

Protocole d'étude résumé en français

1. **Titre de l'étude :** Prévention des infections causées par le staphylocoque doré résistant aux antibiotiques (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, MRSA) chez les résidents des Etablissements médico-sociaux du canton du Vaud

2. **Date d'envoi du protocole:** 29. Mars 2010

Date prévue pour le début de l'étude: 1. Juin 2010

3. Cadre de l'étude :

Investigateurs responsables de l'étude :

Dr Giorgio Zanetti, prof. assistant

Service de Médecine Préventive Hospitalière

CHUV, Lausanne

Pr Christophe Büla

Service de Gériatrie et Réadaptation Gériatrique

Sylvana- CHUV, Lausanne

Dr Christiane Petignat

Unité Cantonale HPCI, Service de la Santé Publique

Service de Médecine Préventive Hospitalière

CHUV, Lausanne

Investigatrice principale:

Dr Cristina Bellini

Service de Médecine Préventive Hospitalière

CHUV, Lausanne

Co-investigateurs:

Dr Eric Masserey

Médecin Cantonal Adjoint

Service de la Santé Publique

Lausanne

Pr Bernard Burnand

Institut Universitaire de Médecine Sociale et Préventive

CHUV, Lausanne

PD Dr Dominique Blanc

Laboratoire d'épidémiologie

Service de Médecine Préventive Hospitalière

CHUV, Lausanne

Promoteurs de l'étude : - Département de la santé et de l'action sociale, Service de la santé publique
Rue Cité-Devant 11, 1014 Lausanne

- Fondation Leenaards
Rue du Grand-Chêne 6, 1003 Lausanne

Type d'étude : Etude prospective, multicentrique, interventionnelle, contrôlée et randomisée.

Lieu de l'étude : Etablissements médico-sociaux (EMS) du canton Vaud

4. Mise en perspective de l'étude :

4.1. Etat des connaissances

Le staphylocoque doré résistant à la méticilline dans les établissements de long séjour

Le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (MRSA) est reconnu, dans les hôpitaux de soins aigus et dans les autres institutions de soins comme une cause importante de morbidité et mortalité chez les personnes âgées [1, 2]. Bien que, pour la plupart d'entre elles, il s'agit d'une colonisation cutanée, une proportion non négligeable de ces personnes (environ 30-60% des personnes hospitalisées en soins aigus, environ 5-15% pour les résidents des établissements de long séjour [3]), développe une infection invasive à MRSA, telle que bactériémie, pneumonie, infection de matériel prothétique, infection urinaire, cutanée etc. Ces infections peuvent se révéler difficiles à traiter, au vu de ses multiples résistances aux antibiotiques [4].

Chez les résidents d'établissements médico-sociaux (EMS), le risque d'être porteur de MRSA est élevé en raison de leurs co-morbidités, de la présence fréquentes d'escarres et de dispositifs médicaux invasifs, et de l'exposition répétée à des traitements antibiotiques [5-8]. Par ailleurs, le mode de vie en EMS est propice à une transmission de MRSA entre les résidents, qui pourront ensuite être des sources de transmissions dans les établissements de soins aigus en cas d'hospitalisation [9, 10].

La prévalence du portage de MRSA dans les EMS a été évaluée dans quelques études publiées. Les résultats montrent d'importantes variations entre pays et à l'intérieur d'un même pays. Ainsi a-t-on observé des prévalences entre 13% et 35% aux USA [6, 11, 12], entre 5% et 22% en Angleterre [10, 13, 14], et des prévalences qui varient entre 21% en France [15], 17% en Espagne [16], 5% en Belgique [2], et 1% en Allemagne [17].

Situation dans le canton de Vaud

L'Unité cantonale d'hygiène, prévention et contrôle de l'infection (Unité HPCI) a mené 3 enquêtes sur la prévalence de MRSA dans les EMS en 2003, 2006 et 2007-2008. La première enquête, effectuée en 2003 dans 17 des 155 EMS du Canton, avait démontré un portage de MRSA chez 4.5% des 872 résidents testés. Cette enquête a motivé la réalisation d'une deuxième, à plus large échelle, afin de mieux évaluer la situation épidémiologique du portage de MRSA dans cette population. L'enquête de 2006, qui regroupait 34 EMS volontaires, a montré une prévalence globale de 10% (le taux variant de 0% à 39% selon les établissements). Simultanément, des mesures de prise en charge ont été mises en place pour les résidents porteurs de MRSA. Elles comprenaient la formation du personnel à une application rigoureuse des mesures d'hygiène connues sous le nom de "précautions standard", et un isolement de contact du site anatomique colonisé [18]. Afin d'en évaluer l'impact et de surveiller l'évolution de la situation, une nouvelle enquête de prévalence des MRSA a été entreprise en 2007-2008, incluant cette fois un échantillonnage des résidents de 130 EMS (soit 84% des établissements du canton). Au total, 12 % des résidents dépistés étaient colonisés par du MRSA. A nouveau, les résultats montraient une importante disparité, avec des prévalences variant de 0 à 60% selon les EMS – près de 60% d'entre eux ayant d'ailleurs une prévalence inférieure à 10%. L'analyse a identifié des facteurs associés à un risque accru de portage liés aux résidents (âge, diabète insulino-dépendant, séjour à l'hôpital dans les 2 ans qui ont précédé l'enquête, traitement antibiotique dans les 30 jours précédents, plaies et sonde vésicale), mais aussi des facteurs de risques liés aux établissements (taille, proportion de chambres à 2 lits au lieu de 1, nombre de résidents pour un équivalent plein temps de personnel soignant).

Face à cette progression du taux de résidents d'EMS colonisés par MRSA, le chef du Département de la santé et de l'action sociale (DSAS) du canton de Vaud a confié à l'Unité HPCI la mission d'intervenir pour améliorer la situation.

Stratégies d'intervention

Contrairement aux recommandations proposées pour les milieux de soins aigus [4, 18], celles destinées à prévenir la transmission de MRSA dans les institutions de long séjour sont très lacunaires. Une récente revue systématique Cochrane [19] soulignait l'absence d'études interventionnelles à ce sujet. Dans les hôpitaux de soins aigus, on pratique généralement un dépistage des patients à risque, des mesures de confinement et un traitement de décolonisation pour les porteurs. Pour les EMS, de telles mesures restrictives sont controversées. Alors que leur efficacité n'a pas été démontrée dans ce contexte, elles vont à l'encontre de la nécessité, pour un résident, de se mobiliser et de maintenir une activité physique et sociale dans l'EMS [20]. De plus, elles requièrent des ressources importantes, financières ou en termes de temps de travail pour le personnel soignant [21-23].

