importance de la prise en charge médicale par l'intermédiaire du score Oméga qui se révèle ne pas être plus élevé chez les patients infectés à *S. aureus* indépendamment de la sensibilité ou non à la méticilline.

En ce qui concerne l'antibiothérapie, cette étude va dans le sens de l'intérêt d'une association d'antibiotiques utilisant la vancomycine et un aminoside (le plus souvent la gentamycine) dans le traitement des infections à SARM quel que soit le site en cause. Les pratiques en matière de molécules utilisées sont tout à fait en rapport avec les recommandations actuelles en dehors de la durée de traitement qui semble être inférieure à ce qui est préconisée.

L'étude économique marque sa particularité par l'utilisation d'un modèle corrélant le coût médical et le score oméga, et est d'ailleurs à ce titre difficilement comparable aux autres études économiques. Néanmoins il ressort que la résistance entraîne un surcoût par rapport à la sensibilité en terme d'antibiothérapie et de durée de séjour. Il apparaît également clairement un coût global plus élevé chez les patients qui ont présenté une infection nosocomiale à *S. aureus* par rapport aux patients témoins totalement indemnes d'infection**.**

Cette étude se distingue par la réalisation d'une comparaison sur trois groupes: nous avons d'abord réalisé une enquête comparative entre les patients infectés à SARM et les patients infectés à SASM puis nous avons réalisé une enquête cas–témoins entre ces deux groupes de patients infectés et des patients totalement indemnes d'infection tout au long de leur hospitalisation ce qu'aucune étude n'a jusqu'alors réalisé. C'est ce qui fait son originalité mais également sa difficulté et c'est ce qui explique que l'appariement des cas et des témoins n'est pas parfait. De plus malgré l'étendue de cette enquête réalisée sur une période de 7 ans, les effectifs sont faibles, cela tient aux critères d'exclusions nombreux et la perte de puissance occasionnée est contre balancée par le fait que nous avons doublé l'effectif des témoins par rapport aux cas.

Par contre ce que l'on se doit de retenir c'est l'importante population d'exclus dans cette étude qui de plus est assez différente de la population de cas retenue en particulier sur des critères tels que : la moyenne d'âge, la durée moyenne de séjour, les scores oméga et IGS et également sur la provenance des patients et sur leur type d'affection. Autant d'importants critères qu'il faut prendre en compte et qui entraînent obligatoirement un biais dans tous les résultats que nous avons obtenus.

Le choix des critères d'exclusions qui s'avèrent être assez stricts dans cette étude a été fait dans l'optique d'apprécier exactement la prise en charge médicale en Réanimation et en particulier toute la prise en charge thérapeutique sur le plan de l'antibiothérapie directement attribuable au service de Réanimation.
Il serait donc probablement judicieux de décomposer cette étude de façon à réduire les critères d'exclusion.

D'autre part afin d'obtenir un recueil exhaustif des données, une étude prospective serait certainement plus adaptée principalement en ce qui concerne l'existence d'une antibiothérapie préalable, de procédures invasives et l'imputabilité de la mortalité à l'infection. Il serait également intéressant d'aborder l'intérêt à la fois clinique et économique de la réalisation d'un dépistage systématique des patients hospitalisés dans des services à haut risque tels que la Réanimation ainsi que le rôle de l'isolement septique et protecteur des patients colonisés et infectés sur l'incidence des infections nosocomiales à *Staphylococcus aureus*.

La lutte contre les infections nosocomiales s'inscrit actuellement comme une priorité de Santé Publique. Non seulement elles représentent une part non négligeable des dépenses de santé mais elles se distinguent également par leur potentielle gravité particulièrement par le développement de germes multi-résistants qui sont susceptibles de conduire à une impasse thérapeutique. Il convient donc dans ce contexte particulièrement inquiétant d'insister sur les mesures de prévention de la dissémination des germes et l'élaboration d'un système de surveillance et d'information conduisant à une action rapide et efficace de lutte contre les infections nosocomiales.

BIBLIOGRAPHIE

1. The French Prevalence Survey Study Group. Prevalence of Nosocomial Infections in France: results of the nationwide survey in 1996. Journal of Hospital infection 2000 ; 46 : 186-193.

2. Charvet Protat S. Analyse médico-économique des infections nosocomiales. Presse Méd 2000 oct 28 ; 29 (32) : 1782-7.

3. Lepelletier D, Richet H. Surveillance and Control of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in French Hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 2001 ; 22 : 677-682.

