

Revue Systématique

Portage nasal de *Staphylococcus aureus* : état des connaissances actuelles et rôle dans l'infection du pied diabétique.**Update on *Staphylococcus aureus* nasal colonization and its role in diabetic foot infection**

Otmane Adnène, Nedjai Sabrina

Laboratoire Central de Microbiologie, CHU d'Annaba, Hôpital Dr Dorban, Faculté de médecine d'Annaba

Mail : adn.otmane@gmail.com

Résumé :

Staphylococcus aureus est un pathogène majeur en médecine humaine dont les fosses nasales antérieures constituent le site de portage prépondérant.

Le portage nasal est la principale source de transmission et de dissémination de *Staphylococcus aureus* aussi bien à l'hôpital qu'en milieu communautaire. C'est un processus dynamique et multifactoriel qui fait intervenir des facteurs bactériens et d'autres liés à l'hôte.

Le portage nasal de *S.aureus* est un facteur de risque bien établi d'infections ultérieures par la souche de colonisation particulièrement chez certaines populations à risque.

Les diabétiques font partie des patients fortement exposés et le lien entre le portage nasal et l'infection du pied diabétique à *S.aureus* a été documenté dans la littérature. Ce lien est d'autant plus inquiétant que *Staphylococcus aureus* est l'agent pathogène le plus fréquemment rencontré dans l'infection du pied diabétique, une complication redoutable du diabète sucré.

Dans le monde, une personne diabétique est amputée du membre inférieur chaque 30 secondes et le pied diabétique infecté représente la première cause d'amputation du membre inférieur d'origine non traumatique.

Le dépistage du portage nasal de *S.aureus* chez les diabétiques permet une intervention thérapeutique à un stade précoce de l'ulcère avant l'évolution vers des formes sévères compliquées mais participent également à l'optimisation de l'usage des antibiotiques.

Les bénéfices d'une décontamination nasale par la mupirocine chez les diabétiques avec ulcère au pied colonisés sont à évaluer.

Mots clés : Portage nasal, *Staphylococcus aureus*, pied diabétique, décontamination nasale, mupirocine.

Abstract :

Staphylococcus aureus is a major human pathogen both in the community and in healthcare settings. The anterior nares are the main carriage site of *S.aureus* and serve as a reservoir for the spread and transmission of the pathogen .

Nasal carriage of *S.aureus* is a dynamic and multifactorial process that involves bacterial and host factors. It is a well-established risk factor for several subsequent staphylococcal infections in high-risk patients.

High rates of *S. aureus* nasal carriage among diabetic patients have been reported worldwide, and the link between nasal carriage of *S.aureus* and infected diabetic foot ulcers have been documented.

As *Staphylococcus aureus* is by far the main pathogen recovered from diabetic foot ulcers, nasal carriage is a key contributory factor to the occurrence of *S.aureus* diabetic foot infections. Moreover, diabetic foot infection is the leading cause of non-traumatic lower-limb amputation, and every 30 seconds a lower limb is lost to amputation worldwide as a consequence of this dreadful diabetes complication.

Thus, screening of nasal *S. aureus* carriage will help anticipate the management of diabetic foot ulcers, optimize the use of antibiotics and prevent the evolution to severe complicated forms of infections.

The benefits of mupirocin nasal decolonization in diabetic patients with foot ulcer have to be conducted.

Key words: Nasal carriage, *Staphylococcus aureus*, diabetic foot, nasal decolonization, mupirocin.

Introduction:

Staphylococcus aureus est un germe hautement pathogène en médecine humaine responsable d'un large éventail d'infections à la fois communautaires et associées aux soins [1][2]. Il est caractérisé par la multiplicité de ses facteurs de virulence [3][4][5] ainsi que par sa capacité à acquérir rapidement de nouveaux mécanismes de résistance aux antibiotiques [6][7]. En effet, l'émergence et la diffusion mondiale de souches de *S.aureus* résistante à la méticilline (SARM), souvent multirésistantes à d'autres classes d'antibiotiques, complique la prise en charge des infections qu'il provoque [8][9][10].

Au sein des infections de la peau et des tissus mous, dont il constitue l'étiologie prépondérante [2][11][12], *S.aureus* est le germe par excellence responsable d'infections du pied diabétique (IPD) dans la plupart des régions du monde [13][14][15] pouvant représenter plus de 40% des germes isolés [16][17].

Le pied diabétique est une complication fréquente et redoutable du diabète. Jusqu'à 39% de diabétiques développeront une ulcération du pied durant leur vie dont plus de 50% s'infecteront et seront responsables de plus de 20% des hospitalisations chez les diabétiques [18]. Ces infections du pied constituent un facteur de risque majeur d'amputations. Le pied diabétique infecté est la première étiologie des amputations des membres inférieurs d'origine non traumatique [19][20] et toutes les 30 secondes, une personne dans le monde subit une amputation du membre inférieur due au diabète, précédée dans 85 % des cas d'un ulcère au pied [20]. La prise en charge du pied diabétique infecté par le *S.aureus* résistant à la méticilline (SARM) est difficile et aboutit dans beaucoup de cas à des complications, par défaut de cicatrisation, et à l'amputation qui en résulte [21].