En absence d'études, les stratégies proposées pour les établissements de long séjour et de soins chroniques sont des recommandations d'experts et varient selon les pays ou les régions. Les pays du nord de l'Europe ont opté pour une politique identique pour tous leurs établissements de soins. Aux Pays-Bas, de même que dans certains états du Canada, les résidents colonisés par MRSA sont placés dans des chambres séparées, mais ne sont soumis à aucune restriction de mouvement; les soignants appliquent des mesures additionnelles de contact lors des soins [24, 25]. Dans certains états des Etats-Unis, les résidents colonisés sont soumis à des mesures additionnelles de contact (chambre individuelle, restriction de la circulation du patient, port de surblouse et gants pour tout contact avec le patient et son environnement) et décolonisés [26-28], alors qu'aucune mesure particulière n'est prévue dans d'autres états (communication personnelle). En Belgique, une décolonisation topique est proposé en association à des précautions standard [29].

Les pratiques sont variables en Suisse également. Les cantons de Genève et du Valais ont proposé des stratégies de prise en charge en milieux de soins chroniques [30-32]. En Valais, suite à une dissémination épidémique de MRSA dans plusieurs EMS et dans un hôpital gériatrique à la fin des années 90, une politique cantonale comportant un volet de formation, une surveillance et une décolonisation des résidents porteurs a été mise en place avec un réel succès (réduction du taux de portage de plus de 50%) [33].

Dans le Canton de Vaud, la stratégie en vigueur (formation du personnel, application rigoureuse des précautions standards et isolement de contact du site anatomique colonisé) n'a pas empêché une progression du taux de portage de MRSA dans les EMS au cours de ces dernières années. Pour répondre à la mission confiée par le Chef du DSAS, nous envisageons donc un renforcement de cette stratégie par un dépistage initial de tous les résidents, puis des nouveaux résidents à leur admission, et une décolonisation des porteurs de MRSA. Cependant, au vu des incertitudes quant à l'impact de ces mesures, des contraintes qui en découlent pour les porteurs de MRSA et pour les EMS, et des investissements en jeu, nous proposons de mener cette action sous forme d'un protocole comparatif randomisé. Une recherche-action nous semble offrir les meilleures chances d'avoir des retombées bénéfiques aussi bien pour les résidents en termes de qualité de vie, que pour les institutions de long séjour en termes de clarification des pratiques, ou que sur le plan scientifique.

4.2. But de l'étude :

Le but de cette étude est de comparer une nouvelle stratégie de prise en charge renforcée des résidents d'EMS porteurs de MRSA à la stratégie actuellement en vigueur. Cette dernière comprend la formation du personnel à une application rigoureuse des mesures d'hygiène connues dans le domaine des soins sous le nom de "précautions standard", et un isolement de contact du site anatomique colonisé. La nouvelle stratégie reprend ces composantes et y ajoute un traitement de décolonisation des résidents porteurs de MRSA, identifiés par un dépistage systématique.

4.3. Objectifs de l'étude :

L'objectif primaire de l'étude est :

- déterminer l'efficacité d'une stratégie de prise en charge renforcée (groupe intervention) sur le taux de portage de MRSA dans la population institutionnalisée des EMS du canton de Vaud, comparée à la stratégie en vigueur actuellement (groupe témoin).

Les objectifs secondaires de l'étude sont :

- explorer l'efficacité de la stratégie de décolonisation des porteurs de MRSA sur l'incidence des infections dues à cette bactérie, dans la population institutionnalisée des EMS du canton
- déterminer la prévalence de portage de MRSA dans cette population
- explorer la meilleure stratégie de prise en charge des résidents porteurs de MRSA en fonction de la taille de l'EMS

4.4. Justification de l'étude :

La meilleure stratégie pour affronter le problème croissant du portage MRSA en long séjour reste actuellement inconnue. On ignore si l'attitude proposée dans la présente étude permettra d'obtenir des bénéfices individuels et collectifs. Ce projet permettra d'accroître les connaissances scientifiques dans le domaine de l'infectiologie gériatrique et de donner les meilleures chances d'avoir des résultats bénéfiques pour la population des EMS, tant pour les résidents (en termes de qualité de vie) que pour les institutions (en termes de clarifications des pratiques).

5. **Plan général de l'étude :**

5.1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, interventionnelle, randomisée et contrôlée.

Les unités de randomisation seront les EMS, qui seront répartis en 2 groupes :

- Groupe intervention : EMS appliquant la stratégie de prise en charge renforcée des résidents porteurs de MRSA (avec traitement de décolonisation)
- Groupe témoin : EMS appliquant la stratégie de prise en charge actuellement en vigueur. Afin d'éviter des modifications dans la prise en charge, le résultat du dépistage initial dans le groupe contrôle ne sera pas fourni aux investigateurs, au personnel de l'EMS, aux médecins en charge des résidents ni aux résidents)

5.2. Randomisation :

La distribution des EMS dans les deux groupes sera faite par tirage au sort à partir d'une liste de randomisation préparée à l'aide d'un logiciel statistique.

5.3. Période de l'étude

L'étude se déroulera sur 18 mois, à partir du 1er juin 2010. L'inclusion des EMS s'étalera sur 6 (- 9) mois. Les raisons de ce choix sont liées d'une part à la capacité limitée du laboratoire, qui peut prendre en charge les frottis effectués chez 150-250 résidents par semaine au maximum, et d'autre part à la nécessité d'obtenir une distribution équilibrée au cours du temps dans le canton, la disponibilité du personnel HPCI pour effectuer les dépistages dans les EMS étant limitée.

Les dépistages finaux auront lieu 12 mois après le dépistage initial, sur une période également étalée sur 6 (-9) mois (fin de la période de l'étude : 31 décembre 2011). L'analyse des données et le rendu des résultats sont prévus pour le premier semestre 2012.

5.4. Mesures appliquées :

5.4.1. Dépistage du portage de MRSA

- **Stratégie de dépistage :**

Dans les deux groupes, un dépistage de MRSA sera effectué au début et à la fin de l'étude chez tous les résidents ayant donné leur accord et séjournant dans les EMS inclus.

Durant l'année de suivi, tout résident nouvellement admis dans les EMS participants fera l'objet d'un dépistage, de même que tout résident revenant d'un séjour en institution de soins aigus après une hospitalisation d'au moins 72 heures.

Dans le groupe intervention, des dépistages de contrôle seront effectués à la fin du traitement de décolonisation, comme mentionné au chiffre 5.4.3.

- **Méthode de dépistage :**

Des frottis seront effectués par l'infirmier-ère régional-e HPCI, aidé-es par les infirmier-ères de l'EMS, au moyen d'écouvillons préalablement humidifiés. Une fois les prélèvements effectués, les écouvillons seront placés dans les tubes dédiés, préalablement identifiés avec le numéro d'inclusion du résident.

