

Formul R info

Geneesmiddelenbrief

Editeur: vzw Farmaka asbl
Année 18 • n° 3 • septembre 2011

Bureau de dépôt Gent X
P 408505
paraît 4 x par an (février, mai, septembre, novembre)

Infections en MRS

Introduction

En avril 2009, une enquête a étudié la prévalence ponctuelle des prescriptions de médicaments antimicrobiens (antibiotiques, antimycotiques et tuberculostatiques systémiques + mupirocine intranasale) en MRS en Europe¹. On a demandé aux MRS de répertorier la consommation d'antimicrobiens au cours d'un seul jour, en mentionnant le prescripteur et l'indication. L'enquête a concerné en Belgique 116 MRS, soit 12.085 résidents. La prévalence moyenne d'utilisation était de 5,9% (IC à 95% de 5,5 à 6,3%), mais avec des écarts de 0 à 16,3% dans les différents établissements. Des chiffres similaires sont rapportés pour d'autres pays européens: moyenne de 6,5% en avril, de 5,0% en novembre. Il faut souligner, pour la Belgique, l'emploi de quinolones dans 20%, d'amoxiclavulanate dans 19%, de fosfomycine dans 7% et de tétracyclines dans 3% des cas. Le motif le plus fréquent de prescription était une infection des voies urinaires; pour cette indication, dans 42% des cas le traitement était prophylactique (par nitrofuranne ou fosfomycine). Pour les antibiotiques prescrits comme traitement empirique (traitement d'une infection sur base d'un pari bactérien), le plus fréquemment pour des infections respiratoires, l'amoxiclavulanate est le plus utilisé, puis vient l'amoxicilline suivie de près par la moxifloxacine et la ciprofloxacine. En prophylaxie (surtout urinaire), nifurtoïinol et nitrofurantoïne sont les premiers médicaments prescrits, suivis par la fosfomycine. A noter la présence de guides de pratique locaux codifiés pour le bon usage des antibiotiques dans 56% des MRS concernées seulement.

En mai-septembre 2010, une deuxième enquête a concerné 107 MRS belges (12.727 résidents)². Elle

montrait une prévalence moyenne de recours à des médicaments antimicrobiens de 4,7% avec des écarts de 0 à 15,7% dans les différents établissements. Les pénicillines* représentent 28% des prescriptions, les quinolones 20%, la fosfomycine 6% et les tétracyclines 2,3% de celles-ci. Le motif le plus fréquent de prescription était aussi une infection des voies urinaires; dans 55% des cas le traitement était prophylactique (par nitrofuranne ou fosfomycine). A souligner dans cette étude, une prévalence moyenne d'infections liées aux soins (infection acquise en MRS) de 3,12% (écarts de 0 à 11,9%).

D'autres enquêtes dans les pays voisins rapportent des chiffres similaires quant à la fréquence des infections, sans toutefois préciser s'il y a prise ou non d'un antimicrobien. En France (en 2006-2007) une recherche a été effectuée par l'Observatoire du Risque Infectieux en Gériatrie (ORIG) concernant les infections en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD)³. Pour un total de 44.870 personnes âgées dans 577 EHPAD, le taux de prévalence global, tous sites infectieux confondus, a été estimé à 11,2 pour 100 résidents (IC 95%: 10,9-11,5).

Aux Pays-Bas, une enquête dans les années 2007 à 2009⁴ montre, selon les années, une prévalence respectivement de 6,7%, 7,6% et 7,6% d'infections (circulatoires, des voies respiratoires inférieures, des voies urinaires, conjonctivite bactérienne, gastro-entérite) chez des résidents de maisons de soins d'un âge moyen de 81 ans mais avec de fortes variations suivant les institutions (de 0 à 34%), la prévalence étant plus

forte dans les services de revalidation et les infections urinaires étant les plus fréquentes.

Le traitement de ces infections entraîne très souvent la prescription d'antimicrobiens sur choix probabiliste (traitement empirique). Cette utilisation (peut-être trop fréquente mais souvent inadéquate) d'antibiotiques dans les MR et MRS peut favoriser, comme dans tout contexte, l'émergence de souches microbiennes résistantes, mais plus particulièrement aussi, dans ce milieu, l'émergence d'infection à staphylocoque résistant à la méthicilline associé aux soins de santé (healthcare-associated MRSA; HA-MRSA ou HCA-MRSA) ou à *Clostridium difficile*, voire de bactéries multi-résistantes (Extended-spectrum beta-lactamase - ESBL).

Une politique de bonne gestion des antibiotiques et autres antimicrobiens dans les MRS apparaît de plus en plus comme une nécessité.

Ce FormulR/info abordera ce problème, exemples à l'appui. Elle a aussi comme objectif de remettre nos connaissances à jour de façon plus large dans le domaine d'une bonne gestion des problèmes d'infections en MR et MRS, au point de vue prévention comme au point de vue traitement.

* pénicillines = classe ATC J01C c.-à-d. pénicilline «simple» (phénoxy méthylpénicilline, benzathine benzylpénicilline p ex), amoxicilline et apparentées, pénicillines résistantes aux bêta-lactamases et associations pénicilline + inhibiteur des bêta-lactamases (acide clavulanique).

1. Gestion d'une antibiothérapie rationnelle chez les personnes âgées

Tout traitement antibiotique risque de favoriser l'émergence de souches microbiennes résistantes, qu'elles soient commensales ou pathogènes. Cette résistance microbienne peut être transmise d'une bactérie à l'autre, voire même d'un individu à l'autre. Le traitement de bactéries (multi)résistantes peut s'avérer tellement difficile qu'il faille avoir recours à des antibiotiques plus complexes à utiliser et/ou produisant plus d'effets indésirables.

Une utilisation rationnelle de l'antibiothérapie est donc recommandée depuis plusieurs années, en Belgique comme ailleurs. Les infections les plus courantes en médecine ambulatoire guérissent en forte majorité spontanément. Les antibiotiques ne sont donc nécessaires que pour lutter contre des bactéries très virulentes ou dans des circonstances bien spécifiques avec altérations (ou insuffisance) des mécanismes de défense (immunosuppression, nourrissons, personnes âgées avec défenses altérées) ou lors de complications des infections bactériennes.

C'est dans ce cadre que la BAPCOC a édité un guide des traitements anti-infectieux⁵. Ce guide reprend des considérations générales sur une bonne utilisation des antibiotiques:

- dosage correct (suffisamment élevé)
- durée adéquate la plus brève possible
- respect de l'intervalle des doses
- éviter le plus possible les antibiothérapies répétées chez un même individu (particulièrement avec des molécules différentes)
- limiter le nombre d'antibiothérapies (particulièrement avec des molécules différentes) au sein d'une même communauté ou d'une population importante

Il décrit les choix recommandés pour une antibiothérapie en première ligne de soins. Ces recommandations sont reprises et, si nécessaire, précisées pour les personnes âgées, dans le Chapitre «Infections» du formulaire MRS auquel nous renvoyons le lecteur.

Nous insistons dans cette lettre sur certains aspects particuliers d'une antibiothérapie chez les personnes âgées: l'utilisation des quinolones et de la fosfomycine. Nous rappelons aussi des données importantes concernant l'amoxiclavulanate qui reste l'antibiotique le plus fréquemment prescrit en ambulatoire en Belgique (31% des DDD des antibactériens systémiques pour 25% pour l'amoxicilline en 2010 délivrés par les officines ouvertes – données Pharmanet).

Les infections les plus courantes en médecine ambulatoire guérissent en forte majorité spontanément. Les antibiotiques ne sont donc nécessaires que pour lutter contre des bactéries très virulentes ou dans des circonstances bien spécifiques.

1.1. Les quinolones

Les quinolones (fluoroquinolones actuellement) sont des antibiotiques à large spectre dont l'utilisation fréquente peut poser différents problèmes.

Une souche de *Clostridium difficile* libérant 15 à 20 fois plus de toxines A et B que les autres souches, associée à une pathologie plus sévère et à une mortalité d'au moins 7% a été isolée en Amérique du Nord et en Europe. Cette souche est très résistante aux fluoroquinolones et son émergence a sans doute été favorisée par l'utilisation large des quinolones dans les institutions de soins et hors hôpital⁶. Plusieurs observations ont montré que les quinolones favorisent la colonisation par MRSA⁷.

Les quinolones ne sont jamais un traitement de première intention sauf dans les prostatites ou orchio-épididymites, ou dans les entérites justifiant un traitement

antibiotique. En cas de pneumonie acquise en communauté et de traitement en dehors de l'hôpital, il n'y a pas de preuve d'un intérêt plus grand des quinolones versus autres antibiotiques^{8,9}.

Les quinolones peuvent provoquer des effets indésirables neuropsychiatriques: psychose, délire, état confusionnel, hallucinations, convulsions, plus fréquemment chez les personnes âgées. Elles peuvent également provoquer des tendinites et même des ruptures tendineuses, particulièrement chez les personnes âgées. De plus, elles sont associées à un risque cardiaque plus important que d'autres classes d'antibiotiques (allongement de l'espace QT). Pour la moxifloxacine, la pharmacovigilance a signalé la survenue de syndrome de Lyell et d'atteintes hépatiques mortelles¹⁰.

