

Faut-il décoloniser les patients porteurs de staphylocoques dorés résistants à la méticilline en réanimation ?

Should we decolonise methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriers in the intensive care unit?

C. Camus

Reçu le 1 décembre 2012 ; accepté le 19 février 2013
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

Résumé Dans de nombreux pays d'Europe et aux États-Unis, 5 à 15 % des patients sont porteurs de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) à l'admission en réanimation, bien qu'un déclin dans les taux d'isolement hospitaliers ait été observé dans certains pays depuis dix ans. La colonisation à SARM comporte un risque majeur d'infection acquise ultérieure. La décolonisation pour éradiquer le portage a été proposée de longue date dans la prévention des infections à SARM liées aux soins. Parmi les médicaments utilisés, un antibiotique topique, la mupirocine, a été largement étudié et permet la décolonisation nasale. Son efficacité sur le SARM est limitée du fait de la persistance du portage sur d'autres sites. Certains antibiotiques systémiques ont été proposés (rifampicine, doxycycline) pour éradiquer le portage. La toilette cutanée à la chlorhexidine gluconate à 4 % est également largement utilisée, notamment en association avec la mupirocine nasale. L'intérêt de la décolonisation reste très controversé. Elle fait partie intégrante des mesures de prévention recommandées dans quelques pays européens. D'autres experts préconisent seulement le dépistage des porteurs, le renforcement des mesures d'hygiène standard et les mesures d'isolement des patients colonisés ou infectés. La disparition de certains clones endémiques a contribué à modifier l'épidémiologie, indépendamment des mesures de prévention prises. Enfin, les rôles respectifs de la contamination de l'environnement et du portage chez le personnel soignant ont été fréquemment sous-estimés. De plus, l'apparition de souches de SARM résistantes a été associée à l'utilisation courante de la mupirocine. Il n'existe pas de recommandations universelles mais plutôt des protocoles institutionnels variables selon l'épidémiologie locale.

Mots clés Décolonisation · Staphylocoque doré résistant à la méticilline · Mupirocine · Chlorhexidine

Abstract In many European countries and in the USA, 5–15% of patients are methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriers on admission in the intensive care unit (ICU), although significant decline in hospital isolation rates has been observed in some countries in the last decade. MRSA colonisation portends a major risk of subsequent acquired infection. Decolonisation in order to eradicate MRSA carriage has been proposed for a long time for preventing MRSA healthcare-associated infections. Among the variety of drugs used, mupirocin, a topical antibiotic, has been extensively studied and permits nasal decolonisation. The efficacy on MRSA decolonisation is limited by the persistence of carriage at other sites. Systemic antimicrobials have been proposed (rifampin, doxycycline) for the eradication of carriage. Chlorhexidine gluconate 4% body wash has been widely used, especially combined with nasal mupirocin. Usefulness of decolonisation remains controversial. It has been implemented in the guidelines for the prevention of MRSA infections in a few European countries. Other experts only advocate active screening, reinforcement of standard hygiene measures, and isolation precautions in MRSA colonised or infected patients. The disappearance of some endemic clones has contributed to epidemiological changes, irrespective of implemented prevention measures. Lastly, the respective roles of the environmental contamination and of MRSA carriage in healthcare workers have frequently been underestimated. Moreover, the occurrence of resistant strains has been associated with current mupirocin use. There are no universal recommendations but rather institutional protocols that vary according to local epidemiology.

C. Camus (✉)

Service des maladies infectieuses et réanimation médicale,
pôle médecines spécialisées, centre d'investigation clinique
CIC-P Inserm 0203, université de Rennes-I, hôpital Pontchaillou,
CHU, 2, rue Henri-Le-Guilloux, F-35033 Rennes cedex, France
e-mail : christophe.camus@chu-rennes.fr

Keywords Decolonisation · Methicillin-resistant
Staphylococcus aureus · Mupirocin · Chlorhexidine

Introduction

La colonisation asymptomatique à staphylocoque doré est fréquente et semble un prérequis pour le développement d'une infection due à ce germe. Dans les études transversales, environ 30 % des individus sains en sont colonisés, principalement au niveau des narines [1]. Dans la majorité des cas, il s'agit de *Staphylococcus aureus* sensible à la pénicilline (SASM). Le portage de *S. aureus* résistant à la pénicilline (SARM) dans la population générale est plus rare et a été estimé à 1,5 % aux États-Unis [2]. À l'hôpital, la prévalence varie beaucoup selon les pays et selon le type de service. Le SARM est la bactérie nosocomiale dont la prévalence est la plus élevée [3]. Dans les services de réanimation des grands hôpitaux universitaires en Europe ou aux États-Unis, entre 5 et 15 % des patients sont couramment porteurs de SARM à l'admission [4], et environ 10 % vont acquérir le SARM en cours d'hospitalisation [5]. Des taux de prévalence de 3 à 5 % ont également été rapportés dans les services de soins aigus [4]. Le dépistage systématique à l'admission à l'hôpital, et aussi à l'admission en réanimation, permet d'identifier environ la moitié des porteurs, l'autre moitié étant identifiée par la positivité de prélèvements cliniques ou une histoire antérieure de SARM [6–8]. En dehors des sites usuels de portage représentés par le nez et la peau (creux axillaire, région inguinale, périnée), le SARM peut coloniser des lésions cutanées préexistantes, les sites d'accès de dispositifs invasifs, le tube digestif ou les urines [9]. La colonisation nasale à SARM à l'admission à l'hôpital augmente de façon très importante le risque d'infection ultérieure à SARM (auto-infection endogène) par comparaison à la colonisation nasale à SASM. Dans l'étude de Davis et al., 19 % des patients colonisés à SARM à l'admission et 25 % de ceux qui ont acquis un SARM en cours d'hospitalisation ont développé une infection par opposition à 1,5 % de ceux colonisés à SASM et 2 % de ceux non colonisés [10]. Dans une revue systématique, le risque d'infection à SARM après colonisation à SARM était quatre fois plus élevé que le risque d'infection par SASM après colonisation à SASM [11]. Bloemendaal et al. ont rapporté que la colonisation à SARM à l'admission en réanimation influait directement sur la pression de colonisation, qui a son tour était un déterminant majeur de l'acquisition de SARM chez les patients initialement non porteurs [12]. Du fait d'une prévalence et d'un risque d'infection plus élevés, les services de réanimation sont particulièrement concernés par les mesures de prévention du SARM. Les tentatives de décolonisation ou d'éradication du SARM constituent une stratégie destinée à réduire les infections par deux moyens :