4. Vincent JL, Bihari D, Suter P, Bruining H, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in Intensive Care Units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study. JAMA 1995 ; 274 : 639-44.

5. Regnier B. les bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en réanimation : Contexte épidémiologique et stratégie de maîtrise. Path Biol, 1996, 44, n°2, 113-123.

6. Camus C, Thomas R. Bactéries hospitalières multi-résistantes aux antibiotiques et infections nosocomiales. Impact sur la fréquence, la mortalité et le coût. La lettre de l'Infectiologue – Tome XIII – n°6- Juin 1998.

7. R Chaix C, Durand-Zaleski I, Alberti C, Brun-Buisson C. A Model to Compute the Medical Cost of Patients in Intensive Care. Pharmacoeconomics 1999 jun ; 15(6) : 573-582.

8. Brun-Buisson Ch. Les *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline : Evolution et Epidémiologie, Impact clinique, Prévention. Path Biol, 1998, 46, n°4, 427-234.

9. Potel G. Associations d'antibiotiques dans les infections à Staphylocoque doré : les arguments pour. Ann Fr Anesth Réanim 2002 ; 21 : 406-9.

10. F Rubinovitch B, Pittet D. Screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the endemic hospital: What have we learned ? Journal of Hospital Infection 2000 ; 47 :9-18.

11. Humphreys H, Duckworth G. Methicillin –Resistant Staphylococcus aureus (MRSA): A re-appraisal of control measures in the light of changing circumstances. Journal of hospital infection 1997 ; 36 : 167-170.

12. C.CLIN OUEST. Surveillance des Bactéries Multirésistantes. Programme 2000.

13. Talon D. Impact de la résistance à la méticilline chez *S. aureus*. Path Biol, 1999, 47, n°8, 919-826.

14. Richard M, Edwards J, Culver D, Gaynes R, and the National Nosocomials Infections Surveillance System. Nosocomials Infections in medical Intensive Care Units in the United States. Crit Care Med 1999 ; 27 , n°5 : 887-892.

15. Rubinovitch B, Pittet D. Screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the endemic hospital: What have we learned ? Journal of Hospital Infection 2000 ; 47 :9-18.

16. Truffault A, Mimoz O, Karim A, Edouard A, Nordmann P, Samii K. La colonisation par *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline est un facteur prédictif du phénotype de la résistance d'une souche infectante de *S. aureus*. Ann Fr Anesth Réanim 2000 ; 19 : 151-5.

17. Rello J, Torres A, Ricart M, Valles J, Gonzalez J, Artigas A, Rodriguez-Roisin R. Ventilator-associated Pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparaison of Methicillin-resistant and Methicillin-sensitive Episodes. Am J respir Crit Care Med 1994; 150 : 1545-1549.

18. MacKinnon MM, Allen KD. Long term MRSA Carriage in Hospital Patients. Journal of Hospital Infection 2000; 46: 216-221.

19. Haddadin A S, Fappiano S A, Lipsett P A. methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the intensive care unit. Postgrad Med J 2002 ; 78 : 385-392.

20. Lucet J.C. Intérêt du Dépistage du Staphylocoque doré Résistant à la Méticilline en Réanimation. Ann Fr Anesth Réanim 2002 ; 21 : 384-91.

21. Soriano A, Martinez J A, Mensa J, Marco F, Almela M, Moreno-Martinez A, Sanchez F, Munoz I, Jiménes de Anta M T , Soriano E. Pathogenic Significance of Methicilli-Resistance for patients *Staphylococcus aureus* Bacteriemia. Clinical infectious diseases 2000 ; 30 : 368-73.

22. Romero-Vivas J, Rubio M, Fernandez C, Picazo J. Mortality Associated with Nosocomial Bacteremia Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Clinical Infectious Diseases 1995; 21:1417-23.

23. Harbath S, Rutschmann O, Sudre P, Pittet D. Impact of Methicillin Resistance on the Outcome of Patients With Bacteriemia Caused by *Staphylococcus aureus*. Arch Intern Med. 1998 ; 158 : 182-189.

24. Selvey L, Whitby M, Johnson B. Nosocomial Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia: Is it Any Worse Than Nosocomial Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* Bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21:646-648).

25. Morgan M, Salmont R, Keppie N, Evans-William D, Hosein I, Looker DN. All Wales surveillance on Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA): The first year's results. Journal of Hospital Infection 1999; 41: 173-179.

26. Jernigan J, Clemence M, Stott G, TitusM, Alexander C, Palumbo C, Farr B. Control of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* at a University Hospital : One Decade Later. Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16:696-696.