Les quinolones ne sont que très rarement un traitement de première intention. Elles peuvent provoquer des effets indésirables parfois sévères, particulièrement chez les personnes âgées.

1.2. La fosfomycine

La fosfomycine est un antibiotique réservé au traitement des infections urinaires. Elle est régulièrement prescrite chez les personnes âgées. Suivant les données Pharmanet, environ 72.000 personnes âgées de 65 à 74 ans ont reçu ce médicament en 2009, 54.000 âgées de 75 à 79 ans et 146.000 âgées de plus de 80 ans, soit un total de 272.000 personnes, chiffre supérieur aux 233.000 personnes âgées de 13 à 64 ans ayant reçu ce médicament. Étonnamment, comme indiqué dans l'introduction de cette lettre, cet antibiotique est également prescrit en MRS en prévention des infections urinaires^{1,2}. Mais, l'efficacité et la sécurité de la fosfomycine, ont-elles été précisément étudiées chez les personnes âgées?

La fosfomycine a été évaluée pour une population âgée dans une ancienne petite étude de mauvaise qualité¹¹ dans laquelle son efficacité s'est montrée équivalente à celle de la norfloxacine dans une population de 45 femmes et 15 hommes âgés en moyenne de 68 ans.

Dans une autre RCT¹² en protocole ouvert incluant 386 femmes 16 à 75 ans avec 1 sous-groupe de femmes > 58 ans, la fosfomycine n'est pas plus efficace que l'acide pipémidique (pas disponible en Belgique) 2 x 400 mg pendant 5 jours. Une méta-analyse récente¹³ n'a pas isolé d'autre étude de qualité correcte effectuée dans une population spécifiquement âgée.

La fosfomycine ne peut donc constituer un premier choix pour le traitement d'une infection urinaire basse chez une personne âgée et il n'existe aucune indication pour sa prescription dans une bactériurie asymptomatique chez la personne âgée.

Note à propos des infections urinaires chez des personnes âgées institutionnalisées

Plusieurs consensus d'experts ont proposé des critères d'infection urinaire plus spécifiques aux résidents en institutions de soins de longue durée. Les plus utilisés sont les critères de McGeer¹⁴. Selon ce consensus un diagnostic d'infection urinaire peut être posé, en absence de cathéter urinaire, en cas de présence d'au moins 3 critères parmi les 5 suivants:

- fièvre (>38°) ou frissons
- aggravation ou apparition récente de mictalgie, de pollakiurie ou de devoir uriner en urgence
- aggravation ou apparition récente d'une douleur ou sensibilité au niveau du flanc ou de la région sus-pubienne
- modification de l'aspect des urines (couleur (sang?), odeur (nauséabondes), consistance (trouble, sédiments)) [NDLR: à l'émission]
- détérioration de l'état mental ou fonctionnel (p.ex. aggravation ou apparition récente d'incontinence).

En prenant comme définition d'une infection urinaire la présence d'une bactériurie >100.000CFU à la culture et une pyurie (> 10 G.Bl/champ à l'analyse d'urine), des auteurs ont estimé que les critères de ces différents consensus d'experts (McGeer, Loeb, Loeb corrigé) avaient des sensibilités, spécificités et valeurs prédictives variables¹⁵. Pour les critères de McGeer par exemple, la sensibilité est de 30%, la spécificité de 82%, la valeur prédictive positive de 57% et la valeur prédictive négative de 61%. Nous calculons une Force Probante (sensibilité/(1 - spécificité) de 1,6 et une Force Excluante (spécificité/(1 - sensibilité) de 1,17 donc toutes les deux très faibles pour confirmer et pour exclure un diagnostic d'infection urinaire.

Plusieurs des mêmes précédents auteurs¹⁵ montrent dans une étude de cohorte de résidents de MRS¹⁶ que la dysurie, la modification des urines et la modification de l'état mental sont significativement associées à une infection urinaire telle que définie plus haut. Cette étude montre aussi qu'en cas de tige négative pour les nitrites et les globules blancs, aucun cas de bactériurie significative + pyurie significative n'était identifié. Ce test reste donc, dans cette population, un bon test d'exclusion (Force Excluante de 27) mais un mauvais test de confirmation (Force Probante de 1,36).

Le plus important problème de tous ces tests réside dans le fait qu'ils n'établissent pas une distinction franche entre infection urinaire symptomatique à traiter et une bactériurie asymptomatique à ne pas traiter.

Une bactériurie asymptomatique chez les personnes âgées est fréquente¹⁷: 15% environ chez les non institutionnalisés (19% des femmes, 6% des hommes) et, pour les personnes institutionnalisées, 25 à 50% chez les femmes, 15 à 30% chez les hommes.

Le dépistage d'une bactériurie asymptomatique (et son

traitement) n'est pas recommandé chez les personnes âgées dans la communauté (Niveau de Recommandation A2) ni institutionnalisées (A1) ni en cas de cathéter à demeure (A1)¹⁸.

Chez les personnes âgées, si des plaintes sont présentes (aggravation ou apparition récente d'une mictalgie, de pollakiurie ou de devoir uriner en urgence), un test à la tige négative pour les nitrites et les globules blancs sur urines fraîches permet d'exclure une infection. Seule une culture d'urines et la présence de globules blancs dans le sédiment urinaire confirment la présence d'une infection urinaire. Un traitement est alors à envisager.

La fosfomycine ne peut constituer un premier choix pour le traitement d'une infection urinaire basse chez une personne âgée et il n'existe aucune indication pour sa prescription dans une bactériurie asymptomatique chez la personne âgée; une bactériurie asymptomatique ne doit pas être dépistée (ni traitée).

1.3. Amoxi-clavulanate et amoxicilline

Dans le cadre de la prévention de la résistance bactérienne, il faut veiller à prescrire l'antibiotique possédant le spectre le plus étroit possible, suivant la probabilité de l'étiologie bactérienne.

La gravité potentielle des infections à pneumocoques doit être soulignée par rapport à la sévérité moindre des infections fréquentes avec d'autres bactéries courantes en première ligne de soins. Le pneumocoque représente l'agent bactérien responsable du plus grand nombre d'infections respiratoires bactériennes extra-hospitalières. Malgré l'évolution favorable de la majorité de ces infections, le pneumocoque peut parfois entraîner des infections invasives telles que septicémie, pneumonie, méningite. En cas d'indication d'antibiothérapie pour une infection respiratoire, celle-ci visera donc en premier lieu le pneumocoque.

La majorité des pneumocoques sont toujours très sensibles à la pénicilline. Le pourcentage de pneumocoques (de toute origine) isolés en Belgique et analysés par le laboratoire de référence national, présentant une sensibilité diminuée à la pénicilline (résistance intermédiaire et complète) a baissé de 15,1% en 2002 à 9,7% en 2010 (pour 7,4% en 2009, donc en ré-augmentation récente). Par ailleurs, le nombre de souches complètement résistantes a diminué de 0,6% en 2002 à 0,1% en 2010. La distribution des types capsulaires de pneumocoques s'est également modifiée: type 1 plus fréquent dans le sang et la plèvre, mais type 19 de loin le plus fréquent dans la méningite et l'OMA. La résistance des différents types de pneumocoques aux antibiotiques est également différente (type 19 e.a. plus fréquemment résistant).

La résistance du pneumocoque à la pénicilline est due à la modification de la cible de l'antibiotique, à savoir les Penicillin-Binding Proteins (PBP), et non à la production de bêtalactamase. Il est donc inutile d'ajouter de l'acide clavulanique pour surmonter cette résistance du pneumocoque. En cas de résistance intermédiaire à la pénicilline, il convient d'augmenter la dose de l'antibiotique bêta-lactame. En cas de résistance complète, certaines quinolones, à savoir la moxifloxacine et (dans une moindre mesure) la lévofloxacine, restent encore actives. Pour éviter l'apparition de résistances, il est capital de réserver l'utilisation des quinolones aux cas le nécessitant vraiment (allergie IgE médiée à la pénicilline, résistance totale du pneumocoque aux pénicillines). D'autres motifs de réserver les quinolones à certains cas précis sont exposés ci-dessus.

Dans le cadre d'une politique de prescription antibiotique raisonnée, l'amoxicilline (à dose suffisamment élevée) représente l'antibiotique de choix en cas d'infections respiratoires, puisqu'elle est efficace dans plus de 99% des infections à pneumocoques. Pour les exacerbations aiguës de BPCO (non sévères), l'attitude recommandée est souvent la même (guide BAPCOC) mais chez ces patients plus souvent soumis à une pression antibiotique et/ou hospitalisés, un passage à l'amoxiclavulanate en cas de non amélioration sous amoxicilline seule dans les 48 heures est recommandé, par crainte de présence de germes autres que le pneumocoque et résistant à l'amoxicilline simple.