- prévention des infections invasives chez les patients préalablement colonisés (infections endogènes) ;

- réduction du réservoir et de la transmission croisée entre patients avec diminution du risque d'acquisition de SARM (colonisation et infection) chez les patients initialement non porteurs [1,13].

La part respective de ces deux mécanismes dans les infections acquises à SARM en réanimation n'a pratiquement jamais été évaluée dans les études qui se sont davantage intéressées au résultat global.

Agents utilisés pour la décontamination

De très nombreux agents anti-infectieux topiques ou systémiques ont été utilisés en des approches variées, ayant toujours pour but d'éradiquer le portage de *S. aureus* (Tableau 1). L'efficacité a été variable, parfois seulement transitoire, et des effets secondaires (en particulier pour les antibiotiques systémiques) ainsi que le développement de résistances à ces antibiotiques ou antiseptiques ont été rapportés. Il n'est pas possible de dégager des indications respectives de décontamination pour chacun d'entre eux. En réanimation, ce sont surtout la mupirocine et la chlorhexidine qui ont été évaluées.

Mupirocine

Parmi tous les agents anti-infectieux, c'est la mupirocine qui a été le plus largement étudiée. Il s'agit d'un antibiotique actif sur *S. aureus*, qu'il soit sensible ou résistant à la pénicilline. Malheureusement, beaucoup d'études ont inclus à la fois les patients colonisés à SASM et à SARM et quelques études de très grand effectif n'ont concerné en pratique que le SASM [14,15]. Dans une revue évaluant spécifiquement l'éradication du portage de SARM [16], Ammerlaan et al. rapportaient cinq études évaluant la mupirocine chez des patients porteurs de SARM dont une chez des porteurs de SASM ($n = 64$) ou de SARM ($n = 63$) [17]. Ces auteurs concluaient que l'application pendant cinq jours de mupirocine constituait le traitement le plus efficace pour éradiquer le SARM avec un taux de succès d'environ 90 % à une semaine et 60 % à plus long terme. Dans un essai randomisé contre placebo en double insu, Harbarth et al. ont rapporté cependant un taux d'éradication de seulement 25 % à la fin du suivi [18].

Peu de travaux ont examiné l'impact de la décolonisation des SARM par la mupirocine nasale sur la survenue des infections dues à ce germe. Dans une méta-analyse évaluant l'effet de la mupirocine nasale par comparaison à un placebo ou à l'absence de traitement sur la prévention des infections à *S. aureus* (SAMS ou SARM) chez les patients porteurs et regroupant huit études, van Rijen et al. concluaient que la mupirocine réduisait significativement le taux d'infection (risque relatif : 0,55 ; intervalle de confiance à 95 % :

Tableau 1 Stratégies et agents utilisés pour la décolonisation de *Staphylococcus aureus* (adapté de Simor [1])

Agents topiques
Bacitracine
Chlorhexidine
Chlortétracycline
Acide fusidique
Gentamicine
Hexachlorophène
Lysostaphine
Miel médicinal
Mersacidine
Mupirocine
Néomycine
Octénidine
Povidone iodée
Polymyxine B
Rétapamuline
Sulfamides
Huile essentielle d'arbre à thé (<i>Melaleuca alternifolia</i>)
Triclosan [5-chloro-2-(2,4-dichlorophénoxy)phénol]
Vancomycine
Antibiotiques systémiques
Ciprofloxacine
Cloxacilline
Doxycycline
Acide fusidique
Minocycline
Novobiocine
Rifampicine
Sulfathiazole
Vancomycine
Cotrimoxazole
Autres stratégies
Interférence bactérienne (<i>S. aureus</i> 502a)
Traitement photodynamique
Traitement par bactériophage
Vaccin contre <i>S. aureus</i>
Laser

0,43–0,70) [19]. Cependant, les patients concernés dans cette analyse étaient surtout des patients chirurgicaux, de dialyse ou médicaux.

En réanimation, dans une étude rétrospective observationnelle sur quatre ans, Muller et al. ont rapporté un nombre d'infections endogènes acquises à SARM significativement plus élevé pendant une période sans mupirocine que lors d'une période antérieure où la décontamination par mupirocine était utilisée dans le programme de contrôle du SARM (11 vs 1 ; $p = 0,02$), bien que la différence du nombre total de patients infectés à SARM entre les deux périodes n'était pas

statistiquement significative (17 et 9 ; $p = 0,24$) [20]. Ces auteurs rapportaient également un taux de décolonisation plus élevé pendant la période avec décontamination que pendant la période suivante sans décontamination. Dans un essai randomisé, Nardi et al. ont montré que l'adjonction d'une décontamination nasale et orale par la mupirocine à la décontamination digestive sélective conventionnelle par antibiotiques topiques permettait de réduire les pneumonies à *S. aureus* ($p < 0,05$) et à SARM chez les patients intubés [21]. Il s'agissait de l'utilisation systématique de la mupirocine en prophylaxie et chez les patients intubés et non pas de la décontamination des patients colonisés à *S. aureus*.