Les sites de prélèvements prévus sont:

- Les fosses nasales antérieures (un écouvillon pour les 2 narines)
- Les plis inguinaux (un autre écouvillon pour les 2 plis)
- Les plaies cutanées le cas échéant (un écouvillon pour chaque plaie)
- L'urine en présence d'une sonde urétrale ou d'une sonde sus-pubienne

Les prélèvements seront acheminés le jour même par l'infirmier-ère HPCI régional-e au laboratoire d'épidémiologie du Service de médecine préventive hospitalière du CHUV, à Lausanne.

Au laboratoire d'épidémiologie, les frottis de nez et de plis serontensemencés ensemble durant 24 heures dans un milieu de culture liquide, qui sera cultivé sur plaque chromogène et incubé à 35°C jusqu'au lendemain. Les urines et les frottis des plaies serontensemencés de la même façon, mais dans des milieux de culture séparés (un milieu pour l'urine et un milieu pour les plaies). Pour le groupe témoin, les frottis de nez, de plis, d'urine et de plaies serontensemencés tous ensemble et

traités comme décrit ci-dessus. Des tests de confirmation seront effectués sur les colonies suspectes: recherche de protéine A (Slidex® Staph-Kit de Biomerieux), DNase, mise en évidence de l'expression de PBP-2a (MRSA-Screen, Denka Seiken Co) et antibiogramme.

5.4.2. Prise en charge des résidents porteurs de MRSA (annexe 1)

- **Groupe intervention**

Application des « précautions standard » pour chaque résident porteur de MRSA (notamment désinfection des mains avant et après contact avec le résident, port de gants ou de matériel de protection si contact prévisible avec des liquides biologiques [18]). Application d'un « mesures additionnelles de contact » du site clinique colonisé par application d'un pansement (lors de plaie colonisée) ou de couche (ou bande) absorbante (si colonisation d'urine chez le résident incontinent). Il n'y aura pas de restriction de mouvement imposée au résident. Ces mesures (précautions standard et mesures additionnelles de contact du site clinique colonisé) appartiennent aux dispositions actuellement en vigueur dans le cadre de la prise en charge des résidents porteur de MRSA.

Chaque résident porteur de MRSA sur au moins un des sites prélevés sera mis au bénéfice d'un traitement de décolonisation topique durant 5 jours ainsi que des mesures complémentaires pour son environnement (cf. description ci-dessous). **Le début de ce traitement doit se faire dans un délai de 3 semaines au maximum après la date du prélèvement du frottis.**

Pendant le traitement de décolonisation, l'application de lotion ou crème hydratante pour la peau, ainsi que d'autres produits cosmétiques, est autorisée.

Traitement de décolonisation topique :

- Douche avec un savon désinfectant à base de chlorhexidine (Lifoscrub®, Hibiscrub®) 1x/j pendant 5 jours, à laisser agir 1-2 minutes avant de rincer à l'eau
 - Alternative : moyennant l'accord de l'infirmière HPCI régionale, le savon désinfectant peut être remplacé par des lingettes imprégnées d'un désinfectant contenant un ammonium quaternaire, le cetylpridinium chloride (Bed bath Oasis®) dans les deux situations particulières suivantes : résidents grabataires, impossibilité logistique d'organiser des douches quotidiennes.
 - En cas d'allergie à la chlorhexidine : remplacer le savon désinfectant à base de chlorhexidine avec le savon désinfectant à base d'octénidine (Octenisan®), selon la même modalité d'application.
- Shampoing désinfectant à base de chlorhexidine (Lifoscrub®, Hibiscrub®) au J1 et si possible au J5
 - Alternative pour les résidents grabataires, ou en cas d'impossibilité logistique d'organiser des douches quotidiennes: lavage des cheveux avec Casque-cheveux désinfectant Bed bath Oasis® à base de cetylpridinium chloride au J1 et si possible au J5
 - En cas d'allergie à la chlorhexidine : remplacer le savon désinfectant à base de chlorhexidine avec le savon désinfectant à base d'octénidine (Octenisan®), selon la même modalité d'application.

- Application dans les deux narines d'un antibiotique topique, la mupirocine (Bactroban® onguent nasal), à raison d'environ 1 cm³ de substance à l'aide d'une coton tige 3x/j pendant 5 jours
 - En cas d'allergie à la mupirocine: remplacer la mupirocine par une préparation contenant deux autres antibiotiques topiques, la bacitracine et la néomycine (Néotracin®), selon la même modalité d'application.
- Spray buccal désinfectant à base de chlorhexidine (Collunovar®) 2 push 3x/jour pendant 5 jours
 - En cas d'allergie à la chlorhexidine: remplacer le spray désinfectant à base de chlorhexidine avec la solution pour gargarisme à base d'octenidine (Octenidol®) : gargariser 2x/jour pendant 15 secondes avec 15 ml de solution, cracher et rincer à l'eau.
- Prothèse dentaire à tremper après nettoyage durant 30 minutes dans une solution à base de chlorhexidine (Corsodyl®) 1x/j pendant 5 jours
 - En cas d'allergie à la chlorhexidine: remplacer la solution désinfectant à base de chlorhexidine avec la solution à base d'octenidine (Octenidol®) à la même posologie.
- En présence d'escarres de stade 2 ou 3: désinfection quotidienne des plaies avec un désinfectant à base d'iode (Betadine®) et application locale d'une pommade désinfectante à base d'iode (Betadine®) 1x/j pendant 5 jours
 - En cas d'allergie à l'iode: remplacer le désinfectant à base d'iode par une solution désinfectante à base de chlorhexidine (Merfen®, Hibidil ®), ou d'octenidine (Octeniderm®) à la même posologie.

Mesures complémentaires pour l'environnement du résident :

Ces mesures sont à appliquer pendant le traitement de décolonisation.

- Changement de la literie (drap, taie oreiller, fourre de duvet) au J1 et si possible au J5
- Désinfection de l'environnement direct du résident idéalement au quotidien, mais au minimum aux J1, J3, J5, avec le désinfectant/détergeant habituel à disposition dans l'EMS : désinfection de la potence, des barrières et de l'entourage du lit, de la table de nuit, de la sonnette des accoudoirs de la chaise roulante, de la barre du déambulateur (tintebin), de la télécommande du lit et de la télévision, du téléphone.
- Mettre des sous-vêtements propres (caleçon, chemisette, soutien-gorge, combinaison chaussettes, bas) au résident au J1, et les changer si possible quotidiennement (avec exception pour le soutien-gorge, à changer au J1, J3 et J5).
- Changer la chemise de nuit ou le pyjama au J1
- Mettre des vêtements de jour propres au J1

- **Groupe témoin**

Dans le groupe témoin, lorsqu'un portage MRSA est connu ou mis en évidence à la suite d'investigations effectuées indépendamment de l'étude, la politique de prise en charge actuellement en vigueur sera maintenue :

- application des « précautions standard » pour chaque résident porteur de MRSA (notamment désinfection des mains avant et après contact avec le résident, port de gants ou de matériel de protection si contact prévisible avec des liquides biologiques [18]). Cette politique est valable aussi pour les autres résidents dont le portage MRSA n'est pas connu.