27. Larrouy M. Résistance à la méticilline de *Staphylococcus aureus* et pression de selection des antibiotiques: étude faite à l'hôpital de Bayonne. Antibiotiques 2001 ; 3 : 42-47.

28. Pujol M, Pena C, Pallares R, AriZa J, Ayats J, Dominguez M.A, Gudiol F. Nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia among nasal carriers of methicillin resistant and methicillin susceptible strains. Am. J. Med. 1996;100: 509-516.

29. Coello R, Glynn J.R, Gaspar C, Picazo J.J, Fereres J. Risks Factors for developing clinical infection with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) amongst hosptal patients initially only colonized with MRSA. J. Hosp. Infect 1997; 37:39-46.

30. Warshawsky B, Hussain Z, Gregson D, Alder R, Austin M, Bruckschwaiger D, Chagla A, Daley J, Duhaime C, McGhie K, Pollett G, Potters H, Schiedel L. Hospital and Community Based Surveillance of Methicillin- Resistant *Staphylococcus aureus*: Previous Hospitalization is the Major Risk Factor. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21: 724-727.

31. Guiguet M, Rekacewicz C, Leclerc B, Brun Y, Escudier B, Andremont A. Effectiveness of Simple Measures to Control an Outbreak of Nosocomial Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in an intensive Care Unit. Infect Control Hosp Epidemiol 1990; 11(1): 23-26.

32. Ayliffe G. The progressive Intercontinental Spread of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus.* Clinical Infectious Diseases 1997; 24(suppl 1): 74-79.

33. Joly-Guillou M.L. Les infections nosocomiales. Presse Méd 1999 ; 28 (suppl.3):17-18.

34. El Sohl N. Le point sur la Résistance aux antibiotiques des Staphylocoques. Antibiotiques 2000 ; 2 : 52-63.

35. Mainardi J.L, Gutmann L. Mécanismes de résistance des Bactéries responsables d'Infections Nosocomiales. Path Biol 1998 ; 46 (4) : 253-260.

36. Leclercq R. Résistance des Staphylocoques aux antibiotiques. Ann Fr Anesth réanim 2002 ; 21 :375-83.

37. Institut de Veille Sanitaire. Le point sur la situation épidémiologique actuelle de Staphylococcus aureus de sensibilité diminuée aux glycopeptides (Vancomycine et Teicoplanine) en France. BEH 2000 / N°23.

38. Mainardi JL, Shlaes D, Goering R, Shlaes JH, Acar JF, Goldstein FW. Decreased teicoplanin susceptibility of methicillin resistant strains of *Staphylococus aureus*. J Infect Dis 1995; 171: 1646-50.

39. Goldestein FW, Acar JF. Historique,importance clinique et impact socio-économique de la résistance àla méticilline. In : Etienne J, Goldstein FW, eds. Les satphylocoques dorés résistants à la méticilline : Aspects Fondamentaux et Cliniques. Rhône-Poulenc-Rorer 1996.

40. Domart Y. Principes Thérapeutiques des Infections Nosocomiales à Staphylocoques. Place et Limites des molécules classiques. Ann Fr Anesth Réanim 2002 ; 21 : 392-8.

41. Albanese J, Bourgouin A, Martin C. Associations d'antibiotiques dans les infections à Staphylocoque doré : arguments contre. Ann Fr Anesth Réanim 2002 ;21 :399-405.

42. Sollet J.P, Gauzit R. Profil des patients en situation de difficulté thérapeutique dans les infections nosocomiales à Staphylocoque résistant à la méticilline. Enquête de pratique. Ann Fr Anesth Réanim 2002 ; 21 : 410-3.

43. F Zambrowski JJ. Pharmaco-économie du traitement des infections sévères en réanimation. Ann Fr Anesth Réanim 2000 ; 19 : 430-5.

44. Conterno L, Wey S, Castello A. Risk factors for mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol. 1998; 19:32-37.

45. Pittet D. Infections nosocomiales. Pathologies infectieuses en Réanimation.2002 Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS.

46. Fagon JY, Chastre J. Infections pulmonaires nosocomiales. Pathologies infectieuses en Réanimation. 2002 Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS.

47. Pittet D, Tarara D, Wenzel R. Nosocomial Bloodstream Infection in Critically III Patients. Excess Length of Stay, Extra Costs and Attributable Mortality. JAMA 1994; 271 (20) : 1598-1601.

48. Marty L, Jarlier V. Surveillance des bactéries multi-résistantes: justification, rôle du laboratoire, indicateurs, données françaises récentes. Path Biol 1998 ; 46, n°4 : 217-226.