A côté de son pouvoir pathogène indiscutable et notamment dans les IPD, *S.aureus* est avant tout une bactérie commensale qui peut coloniser la peau et les muqueuses de l'homme [8].

Le nez en constitue le principal site de portage et environ un tiers de la population générale le porte de façon asymptomatique et permanente au niveau des fosses nasales antérieures [22]. D'autres sites anatomiques tels que l'oropharynx, la peau ou encore le tube digestif peuvent également constituer des réservoirs potentiels [22].

Il est aujourd'hui bien établi que cette colonisation nasale est un facteur de risque d'infection ultérieure chez le porteur et participe activement à la dissémination du *S.aureus* dans l'environnement communautaire et hospitalier [23].

Les sujets diabétiques font partie des populations à risque de portage nasal à *S.aureus* [24].

Dans les IPD, le taux de portage nasal de *S.aureus* peut atteindre 41.9% [25] et 40.85% pour le SARM [26]. Ce papier décrit d'abord l'état de connaissances sur le portage nasal de *S.aureus* (épidémiologie, composition du microbiote nasal, mécanismes et facteurs de risque de la colonisation nasale, association avec la survenue d'infections ultérieures) et rapporte ensuite la pertinence des travaux décrivant le lien entre le portage nasal et l'infection du pied diabétique à *S.aureus* et son rôle dans toute démarche préventive et thérapeutique.

1. Portage nasal de *S.aureus* :**Localisation anatomique :**

Les fosses nasales antérieures sont le site de portage préférentiel du *S. aureus*, mais une étude récente a montré que le *S.aureus* pouvait être isolé avec une fréquence élevée dans des zones postérieures de la cavité nasale, suggérant que le vestibule postérieur ou l'ensemble du vestibule nasal peuvent héberger le *S. aureus* [22]. D'autres études ont indiqué que *S. aureus* pouvait pénétrer dans les tissus nasaux d'individus en bonne santé et coloniser l'épithélium nasal [27].

Epidémiologie :

La prévalence du portage nasal de *S.aureus* dans la population générale varie selon les études. Elle dépend principalement de la population étudiée (communauté, hôpital), de l'âge des patients, du contexte clinique [24][28]. Dans la majorité des cas, il s'agit de *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM). Le

portage nasal du SARM dans la population générale est plus rare. Il est plus important à l'hôpital, le SARM étant un germe hospitalier par excellence [29].

Selon Lucet et al (2002) entre 20 à 50 % de la population générale est porteuse de *S. aureus* au niveau du nez à un moment donné avec une tendance à la réduction de ce taux dans les études récentes [30].

Gagnaire et al (2019), estime le portage nasal moyen de la population générale à 24% avec des prévalences plus élevées chez les enfants comparativement aux adultes (environ 50% dans les premiers mois de vie) [31]. Plus récemment, d'après Sharara et al (2021), le portage nasal dans la population générale se situe entre 15 et 32% pour le MSSA et 1 à 3% pour le MRSA [23].