- application d'un « mesures additionnelles de contact » du site clinique colonisé avec le MRSA par application d'un pansement (lors de plaie colonisé) ou de couche (ou bande) absorbante (si colonisation d'urine chez le résident incontinent). Pas de restriction de mouvement imposée au résident.

5.4.3. Evaluation de l'efficacité du traitement de décolonisation (groupe intervention)

L'efficacité du traitement sera mesurée par la répétition d'une série de frottis pour recherche de MRSA effectuée 7 jours (+/- 2 jours) après la fin du traitement de décolonisation. Ces frottis, effectués par l'infirmier-ère de l'EMS responsable du résident, seront les mêmes que ceux mentionnés sous chiffre 5.4.1 pour le dépistage initial.

Les prélèvements seront envoyés le jour même par l'infirmier-ère de l'EMS au laboratoire d'épidémiologie du Service de médecine préventive hospitalière, au CHUV. Si la première série de frottis est négative, la décolonisation devra être confirmée par une seconde série de frottis 12-14 j après l'arrêt du traitement.

5.4.4. Attitude en cas d'échec du traitement de décolonisation (groupe intervention)

En cas d'échec du traitement de décolonisation, documenté par les analyses mentionnées ci-dessus au chiffre 5.4.3, un deuxième traitement de décolonisation identique à celui mentionné au chiffre 5.4.2 sera proposé. Si malgré ce deuxième traitement, les nouvelles analyses de contrôle démontrent la persistance du MRSA dans au moins une des cultures, aucun autre traitement de décolonisation ne sera proposé. Dans ce cas figure, la prise en charge du résident sera identique à la politique actuellement en vigueur.

5.5. Récolte de données

5.5.1. Baseline

Les données suivantes seront relevées le jour du dépistage initial (ainsi que pour toute nouvelle admission) par l'infirmier-ère HPCI régional-e, avec la collaboration d'un l'infirmier-ère de l'établissement concerné:

- *données caractérisant les résidents:*
données démographiques (date de naissance, sexe, date d'admission dans l'EMS, lieu de provenance à l'admission), facteurs favorisant un portage de MRSA (portage antérieur, nombre et durée de séjour(s) hospitalier(s) dans l'année précédente, présence de plaies (classification selon annexe 2), présence de dispositifs invasifs, diabète insulino-dépendant, status fonctionnel selon l'échelle de Katz (annexe 3), antibiothérapie le jour d'enquête et dans les 30 jours précédents (liste selon annexe 4), notion d'allergies.
- *données caractérisant les l'EMS :*
mission primaire de l'EMS (gériatrie, psycho-gériatrie, mixte), fonctionnement (EPT en personnel soignant spécialisé (infirmière, infirmières assistantes, ASSC), EPT en personnel soignant autre), architecture: nombre de lits en chambre individuelle, nombre de lits en chambre double, nombre de lits en chambre commune (>2lits), nombre de salles de bains individuelles, nombre de sanitaires individuels,

nombre de salles de bains communes, nombre de sanitaires communs), qualité des soins (présence d'un protocole de prise en charge résidents porteurs de MRSA).

5.5.2. Suivi des résidents

Pour de ne pas influencer les pratiques, une saisie prospective et datée des événements graves en cours d'étude sera effectuée dans les deux groupes, notamment les décès, les hospitalisations, inclus les accidents nécessitant une hospitalisation. Les départs de l'EMS seront aussi notés et datés. Le traitement de décolonisation proposé dans cette étude est largement utilisé dans les établissements de soins aigus et il est généralement très bien toléré. Néanmoins, dans le « groupe intervention », tout motif d'interruption du traitement de décolonisation sera documentée, afin d'explorer un' éventuelle corrélation avec les produits utilisées.

La survenue d'infections étant difficile à documenter, elle ne sera suivie que dans un petit collectif d'EMS sélectionnés dans les 2 groupes EMS de taille supérieure à 60 lits pour chacune des 4 régions du Canton, afin d'obtenir 10% de la population institutionnalisée totale. Pour ces EMS, des visites trimestrielles des infirmier-ères HPCI régional-es seront effectuées. Les infections seront évaluées en utilisant les critères d'infections du Centre du Contrôle de l'Infection d'Atlanta, USA (CDC, « Center of Diseases Control and Prevention») [34].

5.5.3. Questionnaire final

Les données suivantes seront relevées le jour du dépistage final par l'infirmier-ère HPCI régional-e, avec la collaboration d'un infirmier-ère de l'établissement concerné: données démographiques du résident (nom, prénom, date de naissance, sexe), données sur le portage de MRSA (portage découvert après le dépistage initial, nombre et durée de séjour(s) hospitalier(s) dans l'année, présence de plaies (classification selon annexe 2), présence de dispositifs invasifs, antibiothérapie le jour d'enquête et dans les 30 jours précédent, diabète insulino-dépendant, status fonctionnel selon l'échelle de Katz (annexe 3).

5.6. Analyse statistique

Nous faisons l'hypothèse que l'impact de l'intervention pour le groupe témoin est une augmentation du taux de portage d'un facteur de 1.2 en un an (basée sur les observations faites lors des enquêtes précédentes). Pour le groupe intervention, une diminution initiale de 50% du portage, liée à la décolonisation, puis une tendance à la hausse assumée similaire à celle du groupe témoin (estimation conservatrice), ce qui donne un taux de portage après une année de $0.6 \times$ le taux initial. Le calcul de la puissance de l'étude a été réalisé avec l'appui de l'unité de statistique et CEPIC de l'IUMSP. Des scénarii basés sur des taux de succès de la décolonisation initiale de 70% et de 30% ont également été modélisés, ainsi que la variabilité de ce succès, tant au niveau théorique (avec des EMS de taille infinie) qu'empirique (avec des EMS de taille finie). En incluant tous les EMS du canton qui ont participé à l'étude 2007-2008, la probabilité de détecter un l'impact décrit ci-dessus (puissance) est supérieure à 70%. Si on utilise pour la modélisation une hypothèse d'impact plus faible (taux de succès de décolonisation de 30%) et un écart-type (SD) réaliste entre 0.7 et 1.1, la puissance obtenue varie entre 30% (SD=1.1) et 50% (SD=0.7). Pour un impact plus fort (taux de succès de 50%), la puissance attendue serait de 70% pour SD=1.1, et 95% pour SD=0.7. Pour un taux de succès de 70%, la puissance attendue serait dans tous les cas supérieure à 90%.

L'analyse des études précédentes suggère que l'échelle la plus appropriée (en termes de symétrie, et de prise en compte des cas extrêmes) pour décrire l'évolution du portage dans un EMS donné est le logarithme du rapport de cote (log odds ratio). L'effet du programme de dépistage sera évalué par la différence de distribution des logs (OR) entre les EMS du groupe intervention et ceux du groupe témoin. Le test de Wilcoxon sera utilisé pour cette comparaison.