Note sur les infections respiratoires basses chez les personnes âgées institutionnalisées

Il faut moduler le choix amoxicilline versus amoxiclavulanate chez les personnes âgées institutionnalisées. Les infections des voies respiratoires inférieures, et notamment les pneumonies acquises en MRS (NHAP- Nursing home-acquired pneumonia) présentent des caractéristiques particulières¹⁹. Si, comme pour tout patient, la prise d'un antibiotique dans les mois précédents accroît (fortement) le risque de résistance, les limites fonctionnelles (score de dépendance ADL ou échelle de Katz) sont également un facteur identifié de risque de résistance. Des experts belges²⁰ proposent donc d'initier un traitement de NHAP par de l'amoxiclavulanate plutôt qu'avec de l'amoxicilline chez les résidents avec un score de Katz > 16,5.

L'amoxicilline reste l'antibiotique de premier choix pour toute infection pouvant être à pneumocoques. Pour des infections respiratoires basses chez des résidents avec un score de Katz > 16,5, par consensus, l'amoxiclavulanate peut être considéré comme un premier choix.

1.4. Bonne gestion des antibiotiques en MR(S)

Les exemples ci-dessus et les notes qui suivent concernant les infections à *Clostridium difficile* et MRSA illustrent l'importance capitale d'une bonne gestion de la politique d'utilisation des antibiotiques à l'intérieur d'une MR(S).

Certains auteurs parlent de «antimicrobial stewardship» pour un usage judicieux des antibiotiques en MR(S)²¹. Pour l'introduction et le respect d'une politique d'antibiothérapie concertée et prudente, le médecin coordinateur et conseiller peut jouer ici un rôle essentiel, de préférence en coordination avec des responsables locaux de la bonne gestion des antibiotiques dans les hôpitaux (Groupes de gestion d'antibiothérapie (GGA) à l'initiative de la BAPCOC²² et/ou infectiologues locaux.

Rappelons que l'enquête de l'ESAC en 2009¹ montrait l'existence de guides de pratique locaux codifiés pour le bon usage des antibiotiques dans 56% des MRS participant à la recherche seulement.

Une politique locale plus générale (hôpital, MR(S), ambulatoire) de bonne utilisation des antibiotiques, en fonction des données épidémiologiques locales et/ou régionales serait un pas supplémentaire utile.

Une bonne gestion des antibiotiques en MR(S) est d'importance capitale. Le médecin coordinateur et conseiller peut jouer un rôle essentiel pour l'introduction et le respect d'une politique d'antibiothérapie concertée et prudente.

2. MRSA

Dans les maisons de repos et de soins belges, des prévalences de portage de staphylocoques dorés résistants à la méthiciline (MRSA) de 3,8%²³ ou de 4,9%²⁴ ont été observées en 2000 et 2001. Une étude réalisée en 2006 à l'initiative de la plate-forme fédérale pour l'hygiène hospitalière (BAPCOC) a observé dans 60 Maisons de Repos et de Soins, que le taux de porteurs de MRSA est passé à 19%⁵.

Le MRSA est résistant à tous les antibiotiques bêta-lactames, pénicillines comme céphalosporines. Le HA-MRSA est, en outre, souvent résistant aux autres classes d'antibiotiques, par exemple aux quinolones⁵.

Pour la prévention de la transmission du HA-MRSA dans les MRS, le guide de la BAPCOC⁵ renvoie aux recommandations formulées par un consensus d'experts belges⁸³: Mesures préventives de la transmission du *Staphylococcus aureus* résistant à la méthiciline (MRSA) dans les Maisons de Repos et de Soins.

Ce consensus décrit quatre points principaux pour l'ensemble des mesures préventives de la transmission de MRSA dans les MRS:

- introduction d'une politique d'antibiothérapie concertée et prudente;
- mise en œuvre de précautions d'hygiène générales (entre autres désinfection des mains à l'aide d'une solution hydro-alcoolique);
- précautions de barrières lors des soins en cas de colonisation ou d'infection avec un MRSA; et
- dépistage des porteurs de MRSA parmi les patients à risque et dans le cadre d'une épidémie et d'une décolonisation des porteurs de MRSA (avec un niveau de recommandation (beaucoup) plus faible des experts pour ce dépistage).

Le dépistage (prélèvement au niveau des narines, de la gorge et du périnée, ainsi qu'au niveau de toutes les plaies et stomies éventuelles) n'est indiqué qu'en cas de (ré)admission d'un résident présentant un risque accru de colonisation ou si une épidémie se déclare (deux nouveaux cas de colonisation ou d'infection détectés à la suite d'un cas index en l'espace d'un mois au sein d'une même unité fonctionnelle). Par résident présentant un risque accru de colonisation, il faut entendre: 1) une personne ayant été hospitalisée dans les 6 mois précédents; ou 2) une personne répondant à au moins 3 critères parmi les suivants: antibiothérapie dans le mois précédent; sonde urinaire en place, présence d'une plaie, d'une stomie ou d'un cathéter; mobilité limitée; anamnèse de colonisation ou d'infection par MRSA.

Schéma pour une décolonisation:

- toilette quotidienne complète du résident, durant 5 jours, avec un savon à base de polyvidone-iodée ou de chlorhexidine, et lavage des cheveux avec le même produit à deux reprises sur la même période.
- application dans les narines, durant 5 jours, 3 fois par jour, d'une pommade nasale à base de mupirocine, traitement dont l'efficacité est montrée à l'hôpital^{25,26}.

Ces mesures rappellent le caractère indispensable d'une politique de prescription rationnelle des antibiotiques dans l'établissement pour éviter l'extension des résistances bactériennes.

D'autres recommandations internationales récentes vont dans le même sens²⁷.

Une politique d'antibiothérapie concertée et prudente dans la MRS est un des éléments importants de la lutte contre le MRSA.

3. Gastro-entérites en MR(S)

Dans la population générale, une antibiothérapie peut, selon des preuves de faible niveau, apporter un bénéfice sur la durée de la diarrhée, la fièvre et/ou la fréquence de la diarrhée chez certains adultes présentant une diarrhée peu ou modérément sévère²⁸. Les effets

indésirables possibles et le risque de résistance microbienne acquise semblent faire le contrepoint à ces bénéfices. Le traitement doit être axé en premier lieu sur la prévention et la prise en charge de la déshydratation. Chez les patients avec tableau septique, dégradation sévère de l'état général et diarrhée sanguinolente, une hospitalisation est toutefois indiquée pour un traitement antibiotique intraveineux⁵. En cas de syndrome dysentérique (diarrhée compliquée de fièvre et/ou de sang dans les selles et/ou d'atteinte importante de l'état général)⁵ et en cas de salmonellose documentée chez les patients à risque (personnes >50 ans, immunocompromises, avec valvulopathie ou porteuses d'implants)²⁹⁻³¹, une antibiothérapie est recommandée, avec une quinolone (ciprofloxacine) pendant 3 à 5 jours.

L'efficacité des antiseptiques intestinaux comme la nifuroxazide (plus disponible comme spécialité en Belgique) n'est pas prouvée.

Pour les personnes âgées, particulièrement celles qui sont institutionnalisées, certaines informations complémentaires sont utiles concernant les norovirus et le *Clostridium difficile*.

3.1. Norovirus

Le premier norovirus a été identifié en 1968 à Norwalk, dans l'Ohio (USA) lors d'une épidémie de gastro-entérite. Cinq groupes de norovirus sont actuellement identifiés, 2 chez les animaux (murin ou bovin), 2 à la fois chez l'homme et chez certains animaux (porcin ou canin) et 1 chez l'homme uniquement (avec 8 génotypes identifiés à ce jour). Après une incubation de 12 à 24 heures, l'infection provoque diarrhée non sanglante, vomissements, nausées, crampes abdominales. Une fièvre peu élevée et des douleurs diffuses peuvent être présentes, donnant un tableau de «grippe intestinale» qui n'a rien à voir avec une infection par un virus influenza. Certaines personnes peuvent se plaindre uniquement de vomissements ou de diarrhée. Une «infection» (identification du norovirus dans les selles) asymptomatique est également décrite.

La guérison spontanée est la règle dans les 3 jours, mais elle peut durer de 4 à 6 jours, particulièrement chez les jeunes enfants, les personnes âgées ou hospitalisées. Des décès liés à une infection à norovirus ont été décrits chez des personnes âgées et dans le contexte d'épidémie dans des institutions de soins de longue durée.

La transmission du virus peut se faire par de la nourriture ou via des boissons contaminées, un contact de personne à personne ou par aérosolisation³³. Le virus est décrit comme extrêmement contagieux et une immunité durable n'a pas été observée.

Le virus peut être identifié dans les selles: 100 milliards de copies virales par gramme de selles aux jours 2 à

5, mais aussi encore 4 semaines après l'infection. Il a également été identifié dans les vomissements. Des doutes subsistent cependant sur l'identification du virus réellement infectant³².