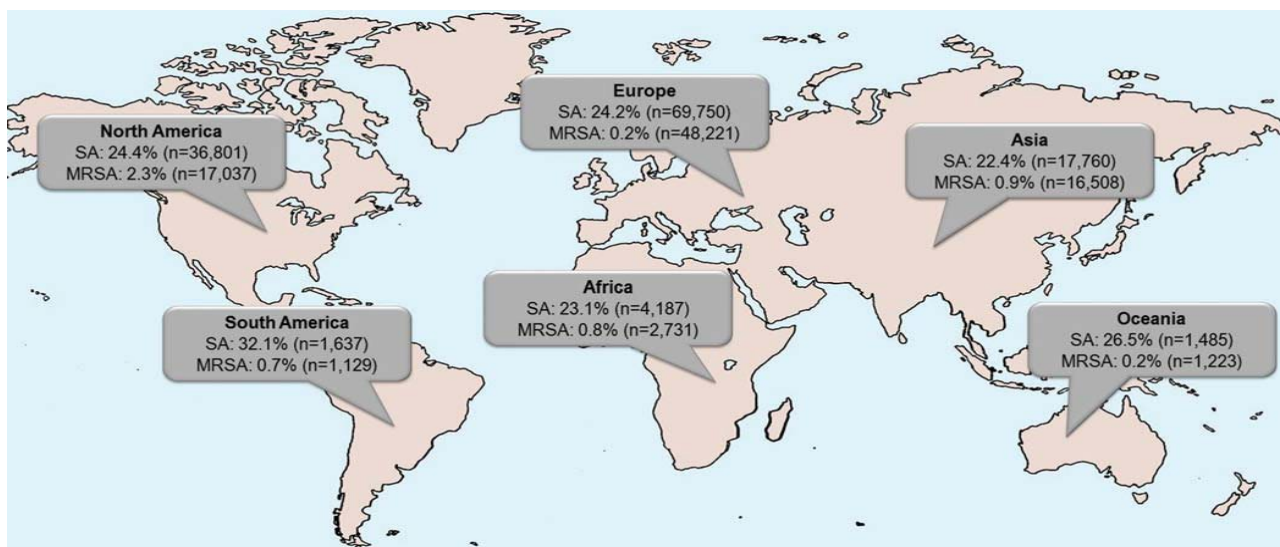


Figure 1 : Prévalence mondiale du portage nasal de *S.aureus* entre 2005 et 2012 [32]

Classification des porteurs au niveau du nez [33][34] :

Le portage nasal du *S.aureus* peut concerner jusqu'à 50% des humains en bonne santé. La réalisation de prélèvements nasaux répétés chez le même malade permet de distinguer trois types de porteurs dans la population générale :

Les porteurs permanents ou persistants : représentent approximativement 20% (entre 12-30 %) de la population. Ils sont colonisés le plus souvent par une seule souche de *S. aureus* sur une longue période. Leur charge bactérienne est plus importante. Ils sont à risque de développer des infections à *S.aureus* et constituent également des disséminateurs de la bactérie. Le portage permanent est retrouvé aussi bien chez les enfants que chez les adultes. Il est souvent plus important chez les enfants avec un pic vers l'âge de 10ans.

Les porteurs intermittents : représentent environ 30% de la population (entre 16-79%). colonisés par différentes souches au cours du temps.

Les non porteurs estimés à environ 50% (16-69%) : n'ont jamais été colonisés par la bactérie.

Selon Nouwen et al [35] un sujet est considéré comme porteur si au moins un écouvillon nasal sur deux réalisés à une semaine d'intervalle s'avère positif. Deux écouvillons réalisés au delà d'une semaine d'intervalle définissent un porteur intermittent s'ils sont positifs ou un non porteur s'ils sont négatifs. La durée permettant de définir le portage permanent n'est pas consensuelle.