Autres antibiotiques ou anti-infectieux topiques

Ils n'ont pas été testés spécifiquement en réanimation. La bacitracine nasale est peu efficace, permettant l'éradication de simplement 29 % de sujets porteurs de SARM ou de SASM à une semaine [22,23]. L'huile essentielle d'arbre à thé (*Melaleuca alternifolia*) élimine le portage nasal de SARM chez 44 % des patients après deux semaines de traitement [24]. L'efficacité de ces deux agents semble donc inférieure au taux de décolonisation habituellement rapporté avec la mupirocine nasale. L'acide fusidique en pommade n'ayant été étudié qu'en association avec d'autres agents topiques ou systémiques, son efficacité propre n'a pas pu être évaluée.

Antibiothérapie systémique

Quelques études ont évalué des antibiotiques systémiques actifs sur le SARM seuls ou en association. Ces études ont concerné souvent un faible nombre de sujets assez divers : personnel soignant, patients ambulatoires, chirurgicaux, dialysés ou ayant des soins de longue durée. Le triméthoprime-sulfaméthoxazole associé à la rifampicine ou à l'acide fusidique nasal a permis une éradication de SARM variant entre 40 et 95 % des patients [25–27]. Un traitement multiple associant doxycycline, rifampicine, mupirocine et chlorhexidine cutanée a permis l'éradication de 74 % de patients à trois mois et de plus de 50 % des patients à neuf mois de suivi [28]. Les études évaluant la rifampicine en association avec d'autres antibiotiques par voie orale ou avec des antibiotiques topiques montraient un taux d'éradication moyen de 62 % après une durée de suivi d'au moins 14 jours [16]. Ce taux d'éradication était d'ailleurs similaire à celui rapporté antérieurement (65 %) avec la rifampicine en monothérapie pendant cinq jours [29,30].

Chlorhexidine

La chlorhexidine est un antiseptique topique utilisé depuis 1954. Elle est disponible à différentes concentrations

(0,05–4 %) et sous différentes formulations (solution aqueuse sans alcool ou couplée à de l'éthanol ou de l'alcool isopropylique) et possède un spectre antimicrobien large sur les bactéries à Gram positif, à Gram négatif, les anaérobies facultatifs, les levures et certains virus. Elle n'a pas d'action sur les spores [31]. La toilette cutanée avec une solution de chlorhexidine à 4 % fait partie des mesures utilisées pour contrôler les infections croisées en chirurgie ou certaines épidémies des SARM. L'association de la toilette cutanée à la chlorhexidine et de la décontamination nasale par mupirocine est couramment utilisée dans les programmes de contrôle du SARM. La chlorhexidine permet une décontamination du revêtement cutané, des plaies et des cicatrices chirurgicales éventuellement colonisées par le SARM. Toutefois, le niveau de preuve scientifique pour cette stratégie est encore assez faible. Dans une étude randomisée en double insu contre placebo, Wendt et al. ont évalué l'effet de la toilette cutanée à la chlorhexidine sur l'éradication de SARM chez des patients hospitalisés à l'hôpital de Heidelberg ainsi que chez des résidents de maison de retraite. Les patients des deux groupes recevaient par ailleurs la décontamination nasale par mupirocine et une décontamination oropharyngée par chlorhexidine. Le taux d'éradication de SARM au niveau du site inguinal était significativement plus élevé avec la toilette à la chlorhexidine par rapport au placebo, mais le nombre de patients décontaminés ne différait pas significativement entre les deux groupes (quatre et sept dans les groupes traitement et placebo respectivement, $p = 0,47$) [32].

Plusieurs études ont évalué la chlorhexidine en réanimation. Dans leur étude multicentrique quasi expérimentale de type avant et après, Climo et al. montraient que la toilette à la chlorhexidine a réduit significativement l'acquisition de SARM et également d'entérocoques résistant à la vancomycine, mais pas les bactériémies à SARM, peu nombreuses (huit cas dans la période contrôle, cinq pendant la période d'intervention) [33]. Dans leur revue récente sur la chlorhexidine pour contrôler les infections à bactéries multirésistantes en réanimation, Derde et al. ont conclu à l'efficacité contre le SARM et l'entérocoque résistant à la vancomycine (ERV) mais pas contre les bactéries à Gram négatif multirésistantes [34]. Dans une unité de soins intensifs coronariens endémiques pour le SARM, la décontamination par mupirocine nasale et toilette quotidienne à la chlorhexidine des patients porteurs a permis de réduire l'incidence de la colonisation acquise et de l'infection à SARM de 52 % ($p = 0,048$) [35].

Limites à l'efficacité des agents de décontamination

Si la décolonisation nasale à court terme est généralement possible, une recolonisation à plus ou moins long terme peut réapparaître [36]. Cela est souvent dû à la persistance du

SARM sur des sites extranasaux (plaies, ulcères), qui sont moins accessibles à la décontamination et en particulier la toilette cutanée à la chlorhexidine [18,27].

La résistance aux antibiotiques systémiques utilisés pour l'éradication de *S. aureus* a été rapportée tout particulièrement avec la rifampicine en monothérapie chez les patients de long séjour [29] et avec l'acide fusidique en réanimation [37]. L'utilisation de la mupirocine topique a aussi été associée à l'isolement de souches de *S. aureus* résistantes. Il s'agissait beaucoup plus fréquemment de SARM que de SASM. Il existe deux niveaux de résistance : le bas niveau de résistance (BNR) correspondant aux souches ayant une concentration minimale inhibitrice (CMI) comprise entre 8 et 256 µg/ml et le haut niveau de résistance (HNR) pour une CMI supérieure ou égale à 512 µg/ml [38]. Le HNR à la mupirocine constitue un facteur d'échec de décolonisation par la mupirocine nasale [28]. Dans une autre étude, le taux de décolonisation à trois jours après traitement de patients colonisés avec des souches de HNR était de 27,7 % en comparaison aux patients colonisés par des souches sensibles à la mupirocine (78,5 %) ou de BNR (80 %) [39]. La signification clinique du BNR à la mupirocine pour SARM est incertaine. Il semble que la mupirocine puisse tout de même supprimer transitoirement le portage des souches de *S. aureus* de BNR, mais pas de façon prolongée [40]. La résistance génotypique à la chlorhexidine, lorsqu'elle est associée à une résistance de bas niveau à la mupirocine, augmente le risque d'échec de décolonisation du SARM par l'association chlorhexidine/mupirocine [41].