6. Sélection des sujets :

6.1. Critères d'inclusions :

6.1.1. EMS

- Tous les EMS faisant partie des 4 réseaux de soins du canton (région Nord, région Ouest, région Centre, région Est y-compris Pays d'En-Haut et Chablais) (159 établissements le 17.02.2010)
- Consentement à la participation à l'étude, donné par la Direction de l'EMS

6.1.2. Résidents

- Tous les résidents des EMS inclus dans l'étude au moment de l'inclusion de l'EMS et toute nouvelle admission pendant l'année (environ 6500 résidents répartis dans les 159 EMS)
- Obtention d'un consentement éclairé, signé, donné par le résident, ou par un représentant légal ou des proches si nécessaire. Vu la prévalence très élevée de troubles cognitifs dans la population étudiée, un rappel de l'étude sera fait auprès de chaque résident lors des frottis de contrôle après décolonisation.

6.2. Critères d'exclusion :

6.2.1. EMS

- Volonté de maintenir une stratégie actuellement en vigueur pour la prise en charge des résidents porteurs de MRSA et incompatible avec l'attribution à un des groupes de l'étude.

6.2.2. Résidents

- espérance de vie inférieure à 7 jours
 - sonde urinaire et colonisation urinaire par MRSA (traitement de décolonisation topique et systémique proposé hors protocole et discuté avec le médecin traitant)
 - plaie(s) de stade 4 (cf. annexe 2), sur validation par une infirmier-ère régional-e HPCI (inclusion possible une fois la plaie guérie)
 - infection active causée par MRSA (inclusion possible une fois l'infection guérie)
 - contre-indication à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments de l'étude
 - hypersensibilité connue à un ou plus des médicaments de l'étude.
-

7. Méthodes d'investigation :

Les seules investigations subies par les résidents inclus dans l'étude sont les analyses microbiologiques servant au dépistage de MRSA. Celles-ci sont décrites ci-dessus au chiffre 5.4.1.

8. Surveillance médicale :

Une saisie prospective des événements graves (décès et hospitalisations) et des départs de l'EMS sera effectuée par l'infirmier-ère régional-e HPCI, de même que tout motif d'interruption du traitement de décolonisation chez les résidents appartenant aux EMS du « groupe intervention ». Une surveillance des infections causées par MRSA sera effectuée dans 10% de la population d'EMS, en utilisant les critères de surveillance pour les infections associées aux soins selon les CDC [34].

9. Rôle du personnel soignant

La faisabilité des mesures proposées a été discutée et acceptée par des représentants d'EMS des 2 associations faitières AVDEMS et FEDEREMS du Canton de Vaud. Les frottis de dépistage au moment de l'inclusion de l'EMS seront effectués par l'infirmier-ère HPCI régional-e en collaboration avec les infirmier-ères des EMS. Ce geste (frottis des fosses nasales antérieures, frottis des plis inguinaux, frottis d'éventuelle plaie, récolte de culture d'urine) est un acte qui fait partie de la formation de base du personnel soignant et qui, par conséquent, ne nécessite pas d'instruction particulière. Le traitement de décolonisation sera appliqué par les soignants des EMS. Une formation sera donnée dans ce but aux soignants par les infirmières HPCI régionales.

10. Médicaments et produits désinfectants utilisés:

Le traitement de décolonisation proposé dans cette étude est éprouvé dans les établissements de soins aigus et largement utilisé. En général, il est bien toléré, même chez les personnes âgées. Les effets secondaires sont très rares et généralement il s'agit d'irritations locales qui disparaissent avec l'interruption du traitement.

10.1. Chlorhexidine

Antiseptique externe connu depuis les années 60 et largement employé, de la famille des biguanides, utilisé le plus souvent sous forme de gluconate et de digluconate. Il a des effets bactériostatiques ou bactéricides selon les conditions. Il est plus actif sur les germes Gram positif que sur ceux à Gram négatif. La chlorhexidine agit par altération des protéines, notamment celles des membranes bactériennes par l'intermédiaire probablement de ses groupes biguanides.

Effets secondaires. Rare : urticaire. Très rare : eczéma, photosensibilisation, coloration brune des dents et de la langue cédant habituellement au brossage et à l'arrêt du traitement (uniquement lors d'utilisation prolongé de bain de bouche). Extrêmement rares : réactions d'hypersensibilité cutanée et respiratoire (surtout chez les patients présentant un asthme, une urticaire chronique et une hypersensibilité à l'Aspirine), choc anaphylactique, bradycardie (si ingéré).

10.2. Mupirocine

Antibiotique très peu résorbé par la peau, utilisé en application nasale. En se comportant comme un antagoniste compétitif de l'isoleucine, la mupirocine inhibe l'isoleucyl-ARN-t synthétase et la synthèse protéique bactérienne. Intervention locale anti-staphylocoques (*S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.haemolyticus*), anti-streptococciques (*S.pyogenes*, *S.pneumoniae*), et contre certaines bactéries à Gram négatif

(*Hæmophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*).

Effets secondaires. Rare : irritation nasale.

10.3. Polyvidone iodée

Antiseptique externe, libère de l'iode inorganique qui agit directement sur les protéines cytoplasmiques à l'état d'iode libre.

Effets secondaires. Irritation cutanée, hypersensibilité. En raison de la résorption transcutanée de l'iode, l'utilisation de ce produit peut exposer à des effets systémiques, favorisés par la répétition des applications et lorsque l'antiseptique est utilisé sur une grande surface, sous pansement occlusif, sur une peau lésée (notamment brûlée), une muqueuse, une peau de prématuré ou de nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches au niveau du siège) : dysthyroïdie, hypo-/hyperthyroïde (très rare) ; acidose métabolique, tachycardie, insuffisance rénale aiguë (à confirmer).

10.4. Cétylpyridinium chloride

Antiseptique externe de type ammonium quaternaire. L'activité antibactérienne a été attribuée à divers mécanismes (dénaturation plus ou moins sélective de protéines ou d'enzymes par solubilisation et dépolymérisation, responsable de l'inactivation d'enzymes respiratoires et la glycolyse, et de l'inactivation de deshydrogénases. Fixation au niveau des ribosomes avec arrêt de la synthèse protéique. Cytolyse de la membrane cellulaire avec perturbation des échanges osmotiques). L'agent tensioactif cationique bactériostatique est plus actif contre les bactéries à Gram positif que contre les bactéries à Gram négatif. Il est inactif contre les mycobactéries, et faiblement fongistatique et virucide.

Effets secondaires. Réaction allergique de contact.

10.5. Octénidine dihydrochloride

Nouvelle molécule antibactérienne à large spectre, de la famille des biguanides, avec une structure similaire à la chlorhexidine, mais avec une activité majeure contre les bactéries à gram positif et négatif.