49. Dziekan G, Hahn A, Thune K, Schwarzer G, Schafer K, Daschner F, Grundmann H. Methicillin-reistant *Staphylococcus aureus* in a teaching hospital : ivestigation of nosocomial transmission using a matched case control study. Journal Of Hospital Infection 2000; 46:263-270.

50. Papiazan l, Bregeon F, Thirion X, Gregoire R, Saux p, Denis JP. Effect of Ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 91-7.

51. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of Ventilator-associated pneumonia in the critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1249-56.

52. Pautas E, Herman B, Wolff M, Wysocki M. Sous-estimation de l'activité de soins mesurée par les scores d'activité en pratique quotidienne. Presse Med 1999 ; 28 : 1059-65.

53. Girou E, Pujade G, Legrand P, Cizeau F, Brun-Buisson C. Selective Screening of Carriers for Control of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in High-Risk hospital Areas with High Level of Endemic MRSA. Clinical Infectious Diseases 1998 ; 27 : 543-50.

54. Monnet D L. Consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne. Ann Fr Anesth Réanim 2000 ; 19 :409-17.

55. Wakefield D, Helms C, Massanari R, Mori M, Pfaller M. Cost of nosocomial infection: relative contributions of laboratory, antibiotic and per diem costs in serious *Staphylococcus aureus* infection. Am j infect Control 1988; 16:185-92.

56. F Sznajder M, Leleu G, Buonamico G, Auvert B, Aegerter P, Merlière Y, Dutheil M, Guidet B, Le Gall J R. Estmation of direct cost and ressource allocation in intensive care : Correlation whith Oméga system. Intensive Care Med 1998 ; 24 : 582-589.

57. Emmerson M. Nosocomial Staphylococcal outbreaks. Scand J Infect Dis 1994; 93: 47-54.

58. Gauzit R. Consommations pharmaceutiques et antibiothérapie en réanimation. Ann Fr Anesth Réanim 2000 ; 19 : 424-9.

59. Daumal F, Etienne C, Votte P , Bou P, Canarelli B, Desablens F, Schmit J.L, EB F. Coût direct de l'antibiothérapie prescrite dans les bactériémies nosocomiales. Etude prospective pendant 6 mois dans un CHU. Path Biol 1998 ; 46, n°6 : 470-475.

60. Astagneau P, Fleury L, Leroy S, Lucet JC, Golliot F, Régnier B, Brucker G. Cost of Antimicrobial Treatment for Nosocomial Infections based on a French prevalence Survey. Journal of Hospital infection (1999) 42: 303-312.

61. Abramson M, Sexton D. Nosocomial Methicillin-Resistant and Methicill-Susceptible *Staphylococcus aureus* Primary Bacteremia: At What Cost ? Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20:408-411.

62. Georges B, Cougot P, Decun JF, Mazerolles M ; Andrieu P, Samii K, Virenque C. Durée de traitement antibiotique en réanimation : Données actuelles. Ann Fr Anesth Réanim 2000 ; 19 :367-74.

63. Bergogne-Bérézin E. ICAAC 1999 : Nouveautés en antibiothérapie. Press Med 1999 ; 28 (suppl 3) :25-34.

64. Institut de Veille Sanitaire. Le point sur la situation épidémiologique actuelle de Staphylococcus aureus de sensibilité diminuée aux glycopeptides (Vancomycine et Teicoplanine) en France. BEH 2000 / N°23.

65. Leroy O. Pneumonies Nosocomiales. La lettre de l'Infectiologue- Tome XIII-n°6-Juin 1998.

66. Gauzit R. Utilisation des glycopeptides en anesthésie réanimation. Ann Fr Anesth Réanim 2002 ; 21 : 414-7.

67. Schlemmer B. Régulation de l'utilisation des antibiotiques : Objectifs, moyens et perspectives. Ann Fr Anesth Réanim 2000 ;19 : 403-8.

68. Veber B. La lutte contre les infections nosocomiales en anesthésie-réanimation : une démarche médicale raisonnée. Ann Fr Anesth Réanim 2000 ; 1 :7-8.

69. Léone M, Arnaud S, Boisson C, Blanc-Bimar M.C, Martin C. Infections urinaires nosocomiales sur sonde en réanimation : physiopathologie, épidémiologie et prophylaxie. Ann Fr Anesth Réanim 2000 ; 1 : 23-34.

70. Blanc P, Von Elm BE, Geissler A, Granier I, Boussuges A, Durand Gasselin J. Economic impact of a Rational use of Antibiotics in Intensive Care. Intensive Care Med 1999; 25: 1407-1412.