Les norovirus sont considérés comme la cause la plus fréquente des gastro-entérites non bactériennes, étant responsables d'environ 50% des épidémies de gastro-entérite^{33,34}. Ces épidémies peuvent survenir à tout moment de l'année mais sont plus fréquentes en hiver. Elles sont plus fréquentes aussi dans des institutions telles que les homes, hôpitaux et écoles.

Des recommandations viennent d'être formulées par les Centers for Disease Control étatsuniens³⁵ qui conseillent également de faire des prélèvements de selles pour identifier ce virus dans tous les cas d'épidémie de gastro-entérite. Les recommandations sont:

- nécessité d'une hygiène des mains (lavage avec du savon, rinçage pendant au moins 20 secondes à l'eau courante, ensuite désinfection éventuelle avec de l'alcool)
- mise à l'écart des personnes contaminées (jusqu'à 24-48h après la résolution des symptômes) et du personnel contaminant possible (jusqu'à 48-72h après la résolution des symptômes)
- hygiène alimentaire particulièrement des aliments pré-préparés
- nettoyage et désinfection des équipements et surfaces.

3.2. Clostridium difficile

Le *Clostridium difficile* est un bacille Gram positif anaérobie sporogène. Seules les souches toxigènes sont considérées comme pathogènes. Les souches pathogènes de *Clostridium difficile* produisent deux toxines, A et B. Une troisième toxine (toxine binaire) est produite par certaines souches plus virulentes, tel le ribotype 027³⁶ qui libère 15 à 20 fois plus de toxines A et B que les autres souches⁶. En 2004, des publications canadiennes signalaient une augmentation de près de cinq fois de l'incidence des diarrhées à *Clostridium difficile* en milieu hospitalier. La gravité des cas s'est également sérieusement élevée et des chiffres indiquent que la mortalité est passée de 4% à 13% en moyenne avec des pics à 30% chez les patients les plus âgés. Durant l'été 2005, la souche fort virulente de *C. difficile* (027), semblable à celle trouvée au Canada, a été isolée lors d'épidémies en Grande-Bretagne et aux Pays-Bas. Elle a été identifiée aussi dans plusieurs hôpitaux belges. Cette souche 027 est toujours présente dans les échantillons prélevés dans les hôpitaux belges³⁷.

La prévalence de portage asymptomatique de *Clostridium difficile* dans les établissements de soins chroniques varie entre 5 et 30%. Une recherche de *Clostridium difficile* en dehors d'un épisode de diarrhée

liquide n'a pas d'intérêt. La prévalence de l'infection à *Clostridium difficile* en MRS varierait entre 2,1 à 8,1% mais des chiffres spécifiques pour la Belgique ne sont actuellement pas disponibles.

La diarrhée associée au *Clostridium difficile* (CDAD) est habituellement une diarrhée aqueuse. Les selles ont une odeur fétide caractéristique, reconnaissable par le personnel qui a déjà eu l'occasion de rencontrer cette pathologie. Du mucus et du sang occulte peuvent être présents, la diarrhée sanglante est rare. La diarrhée peut être associée à des douleurs abdominales, de la fièvre et un iléus paralytique. Une hyperleucocytose est présente chez près de la moitié des patients. Elle peut même précéder l'apparition de la diarrhée; elle est associée à un pronostic défavorable si elle est supérieure à 20.000 éléments/mm³. Les atteintes sévères peuvent se compliquer de déshydratation, de troubles électrolytiques et, en cas de pancolite, de mégacôlon toxique avec parfois perforation colique.

Typiquement, la diarrhée débute pendant la prise d'antibiotiques ou rapidement après l'arrêt de ceux-ci. Des délais d'apparition plus longs de la diarrhée (jusqu'à 6 semaines) après arrêt des antibiotiques sont décrits de plus en plus fréquemment³⁸.

Les mesures préventives sont très importantes. L'antibiothérapie étant le facteur de risque principal, la première étape de prévention consistera en une politique antibiotique rationnelle. Les céphalosporines, les pénicillines, la clindamycine et les fluoroquinolones sont le plus souvent associées au risque le plus élevé. La souche 027 de *Clostridium difficile* associée à une pathologie plus sévère et à une mortalité d'au moins 7% est très résistante aux fluoroquinolones et son émergence a sans doute été favorisée par l'utilisation large des quinolones dans les institutions de soins et hors hôpital⁶. Plusieurs observations ont montré que les quinolones favorisent aussi la colonisation par MRSA⁷.

Rappelons qu'une étude de cohorte rétrospective a évalué le lien entre la prise d'inhibiteur de la pompe à protons et la survenue d'infections récidivantes par le *Clostridium difficile* (IRCD). Les IRCD étaient plus fréquentes sous IPP (25,2% versus 18,5%; p = 0,006). Le risque était le plus élevé chez les plus personnes âgées de 80 ans et chez les personnes sous antibiothérapie (pour une autre indication que l'infection à *C. difficile*)³⁹.

Hors bonne gestion des antibiotiques, une politique rigoureuse d'hygiène a toute son importance. Des recommandations belges peuvent être consultées en ligne⁴⁰. Sont particulièrement rappelés:

- la désinfection des mains avec une solution hydro-alcoolique par chaque soignant, avant et après chaque contact avec le patient/résident.

- si les mains sont visiblement souillées, il faut d'abord les laver avec de l'eau et du savon avant de les désinfecter avec la solution hydro-alcoolique.

Les autres mesures générales recommandées en cas d'infection à MRSA sont également d'application.

Les mesures principalement préconisées au niveau international sont semblables: prescription réservée d'antibiotiques, hygiène des mains, équipement personnel protecteur, décontamination de l'environnement, isolation ou soins par cohortes (contaminées, non contaminées)²¹. Dans les institutions de soins de longue durée particulièrement, d'autres recommandations sont ajoutées: précautions de barrière, nettoyage de l'environnement et désinfection sporicide²¹.

Pour le traitement d'une infection peu sévère à *Clostridium difficile*, le métronidazole est en général recommandé en dehors de l'hôpital²¹. Pour les infections sévères avec altération de l'état général, une hospitalisation est nécessaire.

Une bonne gestion des antibiotiques (e.a. une prescription très restrictive des quinolones) est indispensable pour éviter les infections intestinales à *Clostridium*. Une politique rigoureuse d'hygiène a toute son importance pour éviter l'extension de cas de gastro-entérites (à norovirus particulièrement).

4. Médicaments pour prévenir et/ou traiter l'influenza

Les inhibiteurs de la neuramidase (oseltamivir et zanamivir), seuls médicaments anti-influenza actuellement disponibles en Belgique, ne peuvent en aucun cas remplacer la vaccination annuelle contre la grippe.

Une version précédente de la revue Cochrane rédigée par Jefferson et col.²¹ concluait en 2007 que l'oseltamivir et le zanamivir semblaient avoir une efficacité limitée sur la sévérité et la durée des symptômes (en moyenne un jour de moins) s'ils étaient initiés rapidement, c'est-à-dire dans les 48 heures de début des symptômes. Cette synthèse ne permettait aucune conclusion concernant l'intérêt de médicaments antiviraux chez des personnes à haut risque de complications en cas d'influenza.

En 2009, les auteurs ne reprennent que les études publiées dans leur nouvelle méta-analyse. Ils concluent que les inhibiteurs de la neuraminidase ne sont pas efficaces versus placebo chez des adultes sains dans la prévention des épisodes de grippe clinique (syndrome grippal clinique sans recherche/identification du virus de l'influenza) mais sont efficaces (oseltamivir oral et zanamivir inhalé) dans la prévention de l'infection à influenza documentée. Utilisés en traite-

ment de l'influenza, l'oseltamivir et le zanamivir raccourcissent la durée des symptômes mais les preuves de leur intérêt sont insuffisantes dans la prévention des complications (pneumonie, bronchite, otite moyenne et sinusite), de recours à des antibiotiques et d'hospitalisations⁴². Cette synthèse a récemment été retirée de la Cochrane Library, les auteurs jugeant que les conclusions n'étaient plus correctes et qu'une synthèse basée sur l'ensemble des études (publiées ou non) restait indispensable⁸⁴.

Une méta-analyse de bonne qualité un peu plus récente, également sur données publiées, suggère des résultats plus favorables pour les inhibiteurs de la neuraminidase: réduction de l'incidence des complications: RR 0,74 (IC à 95% de 0,58 à 0,95; forte hétérogénéité entre les études)⁴³. Les auteurs concluent cependant aussi à la nécessité d'autres études.

Au point de vue effets indésirables, pour l'oseltamivir, ce sont principalement des nausées et des effets indésirables neuropsychiatriques qui sont décrits^{42,44}, mais aussi des troubles du rythme et de la diplopie⁴⁵.

Une résistance croissante du virus de l'influenza à l'oseltamivir est rapportée⁴². Pour la grippe pandémique, les données sont actuellement insuffisantes pour préciser l'utilité des inhibiteurs de la neuraminidase⁴⁶. Ces substances ne sont pas sélectionnées dans le Formulaire MRS.