Effets secondaires. Rare rougeur cutané.

10.6. Bacitracine 250U/g/ Neomycine sulfate (3.5 mg/g)

Antibiotique topique très peu réabsorbé. La bacitracine inhibe la synthèse de la paroi bactérienne. Elle présente une activité bactéricide sur les germes à gram positif (Staphylocoques et Streptocoques).

La néomycine exerce son effet bactéricide par inhibition et perturbation de la synthèse protéique bactérienne. La néomycine est un antibiotique efficace contre les espèces à gram négatif, telles que *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* et *Pseudomonas aeruginosa*, ainsi que contre des espèces à gram positif, telles que *C. diphtheriae* et *Staphylococcus aureus*.

Effets secondaires. Réaction allergique de contact.

11. **Evaluations des risques et enjeux éthiques :**

Pour les résidents des EMS du groupe « témoin », la prise en charge correspond à la pratique en vigueur depuis plusieurs années. Il n'y a donc pas de risque additionnel lié à l'étude.

Pour les résidents d'EMS du groupe intervention, cette dernière prévoit un traitement de décolonisation en plus de la prise en charge habituelle. Le traitement de décolonisation, pratiqué de longue date dans les

hôpitaux de soins aigus et de réadaptation, est très bien toléré, y compris par des patients très âgés. Ses risques se limitent à une intolérance locale aux substances utilisées, en général rapidement résolutive après l'interruption du traitement. Il n'y a pas de risques particuliers liés à la réalisation des frottis de dépistage.

Cette étude est réalisée en accord avec les principes d'éthiques qui figurent sur la récente version de la déclaration d'Helsinki, le "CONSORT- statement " et les recommandations suisses sur les bonnes pratiques cliniques [35-38]. Il prévoit le recueil du consentement éclairé des résidents inclus ou de leur représentant thérapeutique.

Assurance : Une police d'assurance couvrira chaque dommage à la santé dû à la participation à cette étude. Chaque dommage à la santé relié à cette étude doit être reporté immédiatement par le patient et par l'investigateur à la compagnie d'assurance.

Enregistrement du protocole de l'étude : Le protocole de l'étude sera enregistré avant l'inclusion du premier patient dans la base dédiée « ClinicalTrials.gov ».

12. **Formulaire d'information et de consentement :**

Un formulaire de consentement pour l'inclusion de l'EMS sera signé par le directeur de l'établissement (ou son représentant) après qu'il ait pris connaissance du but, des méthodes, des bénéfices potentiels et des risques de l'étude.

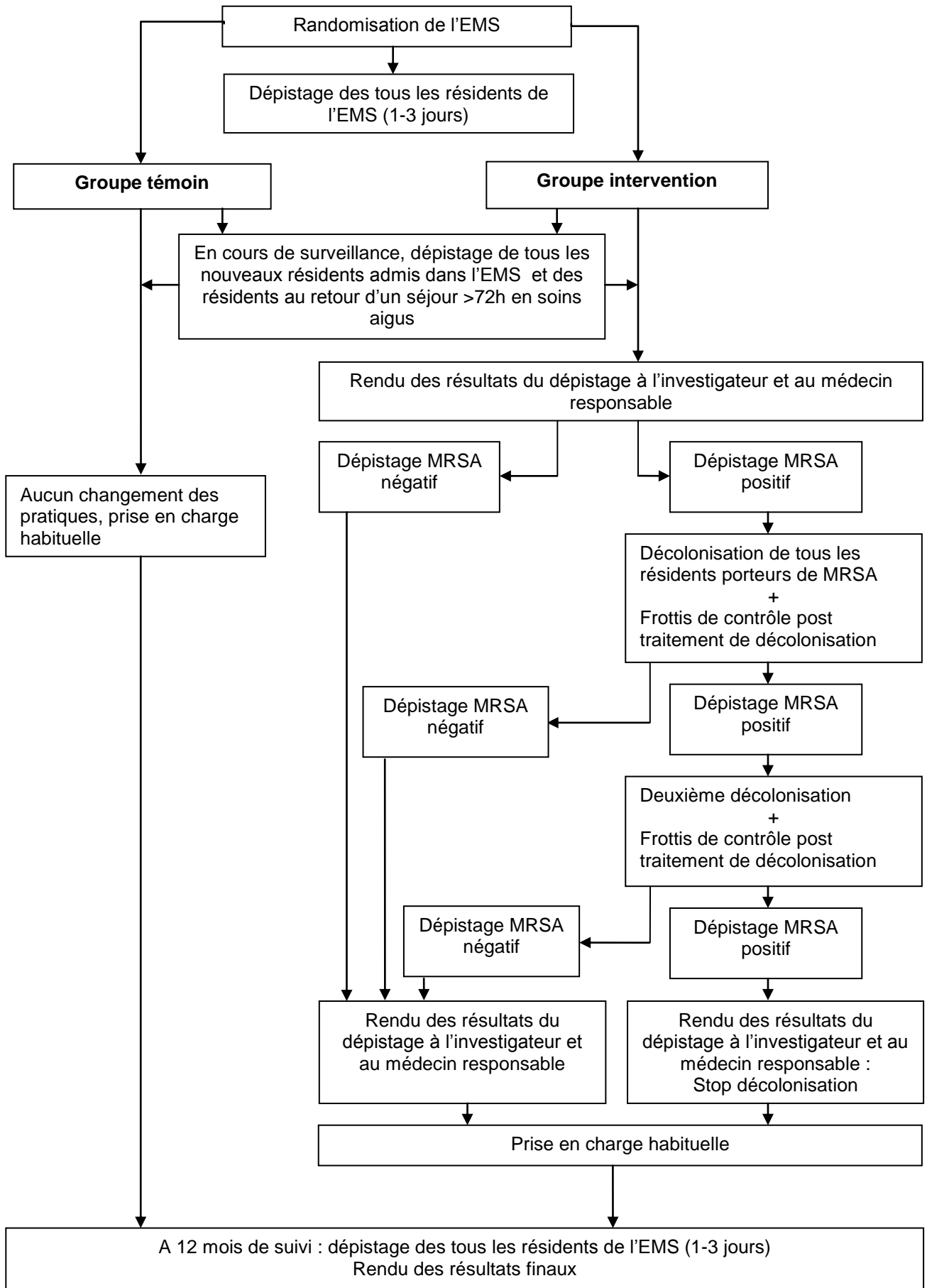
Un consentement éclairé sera signé par le résident (ou par son représentant légal), accompagné d'un formulaire d'information qui décrit, pour chaque résident inclus dans l'étude, le but, les méthodes, les bénéfices potentiels et les risques de l'étude. Il sera bien expliqué à chaque résident (ou à son représentant légal) qu'il est libre de refuser de participer à l'étude et qu'il peut interrompre sa participation à n'importe quel moment, sans avoir besoin d'en justifier la raison et sans aucune conséquence sur les soins qui lui sont prodigués ni suite pénale.