D'autres facteurs que la résistance pourraient expliquer l'échec de la décolonisation du SARM par la mupirocine. Kohler et al. ont rapporté un taux global de décolonisation de 65 % avec un protocole utilisant la mupirocine nasale, la chlorhexidine à 0,2 % en bain de bouche et la toilette cutanée au Stellisept® (chlorure de didécylidimonium). Les deux principaux facteurs d'échec de décolonisation étaient la colonisation de l'arbre respiratoire (odds ratio : 9,1 ; 1,2–66,7) et l'isolement d'un SARM *spa*-type 002 (odds ratio : 5,8 ; 1,0–33,3) [42]. Pour expliquer l'échec de la mupirocine sur l'éradication des SARM sensibles, Ogura et al. ont évoqué la production de slime par certaines souches qui pourrait affecter la pénétration du médicament dans la bactérie [43].

Décolonisation : les arguments pour

Compléter les mesures de dépistage et d'isolement. Réduire le risque d'infection endogène et le réservoir de SARM

Une stratégie efficace de prévention de l'acquisition et des infections à SARM est constituée d'un ensemble de mesures

dont chacune s'oppose à son niveau à la transmission du SARM. Aux États-Unis, le Center for Disease Control (CDC) rappelle ces mesures dans un document (MRSA Toolkit, 2010, http://www.cdc.gov/HAI/pdfs/toolkits/MRSA_toolkit_white_020910_v2.pdf), qui associent l'application stricte des mesures d'hygiène des mains (précautions standard), la mise en place de précautions contact comprenant l'utilisation de gants et de blouses situés à l'entrée de la chambre, la mise préférentielle en chambre seule des patients colonisés ou infectés, l'utilisation de matériel dédié (brassards à pression artérielle, stéthoscopes) et surtout le dépistage à l'admission ciblé sur des patients définis à risque ou universel afin de détecter la colonisation en l'absence d'infection patente. Toutefois, ces mesures pourraient sembler incomplètes si l'on ne tentait pas une décolonisation une fois le diagnostic de portage établi. Cette pratique repose sur le concept que l'infection invasive est presque toujours précédée par une colonisation préalable (infection endogène) et que la colonisation à SARM accroît de façon majeure le risque d'infection ultérieure, bien davantage que pour le SASM. L'application de cette stratégie complète de prévention (*search and destroy strategy*) s'est révélée efficace dans beaucoup de situations, même si la relation de cause à effet entre les mesures prises et les résultats n'est pas toujours claire. Dans l'étude de Walsh et al., le screening préopératoire associé à la décontamination par mupirocine et à l'antibioprophylaxie par vancomycine des porteurs de SARM a permis de réduire les infections du site opératoire à SARM de 93 % (32/2 767 vs 2/2 496 ; $p < 0,001$) en chirurgie cardiaque ainsi que l'ensemble des infections du site opératoire de 2,1 % (59/2 769) à 0,8 % (20/2 496 ; $p < 0,001$) [44]. Au Royaume-Uni où le dépistage de SARM à l'hôpital est devenu la règle, les stratégies de prévention incluent maintenant en routine la décontamination nasale par mupirocine [45], la toilette cutanée et l'utilisation de shampooing antibactérien (chlorhexidine à 4 % ou povidone iodée) [46,47]. Aux Pays-Bas, où la prévalence du SARM est faible, les recommandations font appel à une double décontamination par mupirocine nasale et chlorhexidine cutanée en cas de portage de SARM non compliqué, et à la même décontamination associée à une double antibiothérapie orale en cas de portage compliqué (triméthoprime, rifampicine ou en alternative clindamycine/clarithromycine/ciprofloxacine, acide fusidique). La décolonisation a été obtenue après un seul traitement chez 60 % des patients et à plus long terme chez 80 % des patients colonisés (délai médian de dix jours, interquartile : 7–43 jours) [48]. Sur un plan économique, des études de modélisation ont montré que la balance coût/efficacité était en faveur d'une stratégie de décolonisation (en cas de souche de SARM sensible à la mupirocine) couplée au dépistage par PCR afin d'identifier rapidement tous les porteurs et d'éviter les traitements de décolonisation par excès [49]. Robicsek et al. ont étudié l'effet du renforcement des mesures de surveillance pour le SARM dans trois

hôpitaux. L'intervention consistait en un dépistage nasal du SARM par PCR suivi d'une décolonisation et de précautions d'isolement contact vis-à-vis des patients porteurs. Les auteurs ont observé une diminution de la densité de prévalence des infections à SARM (tous sites confondus), contrastant avec l'absence de changements significatifs des bactériémies à SAMS pendant la même période. La limite de cette étude est l'absence de groupe témoin contemporain [50].

En réanimation, cette stratégie a donné des résultats favorables. Gould et al. ont rapporté le contrôle du SARM endémique dans un service de réanimation après l'introduction d'un protocole comportant le dépistage et la décontamination nasale et cutanée [51]. Pan et al. ont montré une réduction des bactériémies hospitalières à SARM de 0,64 à 0,30 pour 1 000 admissions ($p = 0,02$), encore plus importante en réanimation où l'incidence est passée de 6,07 à 2,66 puis à 0,66 % [52].