71. Jarvis W. Selected Aspects of Socioeconomic Impact of Nosocomial Infections: Morbidity, Mortality, Cost and Prevention. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17: 552-557.

72. Woske HJ, Rodind R, Schulz I, Lode H. Ventilator-associated pneumonia in a surgical intensive care unit: epidemiology, etiology and comparaison of three bronchoscopic methods for microbiological specimen sampling. Crit Care 2001; 5(3): 167-173.

73. DiGiovane B, Chenoweth C, Watts C, Higgins M. The Attributable Mortality and Costs of Primary Nosocomial Bloodstream infections in the Intensive care Unit. Am J Respi Crit Care med 1999; 160: 976-981.

74. Marty L, Flahault A, Suarez B, Caillon J, Hill C, Andremont A. Resistance to methicillin and virulence of *Staphylococcus aureus* strains in bacteremia cancer patients. Intensive Care Med 1993; 19: 285-9.

75. The hopital propre II study group. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in French hospitals: a 2-month survey in 43 hospitals, 1995. Infect Control hosp Epidemiol 1999; 20:478-86.

76. Mylotte J M, Aeschlimann JR, Rotella DL. *Staphylococcus aureus* bacteremia: factors predicting hospital mortality. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17:165-8.

77. Comité Technique National des Infections nosocomiales : 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales.1999.

78. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG et coll. CDC definitions for nosocomial infections. Am J Infect Control ; 1988 : 16 :128-40.

79. Wilcox MH, Dave J. The Cost of hospital-acquired infection and the value of infect control. Journal of Hospital Infection. 2000; 45:81-84.

80. Papia G, Louie M, Tralla A, Johnson C, Collins V, Simor A. Screening High-Risk Patients for Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* on Admission to The Hospital : Is It Cost Effective? Infect Control Hosp Epidemiol. 1999; 20: 473-477.

81. Garrigues B. Quelle est la pertinence des études pharmaco-économiques ? Ann Fr Anest Réanim. 2000 ; 19 : 382-7.

82. Barret SP, Mummery RV, Chattopadhyay B. Trying to control MRSA causes more problems than it solves. Journal of Hospital Infection. 1998; 39:85-93.

83. Tenover FC. Implications of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. Journal of Hospital Infectiion .1999 ; 43: S3-S7.

84. Vandenbroucke-Grauls CMJE. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Control in Hospitals: The Dutch Experience. Infect Control Hosp Epidemiol. 1996; 17:512-513.

85. Karchmer TB, Durbin LJ, Simonton BM, Farr BM. Cost-effectiveness of active surveillance cultures and contact/droplet precautions for control of methicillin-resitant *Staphylococcus aureus*. Journal of hospital Infection. 2002 ; 51:126-132.

86. Stone P, Larson L, Najib Kawar L. A systematic audit of economic evidence linking nosocomial infections and infection control interventions 1990-2000. Am J Infect Control. 2002 ; 30:145-52.

87. Parnaby RM, O'Dwyer G, Monsey A, Shafi MS. Carriage of *staphylococcus aureus* in the elderly. Journal of Hospital Infection. 1996; 33:201-206.

88. Collège de Bactériologie-Virologie-Hygiène du Centre Hospitalier Universitaire de Paris. Surveillance des Staphylocoques dorés et Klebsielles multi-résistants à l'Assistance Publique-hôpitaux de Paris. BEH 1998/n°10.

89. Andersen M. Economic Consequences of hospital Infections in à 1 000 Bed University Hospital in Norway. Infect Control Hosp Epidemiol 1998; 19:805-807.

90. Larrouy M. Résistance à la méticilline de *Staphylococcus aureus* et pression de sélection des antibiotiques: Etude faite à l'hôpital de Bayonne. Antibiotiques 2001 ; 3 : 42-47.

91. Kim P, Oh P, Simor A. The Economic Impact of Methicillin-Resitant *Staphylococcus aureus* in Canadian Hospitals.Infect Control Hosp Epidemiol 2001; 22:99-104.

92. Edbrooke D, Hibbert C, Kingsley J, Smith S, Bright N, Quinn J. R. The Patient-related cots of care for sepsis patients in a United Kingdom adult general intensive care unit. Crit Care Med 1999 ; 27 (n°9): 1760-1767.

93. Montravers P. Impact économique des « mauvaises prescriptions ». Ann Fr Anest Réanim 2000 ; 19 :388-94.

ANNEXES