Lors des frottis de contrôle chez les résidents initialement porteurs de MRSA et chez tous les résidents en fin d'étude, un rappel de l'étude sera effectué et un consentement oral sera demandé à chaque résident avant d'effectuer les frottis de contrôle et de dépistage final, respectivement.

13. **Considérations financières :**







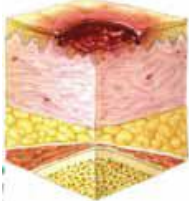



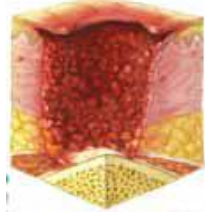
Aucune forme de rémunération n'est prévue pour les sujets participant à l'étude ni pour le personnel qui effectuera les prélèvements. Par contre un dédommagement pour chaque décolonisation effectuée est prévu pour les EMS. Les frais liés au traitement et les frottis de dépistage sont pris en charge par le projet. Le projet sera entièrement supporté par le *Service de la Santé Publique (SSP)* et la *Fondation Leenaards*. Une soumission à une expertise externe a été effectuée par la *Fondation Leenaards* avant de donner l'accord au financement.

ANNEXE 1 : Algorithme du programme



ANNEXE 2 : Classification des plaies de décubitus (escarres)

[Source : Ulcer Advisory Panel (NPUAP) – 2007]

STADE	Observation
<p>Stade 0</p>  	<ul style="list-style-type: none"> - Rougeur qui disparaît à la pression - La souffrance tissulaire est encore réversible
<p>Stade 1</p> 	<ul style="list-style-type: none"> - Rougeur ne disparaissant pas à la pression des doigts - La rougeur entraîne un remaniement tissulaire irréversible
<p>Stade 2</p> <p>Phlyctène séreuse Phlyctène hémorragique</p>   <p>Dermabrasion</p>  	<p>Phlyctène séreuse</p> <ul style="list-style-type: none"> - Décollement de l'épiderme, œdème local: liquide séreux, transparent <p>Phlyctène hémorragique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Décollement de l'épiderme, œdème local: liquide séro-sanguin <p>Dermabrasion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rupture tissulaire affectant l'épiderme et le derme superficiel
<p>Stade 3</p>  	<ul style="list-style-type: none"> - Lésion avec atteinte du plan sous-cutané - Plaie constituée souvent recouverte de nécrose et/ou de tissu fibronécrotique sans toutefois cacher la profondeur de la plaie - Peut être sous-minée ou présenter des lésions sinusoïdales
<p>Stade 4</p>  	<ul style="list-style-type: none"> - Lésion profonde avec atteinte des muscles, des tendons et de l'os - Plaie constituée recouverte de tissu fibro-nécrotique et/ou de nécrose - Peut être sous-minée ou présenter des lésions sinusoïdales

ANNEXE 3 : Echelle d'autonomie de Katz pour les activités de la vie quotidienne (AVQ) de base [39]

	<u>Score</u>
1) Se baigner : baignoire, douche ou lavabo	
1. Ne reçoit aucune assistance	1
2. Reçoit de l'assistance pour laver une partie du corps (dos ou jambes)	1
3. Reçoit de l'assistance pour laver plus qu'une partie du corps	0
2) S'habiller : prend ses habits de l'armoire et des tiroirs	
1. Prend ses habits et s'habille sans assistance	1
2. Prend ses habits et sans assistance, à l'exception des chaussures	1
3. Reçoit de l'assistance pour prendre ses habits, ou s'habiller, ou ne s'habille pas	0
3) Aller aux toilettes : va aux toilettes pour uriner ou aller à selle. Se nettoie soi-même et se rhabille	
1. Va aux toilettes, se nettoie et se rhabille sans assistance (peut utiliser une canne, un déambulateur ou une chaise roulante ; peut utiliser le vase, l'urinal ou la chaise percée seul, en les vidant le matin)	1
2. Reçoit de l'assistance pour aller aux toilettes ou pour se nettoyer après ou pour se rhabiller ou pour l'utilisation du vase, de l'urinal ou de la chaise percée	0
3. Ne peut utiliser les toilettes	0
4) Se transférer :	
1. Sort, entre dans le lit ou d'une chaise sans assistance (peut utiliser une canne ou un déambulateur)	1
2. Sort et entre dans le lit ou d'une chaise avec assistance seulement	0
3. Ne sort pas du lit (grabataire)	0
5) Continence :	
1. Contrôle urine et selles totalement de soi-même	1
2. A des « accidents » occasionnels	0
3. Nécessite une supervision pour rester propre ou nécessite un cathéter, ou est incontinent	0
6) Se nourrir :	
1. Se nourrit sans assistance	1
2. Se nourrit seul mais nécessite de l'assistance pour couper la viande ou beurrer le pain	1
3. Reçoit de l'assistance pour se nourrir ou est nourri partiellement ou complètement par sonde ou parentéral (i.v.)	0

Score total :/6

ANNEXE 4 : Liste des antibiotiques et des antifongiques (liste non exhaustive)

Substance active	Nom commercial
<u>Amikacin</u>	Amikine
Amoxicillin	Clamoxyl
Amoxicillin_clavulanique	Augmentin
Astreonam	Azactam
Azithromycin	Zithromax
Benzathine phenoxymethypenicillin phenoxymethylpenicillin	Ospen
Benzylpenicillin	Pénicillin G
Cefaclor	Ceclor
Cefazolin	Kefzol
Cefepime	Maxipime
Ceftazidime	Fortam
Ceftriaxone	Rocephine
Cefuroxime	Zinacef/Zinat
Ciprofloxacin	Ciproxine
Clarithromycin	Klacid
Clindamycin	Dalacin
Cotrimoxazole	Bactrim / Nopil
Daptomycin	Cubicin
Doxycycline	Doxyclin/vibramycine
<u>Ertapenem</u>	Invanz
Erythromycin	Erythrocline
Ethambutol	Myambutol
Flucloxacilline	Floxapen
Fusidic acid	Fucidine
Gentamicin	Garamycine/Gentamycine
Imipenem_cilastin	Tienam
Isoniazid	Rimifon
Levofloxacin	Tavanic
Linezolid	Zyvoxid
Meropenem	Meronem
Metronidazole	Flagyl
<u>Moxifloxacin</u>	Avalox
Neomycin	Néomycine
Netilmycin	Netilmycin
Norfloxacin	Noroxin
<u>Ofloxacin</u>	Tarivid
Piperacillin_Tazobactam	Tazobac/Tazocin
Quinipristin/dalfopristin	Synercid
Rifampicin /isoniacid /pyrazinamid/ ethambutol	Rifater/ Rimstar
Rifabutin	Mycobutine
Rifampin	Rimactan/Rifampicine
Teicoplanin	Targocid
Tobramycin	Obracin
Vancomycin	Vancocyne
Antifongique: Amphotericin B	Fungizone/Abelcet/Ambisome
Antifongique: Caspofungin	Candidas
Antifongique: Fluconazole	Diflucan
Antifongique: Itraconazole	Sporanox
Antifongique: Ketoconazole	Nizoral
Antifongique: Voriconazole	Vfend