Décolonisation : les arguments contre

Efficacité insuffisance sur les infections acquises — les mesures conventionnelles suffisent

A contrario, de nombreux protocoles de prévention ne font pas appel à la décolonisation chez les patients. En effet, si la décolonisation peut être obtenue, son efficacité sur prévention des infections endogènes est discutée, de même que le rôle de la réduction du réservoir sur la transmission croisée. Certains experts privilégient le dépistage et la surveillance répétée par culture des patients à risque, les précautions d'isolement contact, le renforcement de l'hygiène des mains et même le traitement du portage du personnel soignant lorsqu'il est impliqué dans la transmission [53]. Dans une étude rétrospective, Robicsek et al. ont évalué l'utilité de la décontamination par mupirocine nasale et chlorhexidine cutanée pour la prévention des infections acquises à SARM chez les patients colonisés. Si la mupirocine réduisait bien le risque de colonisation persistante au moins temporairement (30 à 60 jours), elle n'a pas permis de réduire significativement le risque d'infection, bien que le délai médian de l'infection ait été plus long chez les patients recevant la mupirocine (50 versus 15,5 jours ; $p = 0,06$) [54]. L'application de précautions d'isolement contact et gouttelettes seules a permis de réduire le taux d'incidence des infections acquises à SARM de 10 à 4,3 pour 1 000 patient-jours dans des unités de réanimation médicale et chirurgicale ($p = 0,03$) [55]. Dans d'autres services aigus ayant une incidence habituellement élevée d'infections acquises à SARM, le taux d'infections acquises a également diminué de 1,3 à 0,9 pour 1 000 patient-jours ($p = 0,02$) après l'application de précautions d'isolement contact seules [55]. Au Brigham and Women's Hospital de Boston, quatre mesures majeures

dans le contrôle de l'infection à SARM ont été successivement évaluées par la surveillance des bactériémies à SARM sur une période de neuf ans. Les interventions étaient introduites une par une et consistaient en l'application stricte des mesures d'asepsie et d'isolement lors de la pose des cathéters intraveineux, la désinfection des mains avec les solutions hydroalcooliques, une campagne d'information sur l'hygiène des mains puis la surveillance systématique du portage nasal de SARM avec isolement contact en cas de dépistage positif. Les cultures de surveillance systématique, associées à l'isolement des patients dépistés, ont été suivies d'une réduction de 75 % du taux des bactériémies à SARM en réanimation, de 40 % dans les autres services, soit une réduction de 67 % du taux d'incidence de bactériémies à SARM pour l'ensemble de l'hôpital ($p = 0,002$) [56]. En France, dans trois services de réanimation de l'hôpital Bichat-Claude-Bernard, caractérisé par une haute prévalence des SARM à l'admission (6,5 %), un contrôle à long terme des infections acquises a été obtenu par l'association de plusieurs facteurs dont le dépistage, les précautions contact et l'utilisation des solutions hydroalcooliques dans la désinfection des mains, mais sans le recours à la décolonisation [57]. Dans un essai randomisé bicentrique testant le bénéfice individuel d'une stratégie de prévention comportant dépistage, précautions d'isolement renforcées et décolonisation par mupirocine/chlorhexidine, par comparaison à un protocole standard, Camus et al. n'ont retrouvé aucune différence sur le taux d'acquisition de SARM ni les taux d'infections acquises. Les auteurs suggèrent qu'une compliance élevée à l'hygiène des mains est plus importante que le renforcement des précautions d'isolement [58].

L'épidémiologie peut changer, expliquant une baisse des infections, indépendamment des mesures de prévention prises

Il n'a pas toujours été établi que les mesures de prévention prises étaient directement responsables des variations observées dans l'incidence des infections à SARM. La brutalité du déclin des bactériémies à SARM observé au Royaume-Uni juste après le renforcement des mesures de contrôle de base de l'infection, de l'hygiène des mains et la décontamination par mupirocine/chlorhexidine a suggéré que d'autres facteurs étaient en jeu [59]. En France, la diminution des infections à SARM observée à partir de 2001 jusqu'à 2007, à la suite la promotion de l'utilisation des solutions hydroalcooliques pour la décontamination des mains, a été seulement lente et progressive [60]. De façon intéressante dans certains cas, une diminution significative des SARM acquis à l'hôpital a pu survenir en l'absence de toute mesure particulière [61], ou bien avant même la mise en place d'un programme d'intensification du contrôle de l'infection et alors que les taux d'isolement de SARM hospitalier n'avaient pas diminué

pendant la même période [62]. Au Royaume-Uni, ces changements semblent être liés à des modifications dans la diffusion de certains clones hospitaliers, notamment la diminution marquée du clone ST36 sur la période 2006–2010 qui a été remplacé par le clone ST22 devenant la souche prédominante [62].

La résistance à la mupirocine représente un risque

L'émergence de souches de SARM résistantes à la mupirocine sous traitement représente certainement le risque le plus important associé à une décolonisation généralisée mais les conséquences sont mal évaluées. La sensibilité à la mupirocine n'est pas testée en routine sur les souches de SARM isolées de prélèvements cliniques. Même avec une utilisation intrahospitalière restreinte de la mupirocine, des taux élevés de résistance (13,2 %), notamment de résistance de haut niveau (8,6 %), ont été rapportés sur 302 souches testées [63].