Les inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir et zanamivir) ont un intérêt fort limité, controversé sur les complications liées à l'influenza; ils ne remplacent en aucun cas une vaccination.

5. La gale

Les maisons de repos et autres institutions pour séjour prolongé sont, dans les pays industrialisés, les lieux dans lesquels le scabieus est le plus fréquent. La population des personnes fort âgées et celle des personnes démentes résidant en MRS sont devenues des groupes à risque.

Le traitement de première intention classique est la perméthrine en application locale à 5%⁴⁷. Ce traitement s'est montré efficace dans plusieurs études et la méta-analyse de celles-ci⁴⁸. Un traitement oral par ivermectine s'est également révélée efficace⁴⁹, mais ce médicament n'est pas commercialisé en Belgique (tout en pouvant y être importé). La dose recommandée consensuellement dans cette indication est 200 µg/kg, une seule dose, à répéter éventuellement après 14 jours⁴⁷. Ce traitement oral est à réserver aux institutions ou établissements de long séjour où les épidémies de gale sont fréquentes et difficiles à traiter en raison des difficultés à réaliser un traitement local classique chez toutes les personnes en même temps⁴⁸.

En dehors de ce traitement médicamenteux, des mesures générales sont nécessaires pour tout patient atteint plus des mesures particulières dans les MR et MRS. Les modalités générales décrites par les experts sont:

- placer les vêtements, draps, essuies, gants et autres linges dans un sac en plastique après les avoir éventuellement aspergés d'un insecticide.
- fermer le sac en plastique et le maintenir fermé durant au moins 24 h.
- lessiver les vêtements ou les sécher à une température de 60 °C pendant au moins 10 minutes.
- enfermer les vêtements non lavables en machine séparément dans un sac plastique durant 72 heures.

En MR et MRS, d'autres précautions, supplémentaires, sont recommandées jusqu'à 24 heures après le traitement⁴⁸:

- mesures de type «contact»: isoler dans une chambre seule si possible, hygiène des mains renforcée (par eau et savon car les solutions hydro-alcooliques sont inefficaces sur le sarcopte), protection par une surblouse à longues manches, un traitement adapté du linge, un entretien du petit matériel (tensiomètre, sangles de lève-malades, etc.) par un agent scabicide et la limitation du déplacement du patient.
- le personnel ayant un contact direct avec le patient, ses vêtements ou sa literie, devra porter des gants et un tablier à longues manches jusqu'à 24 heures après la fin du traitement.
- en cas de gale norvégienne, extrêmement contagieuse par la desquamation du patient, il y a lieu de porter des surchaussures.
- le personnel infecté au sein d'une institution peut transmettre la gale aux autres patients et aux collègues; il devra donc être écarté pendant la durée de son traitement.
- la prévention exige le traitement de toute la population à risque (en contact direct avec le résident atteint), symptomatique ou pas, dans un délai de 24 à 48 heures.
- tous les vêtements, chaussures essuies, etc., doivent être lavés 24 heures après traitement.
- les visiteurs seront également invités à respecter les précautions de contact.
- en fin de traitement, la chambre du patient sera désinfectée.
- dans un contexte épidémique (survenue de 2 cas de gale sur une période de 6 semaines), il est conseillé de traiter préventivement le personnel ayant eu des contacts cutanés avec les patients atteints.

Le traitement de première intention de la gale est la perméthrine en application locale à 5%. L'ivermectine est à réserver aux institutions ou établissements de long séjour où les épidémies

de gale sont fréquentes et difficiles à traiter en raison des difficultés à réaliser un traitement local classique chez toutes les personnes en même temps.

6. Vaccinations

6.1. Tétanos/diphtérie

L'intérêt d'un rappel de vaccination contre le tétanos chez les personnes âgées est rappelé dans toutes les recommandations: «Bien que l'incidence du tétanos soit en forte régression grâce à une bonne couverture vaccinale, quelques cas sont encore déclarés chaque année. La majorité concerne des personnes âgées et plus particulièrement des femmes. La prévention repose uniquement sur la protection vaccinale individuelle qui nécessite des vaccinations régulières de rappel»⁵¹.

Pour la diphtérie, il en va de même: «En Belgique, le niveau sérologique de protection contre la diphtérie mesuré dans la population adulte montre qu'après une vaccination complète dans l'enfance, l'immunité résiduelle diminue progressivement. Il existe donc un réel besoin de renforcer cette protection par des vaccinations de rappel»⁵¹.

Un rappel tous les 10 ans de la vaccination diphtérie-tétanos est recommandé.

6.2. Vaccin grippe-influenza

Comme le conclut la dernière méta-analyse publiée à propos de l'efficacité du vaccin anti-influenza chez les personnes âgées de plus de 65 ans⁵², il n'existe pas de preuve que la vaccination contre l'influenza réduit la morbidité et la mortalité chez les personnes âgées. Les personnes âgées de 65 ans et plus sont cependant reprises dans les groupes à risque entrant en ligne de compte pour la vaccination annuelle contre l'influenza selon le Conseil Supérieur de la Santé et d'autres organes consultatifs nationaux et internationaux. Comme cela a été souligné dans les Folia Pharmacotheapeutica d'août 2010⁵³ il est évident que des facteurs de risque supplémentaires peuvent individuellement augmenter l'importance de la vaccination chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

Selon les Folia Pharmacotheapeutica⁵⁴, une vaccination contre l'influenza saisonnier reste malgré tout recommandée chez ces patients; en raison du très faible risque d'effets indésirables graves, tout bénéfice potentiel de la vaccination contrebalance les risques potentiellement très graves d'une infection par l'influenza.

D'autres sources adoptent des conclusions plus nuancées: «En pratique, il paraît justifié d'inciter à la vaccination les personnes âgées ayant des facteurs de risque de complications de la grippe, notamment les

personnes âgées vivant en institution, ainsi que leur entourage et leurs soignants»⁵⁵.

Une petite étude⁵⁶ montre que dans une population de personnes âgées d'au moins 50 ans, hospitalisées pour des problèmes respiratoires, une vaccination avait moins souvent été réalisée chez celles présentant un influenza (36%) que chez celles présentant une infection non influenza (66%), ce qui pourrait indiquer qu'une telle vaccination permettrait de prévenir 62,2% de ces hospitalisations. De telles hypothèses doivent être confirmées dans des études prospectives adéquates.

Les personnes âgées présentant une pathologie chronique sont des personnes ayant des facteurs de risque de complications lors d'une infection à influenza et leur vaccination contre l'influenza est recommandée.

Vaccination du personnel des MRS

Dans des études présentant de nombreux risques de biais, la vaccination du personnel soignant dans les maisons de repos réduit les incidences des syndromes grippaux et de la mortalité des résidents, à condition que les résidents soient eux-mêmes également vaccinés⁵⁷. Sur base de ce type de preuve, la vaccination paraît coût-efficace⁵⁸. Le personnel du secteur de la santé en contact direct avec les personnes du groupe 1 (dont les personnes de plus de 65 ans et celles qui sont institutionnalisées font partie) est un des groupes pour lesquels le Comité Supérieur de la Santé recommande une vaccination anti-influenza.

6.3. Vaccin pneumocoque

Le pneumocoque pose d'importants problèmes de santé publique par son pouvoir pathogène d'abord et ensuite par la résistance qu'il a acquis ou pourrait acquérir vis-à-vis de la pénicilline et d'autres antibiotiques (voir plus haut). Il ressort d'une étude épidémiologique que le tabagisme constitue le facteur de risque le plus important d'infections invasives à pneumocoques chez l'adulte en bonne santé⁵⁹.

Bien que le vaccin antipneumococcique soit recommandé dans beaucoup de pays, le sujet reste controversé quant à son effet préventif. En Belgique, la vaccination contre le pneumocoque est recommandée pour les patients à risque et pour toute la population de plus de 65 ans⁶⁰. Les recommandations en matière de vaccination se basent surtout sur le fait que la morbidité et la mortalité liées aux infections invasives à pneumocoques sont élevées dans certains groupes à risque⁶¹. Des études randomisées ont montré que la vaccination est bien efficace en termes de prévention des infections invasives à pneumocoques (dont la bactériémie), particulièrement chez les personnes âgées

institutionnalisées, mais pas en termes de prévention de pneumonies et de mortalité⁶².

Une méta-analyse plus récente ne montre pas d'efficacité du vaccin chez les personnes âgées ou adultes avec maladie chronique ni pour une pneumonie supposée à pneumocoques (RR 1.04, 95% CI 0.78–1.38) ni pour une pneumonie de toute cause (0.89, 95% CI 0.69–1.14) ni pour la mortalité de toute cause (1.00, 95% CI 0.87–1.14)⁶³

Une autre méta-analyse ne montre également pas d'efficacité pour une vaccination antipneumococcique sur la morbidité et la mortalité générale chez les patients BPCO⁶⁴.