Reference List

- (1) Simor AE. Containing methicillin-resistant *S aureus*. *Surveillance, control, and treatment methods*. *Postgrad Med* 2001 Oct; 110(4):43-8.
- (2) Hoefnagels-Schuermans A, Niclaes L, Buntinx F, et al. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nursing homes: a cross-sectional study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002 Sep; 23(9):546-9.
- (3) Boyce JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals and long-term care facilities: microbiology, epidemiology, and preventive measures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992 Dec; 13(12):725-37.
- (4) Coia JE, Duckworth GJ, Edwards DI, et al. Guidelines for the control and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in healthcare facilities. *J Hosp Infect* 2006 May; 63 Suppl 1:S1-44.
- (5) Hsu CC. Serial survey of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage among residents in a nursing home. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991 Jul; 12(7):416-21.
- (6) Muder RR, Brennen C, Wagener MM, et al. Methicillin-resistant staphylococcal colonization and infection in a long-term care facility. *Ann Intern Med* 1991 Jan 15; 114(2):107-12.
- (7) Rubin RJ, Harrington CA, Poon A, Dietrich K, Greene JA, Moiduddin A. The economic impact of *Staphylococcus aureus* infection in New York City hospitals. *Emerg Infect Dis* 1999 Jan; 5(1):9-17.
- (8) Strausbaugh LJ, Crossley KB, Nurse BA, Thrupp LD. Antimicrobial resistance in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996 Feb; 17(2):129-40.
- (9) Mendelson G, Yearmack Y, Granot E, Ben-Israel J, Colodner R, Raz R. *Staphylococcus aureus* carrier state among elderly residents of a long-term care facility. *J Am Med Dir Assoc* 2003 May; 4(3):125-7.
- (10) Fraise AP, Mitchell K, O'Brien SJ, Oldfield K, Wise R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in nursing homes in a major UK city: an anonymized point prevalence survey. *Epidemiol Infect* 1997 Feb; 118(1):1-5.
- (11) Terpenning MS, Bradley SF, Wan JY, Chenoweth CE, Jorgensen KA, Kauffman CA. Colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria in a long-term care facility. *J Am Geriatr Soc* 1994 Oct; 42(10):1062-9.
- (12) Bradley SF. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nursing homes. *Epidemiology, prevention and management*. *Drugs Aging* 1997 Mar; 10(3):185-98.
- (13) Cox RA, Bowie PE. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in nursing home residents: a prevalence study in Northamptonshire. *J Hosp Infect* 1999 Oct; 43(2):115-22.
- (14) Barr B, Wilcox MH, Brady A, Parnell P, Darby B, Tompkins D. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization among older residents of care homes in the United Kingdom. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007 Jul; 28(7):853-9.
- (15) Talon DR, Bertrand X. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in geriatric patients: usefulness of screening in a chronic-care setting. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001 Aug; 22(8):505-9.
- (16) Manzur A, Gavalda L, Ruiz de GE, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and factors associated with colonization among residents in community long-term-care facilities in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2008 Sep; 14(9):867-72.
- (17) von BH, Schmidt C, Svoboda D, Bock-Hensley O, Wendt C. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in residents of German nursing homes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002 Sep; 23(9):511-5.

- (18) Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control* 2007 Dec; 35(10 Suppl 2):S65-164.
- (19) Hughes CM, Smith MB, Tunney MM. Infection control strategies for preventing the transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in nursing homes for older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD006354.
- (20) Minary-Dohen P, Bailly P, Bertrand X, Talon D. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in rehabilitation and chronic-care-facilities: what is the best strategy? *BMC Geriatr* 2003 Dec 12; 3:5.
- (21) Manzur A, Gudiol F. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in long-term-care facilities. *Clin Microbiol Infect* 2009 Dec; 15 Suppl 7:26-30.
- (22) Kreman T, Hu J, Pottinger J, Herwaldt LA. Survey of long-term-care facilities in Iowa for policies and practices regarding residents with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005 Oct; 26(10):811-5.
- (23) Mody L, Langa KM, Saint S, Bradley SF. Preventing infections in nursing homes: a survey of infection control practices in southeast Michigan. *Am J Infect Control* 2005 Oct; 33(8):489-92.
- (24) Health Council of the Netherlands. MRSA policy in the Netherlands. 2006.
- (25) Provincial Infectious Diseases Advisory Committee (PIDAC). Best Practices For Infection Prevention and Control of Resistant *Staphylococcus aureus* and Enterococci. 2007.
- (26) Maryland Department of Health and Mental Hygiene. Guideline for Control of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) In Long Term Care Facilities. 2001.
- (27) Smith PW, Bennett G, Bradley S, et al. SHEA/APIC guideline: infection prevention and control in the long-term care facility, July 2008. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008 Sep; 29(9):785-814.
- (28) Guidelines for the prevention and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in long-term care facilities. Sioux Falls Task Force on Antimicrobial Resistance. *S D J Med* 1999 Jul; 52(7):235-40.
- (29) Hanset M. [New action plan against *Staphylococcus aureus* methicilline resistant (MRSA) in nursing homes]. *Rev Med Brux* 2005 Sep; 26(4):S275-S278.
- (30) Recommandations pour la prise en charge de MRSA dans les EMS genevois: les Précautions Standard. 2002.
- (31) Troillet N, Eisenring MC, Praz G. Prévalence du portage de MRSA dans les établissements valaisans de long séjour en 1996 - 1997. *Swiss-Noso* 2005; 12(3).
- (32) Girard M, Hugonnet S, Liassine N. Prévalence et facteurs de risque de colonisation par *Staphylococcus aureus résistant à la méticilline* (MRSA) dans des résidences pour personnes âgées à Genève . *Swiss-Noso* 2005; 12(3).
- (33) Bally F, Eisenring MC. MRSA.Efficacité de la décontamination. Journée Romande d'hygiène hospitalière, Yverdon. 2005.
- (34) Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008 Jun; 36(5):309-32.
- (35) Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001 Apr 17; 134(8):663-94.
- (36) World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2008.

- (37) Bundesbehörden der Schweizerischen Eidgenossenschaft. Verordnung über klinische Versuche mit Heilmitteln (VKlin). 2001.
- (38) Häusler JMC. Introduction aux bonnes pratiques cliniques (Good Clinical Practice). Forum Med Suisse 2009; 9(24):431-5.
- (39) Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. J Am Geriatr Soc 1983 Dec; 31(12):721-7.