Rôle de la contamination de l'environnement, source de colonisation ou de recolonisation

D'autres facteurs pouvant jouer un rôle dans la transmission du SARM ont été fréquemment sous-estimés tels que la contamination des surfaces. Il a été montré que *S. aureus* (méti-S ou méti-R) pouvait survivre sur différentes surfaces situées dans l'environnement du patient, des conditions sèches à température ambiante pendant les périodes d'une dizaine de jours ou plus [64]. Le rôle de la contamination de l'environnement dans la transmission croisée a été revu récemment par Dancer [65]. Cet auteur a également montré que l'amélioration du nettoyage entraînait une réduction significative du compte des bactéries aérobies sur les surfaces et était associée à une réduction significative du taux d'acquisition du SARM par les patients. Cependant comme le dépistage de SARM à l'admission n'était pas universel, le véritable taux d'acquisition est resté incertain dans l'étude [66]. La transmission du SARM à partir des surfaces de l'environnement aux gants ou aux mains du personnel soignant a été documentée [67]. Dans les chambres des patients porteurs de SARM, la transmission à l'environnement dépend des sites de portage. Les patients porteurs de SARM au niveau gastro-intestinal et présentant une diarrhée contaminent lourdement leur environnement (59 % des surfaces testées, barrières de lits [100 %], brassards à tension [89 %], commandes de la télévision, tables de chevet, sièges de toilette, poignées de porte et seringues électriques [Otter, communication personnelle, référencée dans l'article de Boyce [67]]). Rohr et al. ont étudié la relation entre la colonisation à SARM et la fréquence de la contamination environnementale (prélèvement d'air et de surfaces). Les auteurs mettent en évidence une corrélation étroite entre le nombre de sites colonisés à SARM et la contamination de

l'environnement dans la chambre du patient (souche identique par électrophorèse en champ pulsé). La présence d'une colonisation en site inguinal est également mieux corrélée au nombre total de sites de colonisation et à la fréquence de la colonisation de l'environnement [68]. La recolonisation par l'environnement est à l'évidence un obstacle à l'efficacité de la décontamination du portage de SARM.

Rôle du portage du personnel soignant dans la transmission du SARM

Enfin, le personnel soignant peut acquérir du SARM à partir des patients, de l'environnement hospitalier, au sein de leur propre foyer familial et même par contact animal [69]. Dans une revue récente, Albrich et Harbarth ont estimé la prévalence du SARM chez les soignants à 4,6 % (1,0–8,2) [70]. D'autres études ont rapporté des taux de portage allant de 2 à 15 % [71]. Le rôle primaire du personnel soignant dans la survenue de certaines épidémies de SARM a été bien démontré [72]. Il n'y a pas eu d'étude contrôlée examinant l'impact du dépistage et de la décontamination du personnel soignant sur le contrôle de l'infection à SARM chez les patients en situation endémique. En pratique courante, le dépistage de SARM pour le personnel reste très controversé et n'a fait l'objet d'aucune recommandation sauf dans des situations épidémiques particulières [71]. Toutefois, le rôle du portage du personnel soignant dans la pérennisation d'un état endémique ne doit pas être sous-estimé.

Conclusion

La colonisation à SARM est un facteur de risque important d'infections ultérieures chez les patients hospitalisés. L'utilité de la décolonisation chez les porteurs reste pourtant très débattue. À la différence du SARM, le problème est plus complexe avec SARM, étant donné la multiplicité des sites de portage potentiels et l'échec de la décolonisation à long terme. Notamment, le dépistage universel suivi de mesures d'isolement et de décontamination par mupirocine/chlorhexidine n'a pas fait sa preuve en chirurgie [73]. Les recommandations de pratique clinique pour le traitement des infections à SARM de l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) ne proposent la décolonisation que dans le cas des infections de la peau et des tissus mous récidivantes, (C-III) [74]. Le protocole préconisé associe la mupirocine nasale cinq à dix jours à la décontamination cutanée par chlorhexidine ou bain d'eau de Javel diluée. Ces mesures s'adressent surtout aux patients porteurs de SARM communautaires à domicile, bien qu'elles soient applicables à l'hôpital. Les enquêtes de pratique sur les mesures de prévention du SARM ont mis à jour des disparités énormes sur l'utilisation

de la décolonisation nasale ou cutanée, variant entre 0 et 90 % selon les pays [75,76].

Il n'existe pas de recommandations universelles propres à la réanimation, mais plutôt des protocoles variables à adapter selon les institutions et l'épidémiologie locale. Le protocole de décontamination le plus utilisé reste l'association mupirocine nasale et toilette cutanée à la chlorhexidine. Les antibiotiques systémiques (rifampicine, fucidine) doivent être évités en réanimation à cause du risque de résistance et de l'éventuel impact sur les infections acquises. Le protocole est indiqué pour le contrôle d'épidémies de SARM. Il peut être utilisé si le taux d'infections acquises à SARM est élevé. Certains pays à très basse prévalence de SARM (Pays-Bas) ont également recommandé la décontamination comme moyen supplémentaire pour tenter de réduire le réservoir à zéro [48]. En cas de situation endémique modérée et stable, notamment en France, l'intérêt reste discutable, très en retrait par rapport aux mesures destinées à limiter la transmission croisée (hygiène des mains, isolement). Le REDUCE-MRSA trial (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00980980), comparant en réanimation le dépistage + isolement, le dépistage + décolonisation, et la décolonisation universelle quel que soit le statut SARM, devrait apporter des conclusions décisives [77].

Conflit d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Simor AE (2011) Staphylococcal decolonisation: an effective strategy for prevention of infection? *Lancet Infect Dis* 11:952–62
2. Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, et al (2008) Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001–2004. *J Infect Dis* 197:1226–34
3. Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E (2006) Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet* 368:874–85
4. Lucet JC, Regnier B (2010) Screening and decolonization: does methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* hold lessons for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *Clin Infect Dis* 51:585–90
5. Warren DK, Guth RM, Coopersmith CM, et al (2006) Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27:1032–40
6. Harbarth S, Sax H, Fankhauser-Rodriguez C, et al (2006) Evaluating the probability of previously unknown carriage of MRSA at hospital admission. *Am J Med* 119:275e215–23
7. Lucet JC, Chevret S, Durand-Zaleski I, et al (2003) Prevalence and risk factors for carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at admission to the intensive care unit: results of a multicenter study. *Arch Intern Med* 163:181–8
8. Huang SS, Rifas-Shiman SL, Warren DK, et al (2007) Improving methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surveillance and reporting in intensive care units. *J Infect Dis* 195:330–8