Une RCT incluant des personnes d'origine japonaise, résidant en MRS et âgées en moyenne de 85 ans, a montré une incidence réduite de pneumonie avec le vaccin actuel contre 23 types de pneumocoques, toutefois sans effet sur la mortalité générale⁶⁵. Les limites de cette étude ont cependant été soulignées ainsi que les doutes quant à l'extrapolabilité de ses résultats⁶⁶.

Au vu de toutes ces données, recommander une vaccination antipneumococcique chez les personnes âgées ne repose pas sur des preuves suffisantes. Cette vaccination a été récemment (2011) retirée du programme de vaccination des personnes âgées au Royaume-Uni⁶⁷. Le bénéfice d'une vaccination antipneumococcique au cas par cas chez des personnes âgées affaiblies n'a pas été évalué.

Les preuves de l'intérêt d'une vaccination systématique des personnes âgées contre le pneumocoque font actuellement défaut.

6.4. Vaccin contre le zona

Un vaccin contre le zona devrait être bientôt mis sur le marché en Belgique, indiqué chez les personnes immunocompétentes âgées d'au moins 60 ans. Son efficacité (relative) a été établie dans une importante RCT (étude SPS)⁶⁸ incluant 38.546 sujets avec antécédents de varicelle (ou ayant séjourné au moins 30 ans aux Etats-Unis), âgés d'au moins 60 ans (âge moyen 69 ans; âgés > 80 ans: 6,8%). Le vaccin se montre efficace, versus placebo, sur un score évaluant la diminution de la fréquence et de la durée des douleurs totales (aiguës et chroniques) et l'inconfort associés au zona, pour diminuer l'incidence de zona (mais moins après l'âge de 70 ans qu'entre 60 et 69 ans pour ce critère) et la fréquence des douleurs post-zostériennes (après 90 jours). Le bénéfice potentiel du vaccin peut être exprimé en Nombre de Sujets à Vacciner (NSV): dans cette étude SPS, le NSV pour éviter un cas supplémentaire de zona est de 59 (IC à 95% de 50 à 72), le NSV est de 364 (259 à 577) pour une douleur post-herpétique à au moins 90 jours et de 805 pour une douleur post-herpétique à au

moins 6 mois. L'incidence de douleur post-herpétique (NPH) à 120 jours est de 0,29/1.000 années-patients pour les personnes vaccinées ayant reçu des antiviraux en cas de zona malgré le vaccin.

Une étude d'observation comparative vaccinés/non vaccinés⁶⁹ effectuée aux USA montre qu'un cas de zona est évité pour 70 personnes vaccinées (incidence de 2,0 au lieu de 3,4% sur 3 ans), bénéfice observé également pour les plus de 80 ans et chez les personnes présentant une maladie chronique.

Une synthèse reprenant entre autres l'étude SPS⁷⁰ conclut que cette vaccination peut être efficace et sûre dans la prévention de l'herpès zoster et donc réduire l'incidence de névralgie post-herpétique par ce biais chez des adultes âgés d'au moins 60 ans.

Les effets indésirables les plus fréquents sont ceux observés au site d'injection: érythème (35,8%), douleur ou sensibilité (34,5%), gonflement (26,2%), prurit (7,1%)⁶⁸.

Les risques liés à une administration de ce vaccin à des personnes immunodéficientes restent à préciser ainsi que les risques éventuels de transmission pour l'entourage.

Une étude du rapport coût-utilité de ce vaccin en Belgique⁷¹ conclut que, «au coût actuel du vaccin, la vaccination des adultes et des personnes âgées contre le zona ne peut pas être recommandée sur base des analyses coût-efficacité actuellement disponibles.»

Le bénéfice clinique réel de ce vaccin nous semble insuffisamment établi. Nous ne savons pas si une vaccination contre le zona avant la survenue d'une immunodéficienc e garde son effet protecteur lors de la survenue d'une immunodéficienc e. Nous ne le recommandons donc pas faute de preuves suffisantes.

L'utilité d'une vaccination des personnes âgées contre le zona reste à mieux déterminer.

6.5. Vaccin contre la coqueluche

La coqueluche est une infection communautaire qui touche tous les âges. Il est difficile de déterminer si l'incidence de la coqueluche est véritablement en hausse ou si cette augmentation tient à une amélioration du diagnostic et de l'enregistrement des cas de coqueluche. Il est possible que ces deux facteurs soient responsables de la recrudescence de la coqueluche dans les différentes catégories d'âge.

Le diagnostic basé sur la symptomatologie doit être confirmé par un test de laboratoire. La culture est le «gold standard» avec une spécificité de 100% mais l'incubation pour la bactérie est longue et la sensibilité peut être basse (30 à 60%). Un test PCR est plus rapide, avec une sensibilité de 70 à 99% (diminuant après 3

semaines d'infection), une spécificité de 86 à 100%. Une recherche d'anticorps par fluorescence n'est plus recommandée (sensibilité de 10 à 50%, spécificité variable). La sérologie n'est pas universellement validée (entre autres par le CDC aux USA)⁷².

En Belgique, le laboratoire de référence a confirmé en 1997 (début du diagnostic par PCR) 20 cas de coqueluche, nombre qui est passé à 162 cas en 2006. L'augmentation du nombre de cas ne se constate pas uniquement chez les adolescents et les adultes mais elle est la plus importante chez les nourrissons non vaccinés âgés de 2-3 mois. En Communauté flamande, de juin 2008 à mai 2010, de 3 à 40 cas par mois ont été déclarés.

Sur base de la sérologie⁷³, test non internationalement validé comme indiqué plus haut, 50 à 150 cas sont identifiés en Belgique par an avec une moyenne d'âge passant de 9,9 ans en 1990 à 33,9 ans en 2009. La population ainsi identifiée est celle de patients avec des symptômes moins typiques. Pour les patients avec diagnostic sur PCR et/ou culture, la majorité reste des enfants de moins d'un an comme mentionné plus haut. Les chiffres épidémiologiques sont donc à interpréter en fonction du mode diagnostique.

Au point de vue clinique, le problème le plus important est la contamination des nourrissons non encore protégés par leur entourage direct étant donné que les complications graves (parfois à risque vital) de la coqueluche apparaissent surtout chez les nourrissons⁷². Chez les adultes, une toux prolongée est fréquente, en général pendant trois semaines ou plus, parfois pendant des mois.

Les complications sont la pneumonie (5% des cas), des fractures de côtes (4% des cas), une hospitalisation (jusqu'à 3% de cas). Une incontinence urinaire, une syncope liée à la toux, un pneumothorax, une hernie inguinale, une hémorragie sous-conjonctivale et une hernie discale lombaire ont également été signalés. Des complications neurologiques attribuées à la coqueluche des adultes sont également décrites: encéphalopathie, exacerbation des migraines et perte de mémoire ou de concentration.

En 2009, pour les cas de coqueluche chez les adultes âgés d'au moins 65 ans déclarés aux USA, les symptômes cliniques étaient: 96% de toux durant au moins 14 jours, 90% de toux paroxystique, 33% de quintes de toux, 27% de vomissements liés à la toux, 13% d'hospitalisations pour ce motif (dont 60% ont été hospitalisés plus d'une semaine, 3% ont été hospitalisés plus d'un mois); 6 personnes (0,2%) sont décédées en raison de la coqueluche entre 2000 et 2009. Une revue de la littérature est compatible avec ces données⁷².

Plusieurs études ont apporté la preuve que les membres de la famille ont été principalement responsables de la

transmission de la coqueluche chez les nourrissons (75-83%). Sources de la transmission la coqueluche chez les nourrissons inclus: les parents (55%), frères et sœurs (16-20%), les oncles et tantes (10%), grands-parents (6-8%) et soignants (2%)^{74,75}.

La vaccination des grands-parents dans une politique de protection des nouveau-nés non (totalement) vaccinés («cocooning»), est donc recommandée. Entre-temps, des études ont montré un pouvoir immunogène du vaccin Boostrix®* chez les adultes de 65 ans et plus⁷⁶. Les recommandations étatsuniennes ont été adaptées en fonction de ces observations: le vaccin Tdap (Boostrix® en Belgique) sera administré aux adultes âgés d'au moins 65 ans en contact (ou en projet de contact) avec des enfants âgés de moins de 12 mois. Ce vaccin peut aussi être administré aux autres personnes âgées d'au moins 65 ans⁷⁷.

Nous ne connaissons actuellement pas la sécurité d'une administration répétée de ce vaccin Tdap. Une seule vaccination après l'âge de 14 ans est donc recommandée à ce jour malgré l'observation d'une immunité contre la coqueluche diminuant fortement après 4 à 20 ans après avoir fait la maladie et après 4 à 12 ans après la vaccination⁷⁴.

* Un vaccin (acellulaire) contre la coqueluche n'est disponible en Belgique qu'en association; pour les rappels chez l'adulte c'est l'association tétanos/diphthérie/coqueluche (Boostrix®) qui doit être utilisée.