9. Lucet JC, Paoletti X, Demontpion C, et al (2009) Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in home care settings: prevalence, duration, and transmission to household members. *Arch Intern Med* 169:1372–8
10. Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, et al (2004) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin Infect Dis* 39:776–82
11. Safdar N, Bradley EA (2008) The risk of infection after nasal colonization with *Staphylococcus aureus*. *Am J Med* 121:310–5
12. Bloemendaal AL, Fluit AC, Jansen WM, et al (2009) Acquisition and cross-transmission of *Staphylococcus aureus* in European intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30:117–24
13. Harbarth S (2006) Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* –recent advances and future challenges. *Clin Microbiol Infect* 12:1154–62
14. Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP, et al (2002) Intranasal mupirocin to prevent postoperative *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 346:1871–7
15. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, et al (2010) Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 362:9–17
16. Ammerlaan HS, Kluytmans JA, Wertheim HF, et al (2009) Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage: a systematic review. *Clin Infect Dis* 48:922–30
17. Mody L, Kauffman CA, McNeil SA, et al (2003) Mupirocin-based decolonization of *Staphylococcus aureus* carriers in residents of 2 long-term care facilities: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 37:1467–74
18. Harbarth S, Dharan S, Liassine N, et al (1999) Randomized, placebo-controlled, double-blind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 43:1412–6
19. van Rijen M, Bonten M, Wenzel R, Kluytmans J (2008) Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers. *Cochrane Database Syst Rev*:CD006216
20. Muller A, Talon D, Potier A, et al (2005) Use of intranasal mupirocin to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in intensive care units. *Crit Care* 9:R246–R50
21. Nardi G, Di Silvestre AD, De Monte A, et al (2001) Reduction in Gram-positive pneumonia and antibiotic consumption following the use of a SDD protocol including nasal and oral mupirocin. *Eur J Emerg Med* 8:203–14
22. McAnally TP, Lewis MR, Brown DR, (1984) Effect of rifampin and bacitracin on nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 25:422–6
23. Soto NE, Vaghjimal A, Stahl-Avicolli A, et al (1999) Bacitracin versus mupirocin for *Staphylococcus aureus* nasal colonization. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20:351–3
24. Dryden MS, Dailly S, Crouch M (2004) A randomized, controlled trial of tea tree topical preparations versus a standard topical regimen for the clearance of MRSA colonization. *J Hosp Infect* 56:283–6
25. Peterson LR, Quick JN, Jensen B, et al (1990) Emergence of ciprofloxacin resistance in nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. Resistance during ciprofloxacin plus rifampin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Arch Intern Med* 150:2151–5
26. Walsh TJ, Standiford HC, Reboli AC, et al (1993) Randomized double-blinded trial of rifampin with either novobiocin or trimethoprim-sulfamethoxazole against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization: prevention of antimicrobial resistance and effect of host factors on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 37:1334–42
27. Parras F, Guerrero MC, Bouza E, et al (1995) Comparative study of mupirocin and oral co-trimoxazole plus topical fusidic acid in eradication of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 39:175–9
28. Simor AE, Phillips E, McGeer A, et al (2007) Randomized controlled trial of chlorhexidine gluconate for washing, intranasal mupirocin, and rifampin and doxycycline versus no treatment for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Clin Infect Dis* 44:178–85
29. Muder RR, Boldin M, Brennen C, et al (1994) A controlled trial of rifampicin, minocycline, and rifampicin plus minocycline for eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in long-term care patients. *J Antimicrob Chemother* 34:189–90
30. Strausbaugh LJ, Jacobson C, Sewell DL, et al (1992) Antimicrobial therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in residents and staff of a Veterans Affairs nursing home care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 13:151–9
31. Milstone AM, Passaretti CL, Perl TM (2008) Chlorhexidine: expanding the armamentarium for infection control and prevention. *Clin Infect Dis* 46:274–81
32. Wendt C, Schinke S, Wurtemberger M, et al (2007) Value of whole-body washing with chlorhexidine for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28:1036–43
33. Climo MW, Sepkowitz KA, Zuccotti G, et al (2009) The effect of daily bathing with chlorhexidine on the acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant Enterococcus, and healthcare-associated bloodstream infections: results of a quasi-experimental multicenter trial. *Crit Care Med* 37:1858–65
34. Derde LP, Dautzenberg MJ, Bonten MJ (2012) Chlorhexidine body washing to control antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: a systematic review. *Intensive Care Med* 38:931–9
35. Ridenour G, Lampen R, Federspiel J, et al (2007) Selective use of intranasal mupirocin and chlorhexidine bathing and the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection among intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28:1155–61
36. Hill RL, Duckworth GJ, Casewell MW (1988) Elimination of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with mupirocin during a hospital outbreak. *J Antimicrob Chemother* 22:377–84
37. Chang SC, Hsieh SM, Chen ML, et al (2000) Oral fusidic acid fails to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and results in emergence of fusidic acid-resistant strains. *Diagn Microbiol Infect Dis* 36:131–6
38. Eltringham I (1997) Mupirocin resistance and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J Hosp Infect* 35:1–8
39. Walker ES, Vasquez JE, Dula R, et al (2003) Mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: does mupirocin remain effective? *Infect Control Hosp Epidemiol* 24:342–6
40. Patel JB, Gorwitz RJ, Jernigan JA (2009) Mupirocin resistance. *Clin Infect Dis* 49:935–41
41. Lee AS, Macedo-Vinas M, Francois P, et al (2011) Impact of combined low-level mupirocin and genotypic chlorhexidine resistance on persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage after decolonization therapy: a case-control study. *Clin Infect Dis* 52:1422–30
42. Kohler P, Bregenzer-Witteck A, Rettenmund G, et al (2013) MRSA decolonization: success rate, risk factors for failure and optimal duration of follow-up. *Infection* 41:33–40
43. Ogura M, Yano H, Sato M, et al (2012) Comparative analysis of MRSA strains isolated from cases of mupirocin ointment treatment in which eradication was successful and in which eradication failed. *J Infect Chemother DOI* 10.1007/s10156-012-0445-0
44. Walsh EE, Greene L, Kirshner R (2011) Sustained reduction in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* wound infections after cardiothoracic surgery. *Arch Intern Med* 171:68–73

45. Gould FK, Brindle R, Chadwick PR, et al (2009) Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 63:849–61
46. Byrne FM, Wilcox MH (2011) MRSA prevention strategies and current guidelines. *Injury* 42(Suppl 5):S3–S6
47. Reilly JS, Stewart S, Christie P, et al (2010) Universal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: interim results from the NHS Scotland pathfinder project. *J Hosp Infect* 74:35–41
48. Ammerlaan HS, Kluytmans JA, Berkhout H, et al (2011) Eradication of carriage with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: effectiveness of a national guideline. *J Antimicrob Chemother* 66:2409–17
49. Robotham JV, Graves N, Cookson BD, et al (2011) Screening, isolation, and decolonisation strategies in the control of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units: cost effectiveness evaluation. *BMJ* 343:d5694
50. Robicsek A, Beaumont JL, Paule SM, et al (2008) Universal surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 3 affiliated hospitals. *Ann Intern Med* 148:409–18
51. Gould IM, MacKenzie FM, MacLennan G, et al (2007) Topical antimicrobials in combination with admission screening and barrier precautions to control endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an Intensive Care Unit. *Int J Antimicrob Agents* 29:536–43
52. Pan A, Carnevale G, Catenazzi P, et al (2005) Trends in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bloodstream infections: effect of the MRSA “search and isolate” strategy in a hospital in Italy with hyperendemic MRSA. *Infect Control Hosp Epidemiol* 26:127–33
53. Boyce JM, Havill NL, Kohan C, et al (2004) Do infection control measures work for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *Infect Control Hosp Epidemiol* 25:395–401
54. Robicsek A, Beaumont JL, Thomson RB, Jr., et al (2009) Topical therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization: impact on infection risk. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30:623–32
55. Mangini E, Segal-Maurer S, Burns J, et al (2007) Impact of contact and droplet precautions on the incidence of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28:1261–6
56. Huang SS, Yokoe DS, Hinrichsen VL, et al (2006) Impact of routine intensive care unit surveillance cultures and resultant barrier precautions on hospital-wide methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 43:971–8
57. Lucet JC, Paoletti X, Lolom I, et al (2005) Successful long-term program for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units. *Intensive Care Med* 31:1051–7
58. Camus C, Bellissant E, Legras A, et al (2011) Randomized comparison of 2 protocols to prevent acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: results of a 2-center study involving 500 patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 32:1064–72
59. Edgeworth JD (2011) Has decolonization played a central role in the decline in UK methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission? A focus on evidence from intensive care. *J Antimicrob Chemother* 66(Suppl 2):ii41–ii7
60. Jarlier V, Trystram D, Brun-Buisson C, et al (2010) Curbing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program. *Arch Intern Med* 170:552–9
61. Edmond MB, Ober JF, Bearman G (2008) Active surveillance cultures are not required to control MRSA infections in the critical care setting. *Am J Infect Control* 36:461–3
62. Wyllie DH, Walker AS, Miller R, et al (2011) Decline of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Oxfordshire hospitals is strain-specific and preceded infection-control intensification. *BMJ Open* 1:e000160
63. Jones JC, Rogers TJ, Brookmeyer P, et al (2007) Mupirocin resistance in patients colonized with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a surgical intensive care unit. *Clin Infect Dis* 45:541–7
64. Huang R, Mehta S, Weed D, Price CS (2006) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* survival on hospital fomites. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27:1267–9
65. Dancer SJ (2008) Importance of the environment in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition: the case for hospital cleaning. *Lancet Infect Dis* 8:101–13
66. Dancer SJ, White LF, Lamb J, et al (2009) Measuring the effect of enhanced cleaning in a UK hospital: a prospective cross-over study. *BMC Med* 7:28
67. Boyce JM (2007) Environmental contamination makes an important contribution to hospital infection. *J Hosp Infect* 65(Suppl 2):50–4
68. Rohr U, Kaminski A, Wilhelm M, et al (2009) Colonization of patients and contamination of the patients’ environment by MRSA under conditions of single-room isolation. *Int J Hyg Environ Health* 212:209–15
69. Cimolai N (2008) The role of healthcare personnel in the maintenance and spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Public Health* 1:78–100
70. Albrich WC, Harbarth S (2008) Health-care workers: source, vector, or victim of MRSA? *Lancet Infect Dis* 8:289–301
71. Hawkins G, Stewart S, Blatchford O, Reilly J (2011) Should healthcare workers be screened routinely for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? A review of the evidence. *J Hosp Infect* 77:285–9
72. Blok HE, Troelstra A, Kamp-Hopmans TE, et al (2003) Role of healthcare workers in outbreaks of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a 10-year evaluation from a Dutch university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24:679–85
73. Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J, et al (2008) Universal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. *JAMA* 299:1149–57
74. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al (2011) Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 52:e18–e55
75. Hansen S, Schwab F, Asensio A, et al (2010) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Europe: which infection control measures are taken? *Infection* 38:159–64
76. Diekema D, Johannsson B, Herwaldt L, et al (2011) Current practice in *Staphylococcus aureus* screening and decolonization. *Infect Control Hosp Epidemiol* 32:1042–4
77. Platt R, Takvorian SU, Septimus E, et al (2010) Cluster randomized trials in comparative effectiveness research: randomizing hospitals to test methods for prevention of healthcare-associated infections. *Med Care* 48:S52–S7