Un rappel de vaccination des personnes âgées contre la coqueluche (au même titre que toute personne âgée de plus de 14 ans, un seul rappel au cours de l'existence) est important surtout pour protéger les nourrissons dont la vaccination n'est pas (encore) complète.

7. Mesures générales d'hygiène

L'importance de mesures générales d'hygiène dans les MR(S) a été précédemment soulignée dans ce document pour la prévention de l'extension d'infection à norovirus, à MRSA ou à Clostridium difficile.

De telles mesures sont aussi recommandées pour freiner l'extension d'infections virales respiratoires⁷⁸. Dans ce cas précis, malgré les limites des preuves disponibles, les auteurs de cette synthèse recommandent des mesures simples et peu coûteuses utiles pour réduire la transmission des virus respiratoires épidémiques: lavage très fréquent des mains (plus de 10 fois par jour), port de masques, de gants, de blouses.

Une limite importante de cette synthèse est qu'elle rassemble les données d'études effectuées dans des contextes fort différents (hôpitaux, écoles, domiciles)⁷⁹. Le rapport du jury de consensus de l'INAMI concernant l'influenza⁸⁰ mentionne les résultats de cette méta-

analyse (publiée aussi dans le BMJ) et conclut: «Le recours en routine et dans la durée à des mesures d'hygiène comme le lavage des mains, le port d'un masque, de gants, d'un tablier n'empêche pas le virus [de l'influenza] de se répandre. Par contre, on observe une diminution de la transmission de personne à personne. Le jury est d'avis qu'il convient dès lors de continuer à encourager ces mesures, surtout dans les hôpitaux, les maisons de repos pour personnes âgées et au sein des collectivités (forte recommandation)».

La nécessité de réserver une attention particulière à l'hygiène des mains a été soulignée ces dernières années. Dans le cadre des soins, le Comité Supérieur de la Santé a émis les recommandations suivantes⁸¹:

- Dans les indications sociales d'hygiène des mains, le lavage à l'eau et au savon doux est toujours indiqué. On entend par «indications sociales d'hygiène des mains» la prise de service, les pauses-détente, les pauses-repas, l'utilisation des toilettes, ... Cela correspond à une hygiène personnelle normale. Un savon liquide est généralement recommandé avec papier jetable ou séchoir après lavage (pas d'essuie utilisé à répétitions).
- En dehors de ces indications, dans le cadre de la pratique médicale et paramédicale, le lavage des mains à l'eau et au savon seul n'a plus sa place. La désinfection par friction à la Solution hydro-alcoolique (SHA, liquide ou gel) est la technique recommandée (voir encadré ci-dessous). Lorsque les mains sont macroscopiquement souillées ou lors de contact avec un patient présentant une infection à Clostridium difficile, un lavage à l'eau et au savon doit impérativement précéder la désinfection à la SHA.
- Ces recommandations précisent: «il existe sur le marché des produits de désinfection des mains dont le principe actif majeur n'est pas un alcool et répondant toutefois à la norme EN 1500. Dans l'état actuel de nos connaissances et le peu de recul par rapport à

des données telles que l'utilisation, la tolérance, etc., il ne nous est actuellement pas possible d'émettre un avis.»

Méthode de désinfection des mains par friction à la solution hydro-alcoolique (SHA)

Prenez une quantité suffisante de SHA pour couvrir l'ensemble des mains (variations individuelles) et frictionnez les mains (jusqu'à ce qu'elles soient sèches) de la manière suivante:

- **paume contre paume**
- **paume de la main droite sur le dos de la main gauche et paume de la main gauche sur le dos de la main droite**
- **paume contre paume en imbriquant les doigts des deux mains**
- **placez la face arrière des doigts dans la paume de la main opposée et frictionnez les doigts par un mouvement aller/retour contre cette paume**
- **frictionnez bien le pouce de chaque main avec la paume de l'autre main**
- **frictionnez le bout des doigts de chaque main en tournant dans la paume de l'autre main.**

Durée de la totalité de la procédure: 20 – 30 secondes.

Des directives ont également été formulées dans d'autres domaines précis, entre autres l'hygiène personnelle des résidents et l'entretien du linge, du matériel et des locaux⁸². Ce document contient également de nombreuses fiches pratiques pouvant être fort utiles au Médecins Coordinateurs et Conseillers ainsi qu'aux infirmières en MRS.

La liste de références peut être consultée sur le site web: www.formularium.be

Rédacteur en chef: J.P. Sturtewagen

Responsable d'édition: J. Vandenhoven

Rédaction: P. Chevalier, T. Christiaens, A. Courtens, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, I. Tigra, M.A. Van Bogaert, J. Van Elsen, C. Veys.

Collaborateurs: D. Boudry, T. Gilliet, S. Vanderdonck

Adresse de contact concernant le contenu du Formul R info: redact@formularium.be; fax 09/265 76 49

Adresse de contact pour les abonnements, changement d'adresses: Kleindokkaai 3-5, 9000 Gent; tel 09/265 76 40; fax 09/265 76 49; e-mail: secret@formularium.be

Editeur responsable: K. Verhofstadt, Bonsgrachtstraat 1, 9070 Destelbergen

Site web: www.formularium.be

Le Formul R info est réalisé avec le soutien financier de l'INAMI qui respecte l'indépendance de la rédaction.



Références

1. McLean P, Hughes C, Tunney M, et al, ESC. Antimicrobial prescribing in European nursing homes. *J Antimicrob Chemother* 2011;6:1609-16 + données belges sur www.esac.ua.ac.be.
2. Healthcare associated infections in European long term care facilities – HALT. Résultats communiqués par la Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee.
3. Observatoire du risque infectieux en gériatrie (O.R.I.G.). Société Française d'Hygiène Hospitalière (S.F.H.H.). Programme Priam. Prévention des infections en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes. Consensus formalisé d'expert, juin 2009. *Hygiènes* 2010;18:1-88.
4. Anonymous. Infecties in Nederlandse verpleeghuizen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:C913).
5. Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire. Edition 2008. Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC).
https://portal.health.fgov.be/portal/page?_pageid=56,7468506&_dad=portal&_schema=PORTAL
6. Turner BJ, Taichman S. In the clinic: Clostridium difficile infection. *Ann Intern Med* 2010 ITC4.
7. Velghe A, Vogelaers D. Multiresistente micro-organismen in thuisvervangende instellingen. *Tijdschr Geneesk* 2007;63:169-73.
8. Bjerre LM, Verheij TJM, Kochen MM. Antibiotics for community acquired pneumonia in adult outpatients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD002109. DOI: 10.1002/14651858.CD002109.pub3.
9. Vardakas KZ, Siempos II, Grammatikos A, et al. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008;179:1269-77.
10. Anonymous. Moxifloxacin: syndromes de Lyell et atteintes hépatiques mortelles. *Rev Prescrire* 2008;28:346.
11. Ferraro G, Ambrosi G, Bucci L et al. Fosfomycin trometamol versus norfloxacin in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infections of the elderly. *Chemotherapy* 1990;36(Suppl 1):46-9.
12. Jardin A. A general practitioner multicenter study: fosfomycin trometamol single dose versus piperimidic acid multiple dose. *Infection* 1990;18(Suppl 2):89-93.
13. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togiag AG, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1862-77.
14. McGeer A, Campbell B, Emori TG et al. Definitions of infection for surveillance in long-term care facilities. *Am J Infect Control* 1991;19:1-7.
15. Juthani-Mehta M, Tinetti M, Perrelli E, et al. Diagnostic accuracy of criteria for urinary tract infection in a cohort of nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1072-7.
16. Juthani-Mehta M, Quagliarello V, Perrelli E, et al. Clinical features to identify UTI in nursing homes residents: a cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:963-70.
17. Rodhe N, Mölstedt S, Englund L et al. Asymptomatic bacteriuria in a population of elderly residents living in a community setting: prevalence, characteristics and associated factors. *Family Practice* 2006;23:303-7.
18. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643-54.
19. Anonymous. Cheminement clinique: infection aiguë des voies respiratoires inférieures en MRS. *Formul RI info* juin 2008. www.farmaka.be
20. Depuydt P, vogelaers D. Nosocomiale pneumonie buiten het ziekenhuis: « health-care associated pneumonia » en rusthuispneumonie. *Tijdschr voor Geneeskunde* 2007;63:174-81.
21. Simor AE. Diagnosis, management, and prevention of clostridium difficile infection in long-term care facilities: a review. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1556-64.
22. Groupes de gestion d'antibiothérapie (GGA) à l'initiative de la BAPCOC
<http://www.health.belgium.be/eportal/Myhealth/Care/Properuse/Antibiotics/Healthcarefacilities/index.htm>
23. Van Den Noortgate N, Michielsen W, Vogelaers D, Verschraegen G. Multiresistente kiemen in bejaardeninstellingen. *Tijdschr Geneesk* 2000;56:1755-8.
24. 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;23:546-9.
25. van Rijen M, Bonten M, Wenzel R, Kluytmans J. Mupirocin ointment for preventing Staphylococcus aureus infections in nasal carriers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD006216. DOI: 10.1002/14651858.CD006216.pub2.
26. Bradley SF. MRSA colonisation (eradicating colonisation in people without active/invasive infection). *BMJ Clinical Evidence* [online] 2011 [cited August 1] www.clinicalevidence.bmj.com
27. Rebmann T, Aredon K. Preventing methicillin-resistant Staphylococcus aureus transmission in long-term care facilities: an executive summary of the APIC elimination guide. *Amer J Infect Control* 2011;39:235-8.
28. Gottlieb T, Heather CS. Diarrhoea in adults (acute). *BMJ Clinical Evidence* [online] 2011 [cited August 1] www.clinicalevidence.bmj.com
29. Hsu RB, Lain FY. Risk factors for bacteraemia and endovascular infection due to non-typhoid salmonella: a reappraisal. *QJM* 2005;98:821-7.
30. Pegues DA, Ohl ME, Miller SI. Salmonella species, including Salmonella typhi. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2005: chap 220.
31. Clinical Knowledge Summaries. Gastroenteritis. *CKS* 2009. www.cks.nhs.uk

32. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Norovirus outbreak management and disease prevention guidelines. *MMWR* 2011;60(No. 3):1-15. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6003.pdf>
33. Marshall JA, Bruggink LD. The dynamics of norovirus outbreak epidemics: recent insights. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8:1141-9.
34. Patel MM, Hall AJ, Vinje J et al. Noroviruses: a comprehensive review. *J Clin Virol* 2009;44:1-8.
35. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Norovirus outbreak management and disease prevention guidelines. *MMWR* 2011;60(No. 3):1-15. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6003.pdf>
36. Anonymous. Recommandations concernant les infections par *Clostridium difficile*. *Folia Pharmacotherapeutica* 2008;35:80. www.cbip.be
37. ISP-WIV - Lambert ML. Surveillance des infections à *Clostridium difficile* dans les hôpitaux belges. 2009. www.wiv-isp.be
38. CSS. Recommandations belges pour le contrôle et la prévention des infections à *Clostridium difficile* dans les hôpitaux aigus et dans les maisons de repos et de soins. Mai 2008.
39. Linsky A, Gupta K, Lawler EV et al. Proton pump inhibitors and increased risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010;170:772-8.
40. Conseil Supérieur de la Santé. Recommandations belges pour le contrôle et la prévention des infections à *Clostridium difficile* dans les hôpitaux aigus et dans les maisons de repos et de soins. Avis n° 8365. Bruxelles: Conseil Supérieur de la Santé; 2008.
41. Shannon-Lowe J, Matheson NJ, Cooke FJ et al. Prevention and medical management of *Clostridium difficile* infection. *BMJ* 2010;340:c1296.
42. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 2. Art. No.: CD001265. DOI: 10.1002/14651858.CD001265.pub3.
43. Falagas ME, Koletsi PK, Vouloumanou EK, et al. Effectiveness and safety of neuraminidase inhibitors in reducing influenza complications: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemo* 2010;65:1330-46.
44. Anonymous. Oseltamivir: gare aux effets neuropsychiques chez les jeunes. *Rev Prescrire* 2010;30:23.
45. Anonymous. Oseltamivir: troubles visuels et cardiaques. *Rev Prescrire* 2009;29:107.
46. CADTH. Antivirals for pandemic influenza: a review of the clinical effectiveness. *CADTH* 17 dec 2010. www.cadth.ca.
47. Lapeere H, Mertens F, Meersschant F, De Sutter A. Scabiës: aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2007;36:537-51.
48. Strong M, Johnstone P. Interventions for treating scabies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD000320. DOI: 10.1002/14651858.CD000320.pub2.
49. Johnstone P, Strong GM. Scabies. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2008 [cited August 1]. www.clinicalevidence.bmj.com
50. Mascart G, Cherifi S. La gestion de la gale en maisons de repos. *Rev Med Brux* 2005;26:S271-4.
51. Conseil Supérieur de la Santé. Guide de vaccination. Bruxelles, 2007, nr. 8205. <http://www.libmutbrab.be/cms/Mut400/nieuws/guidedevaccination.pdf>
52. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 2. Art. No.: CD004876. DOI: 10.1002/14651858.CD004876.pub3.
53. Anonymous. Influenza 2010-2011. *Folia Pharmacotherapeutica* 2010;37:67-8. www.cbip.be
54. Anonymous. Vaccination contre l'influenza chez la personne âgée. *Bon à savoir* 2010. www.cbip.be
55. Anonymous. Vaccination des personnes âgées contre la grippe saisonnière: peu d'efficacité, peu d'effets indésirables: une balance bénéfiques-risques qui reste plutôt favorable. *Rev Prescrire* 2011;31:205-8.
56. Talbot HK, Griffin MR, Chen Q et al. Effectiveness of seasonal vaccine in preventing confirmed influenza-associated hospitalizations in community dwelling older adults. *J Infect Dis* 2011;203:500-8.
57. Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 2. Art. No.: CD005187. DOI: 10.1002/14651858.CD005187.pub3.
58. Drug and Therapeutics Bulletin. Seasonal flu vaccination for healthcare workers? *DTB* 2010;48:122-5.
59. Nuorti J, Butler J, Farley M et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* 2000;342:681-9.
60. Conseil Supérieur de la Santé. Guide de vaccination. Bruxelles, 2007, nr. 8205. <http://www.libmutbrab.be/cms/Mut400/nieuws/guidedevaccination.pdf>
61. Anonymous. CBIP - Répertoire Commenté des Médicaments 2010. www.cbip.be
62. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD000422. DOI: 10.1002/14651858.CD000422.pub2.
63. Huss A, Scott P, Stuck AE et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:48-58. Erratum in: *CMAJ* 2009;180:1038.
64. Walters JAE, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 11. Art. No.: CD001390. DOI: 10.1002/14651858.CD001390.pub3.

65. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c1004.
66. Loeb M. the 23-valent polysaccharide vaccine prevents pneumococcal pneumonia and reduces associated mortality in nursing home residents in Japan. *EBM* 2010;15:117.
67. The Joint Committee on Vaccination and Immunisation. JCVI statement on discontinuation of the routine pneumococcal vaccination programme for adults aged 65 years and older. Department of Health (DH) UK. 16 march 2011.
68. Oxman MN, Levin MJ et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.
69. Tseng HF et al. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *JAMA* 2011;305:160.
70. Chen N, Li Q, Zhang Y, Zhou M, Zhou D, He L. Vaccination for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD007795. DOI: 10.1002/14651858.CD007795.pub2.
71. Bilcke J, Marais C, Ogunjimi B et al. Rapport coût-utilité de la vaccination contre la varicelle chez les enfants, et de la vaccination contre le zona chez les adultes en Belgique. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE). 2010. *KCE Reports* 151B. D/2010/10.273/103.
72. Joint Commission. Tdap vaccination strategies for adolescents and adults, including health care personnel. Copyright 2011 Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations.
73. Vincent M, Rodeghiero C, Eylembosch R, et al. Pertussis serodiagnosis in Belgium from 1990 to 2009. *Clin Vaccine Immunol* 2011;18:588-94.
74. Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, et al. Transmission of Bordetella pertussis to Young Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:293-9.
75. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR et al. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:985-9.
76. Weston WM. Immunogenicity and Safety of Boostrix® in Subjects 65 Years of Age and Older - Summary Report October 27-28, 2010 - Atlanta, Georgia - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) -DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION.
77. Updated recommendations for use of Tdap from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), published in the January 14 issue of Morbidity and Mortality Weekly Report. *MMWR* 2011;60:13-5.
78. Jefferson T, Del Mar C, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, van Driel ML, Nair S, Foxlee R, Rivetti A. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: a Cochrane review. *Health Technol Assess* 2010;14:347-476.
79. Cowling G BJ, Leung GM. simple physical interventions such as hand washing and wearing masks can reduce spread of respiratory viruses. *EBM* 2010;15:3.
80. Réunion de Consensus. L'usage efficient des interventions médicales dans l'abord de l'influenza dans le secteur ambulatoire. Rapport du jury. Bruxelles 6 mai 2010.
81. Conseil Supérieur de la Santé. Recommandations en matière d'hygiène des mains durant les soins, Bruxelles 2009, n° 8349. Conseil Supérieur de la Santé ; 2009. http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/16594538_fr.pdf.
82. Draaiboek: Infectiebeleid in het Woonzorgcentrum (WZC) 2010 <http://zorginfecties.be/infosessies2010.aspx>.
83. Belgian Infection Control Society (BICS). Mesures préventives de la transmission du *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (MRSA) dans les Maisons de Repos et de Soins, 2005. www.belgianinfectioncontrolsociety.be.
84. Jefferson T, Doshi P, Thompson M, Heneghan C. Ensuring safe and effective drugs : who can do what it takes? *BMJ* 2011;342:c7258.