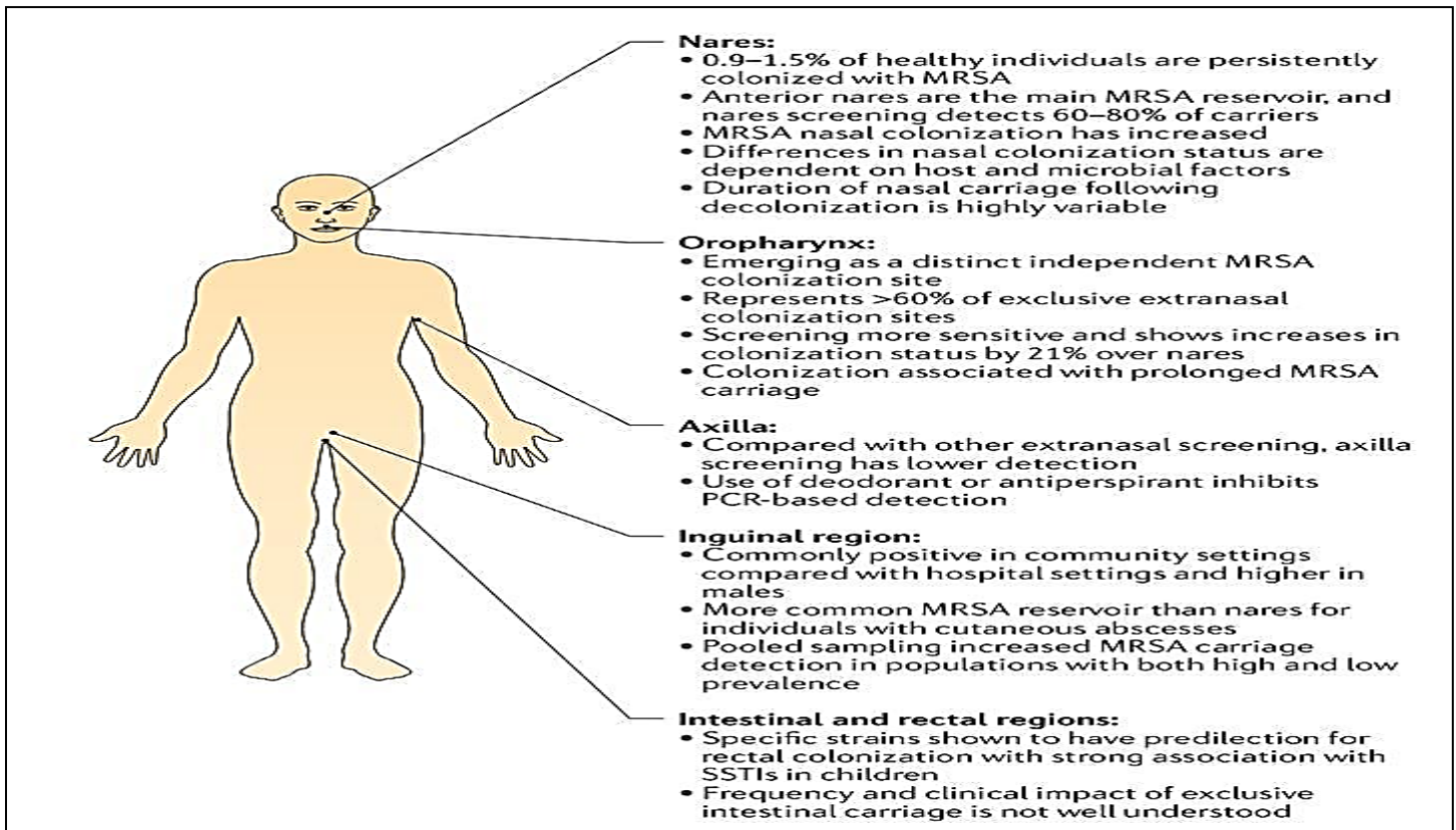


Figure 2 : Sites de colonisation par le SARM [36]

Contamination du nez par *S.aureus*:

Les mains constituent le principal vecteur de contamination du nez par le *S.aureus*. La transmission manuportée peut être directe ou indirecte (via des objets ou des surfaces contaminés). Elle est facilitée par le grattage du nez, les gouttelettes de salive, les surfaces contaminées. La contamination est essentiellement interhumaine directe (contact avec patients infectés, contact mère-enfant, contact avec personnels de santé) [34].

Composition du microbiote nasal :

La cavité nasale humaine héberge une communauté bactérienne complexe et dynamique mais qui est principalement stable au niveau du genre [34][37]. Les genres *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Staphylococcus*, et *Moraxella* sont les plus fréquemment présents dans le nez chez l'homme [38]. D'autres genres sont moins fréquents (*Escherichia coli*, *Proteus spp*, *Klebsiella spp*) [39]. Fait intéressant, les cavités nasales sont également colonisées par diverses espèces anaérobies [40]. Selon la prédominance d'espèces, de genres ou familles de bactéries, sept états communautaires ou community state types (CST) ont été individualisés au sein du microbiote nasal. *S.aureus* domine le CST1 [22].

De nombreux facteurs peuvent affecter la composition du microbiote nasal [22][24][34]: les variations saisonnières liées (température, humidité, niveaux de pollen ou de poussière); le polymorphisme génétique (l'interleukine 4, la β - défensine 1 et les gènes de lectines liant le mannose), la localisation anatomique dans le nez, la présence de bactériophage et les interférences bactériennes.

Tableau 1 : “Community state types of the human nose” selon Laux et al [22]

CST	Bactéries prédominantes	Prévalence (%)
CST1	<i>S. aureus</i>	12.4
CST2	Enterobacteriaceae : <i>Escherichia spp</i> , <i>Proteus spp</i> , <i>Klebsiella spp</i> .	9.0
CST3	<i>S. epidermidis</i>	22.5
CST4	<i>Propionibacterium spp</i>	28.7
CST5	<i>Corynebacterium spp</i> : <i>C. accolens</i> , <i>C. pseudodiphtheriticu</i> , <i>C. propinquum</i>	11.2
CST6	<i>Moraxella spp</i> : <i>M. lacunata</i> <i>M.</i> <i>nonliquefaciens</i>	5.6
CST7	<i>Dolosigranulum pigrum</i>	10.7

Mécanismes de la colonisation nasale par *S.aureus* :

Le portage nasal de *S.aureus* est un phénomène dynamique résultant de l'interaction complexe entre des facteurs bactériens et d'autres liés à l'hôte [24].

S.aureus produit une large gamme de facteurs d'adhésion qui lui permettent de se fixer non seulement aux cellules mortes kératinisées de la cavité nasale antérieure mais également aux cellules ciliées vivantes de la cavité nasale postérieure [41][42][43].

Le processus de fixation est complexe et multifactoriel avec différentes phases allant de la colonisation nasale initiale à la colonisation nasale prolongée [34]. Les acides teichoïques de la paroi (WTA) et le clumping factor B (ClfB) sont les principaux facteurs de virulence associés au portage nasal du *S.aureus* [44][45].

Les WTA assurent la fixation initiale en adhérant à leur récepteur, le SREC1 (scavenger receptor class-F member 1) localisé sur la cavité nasale postérieure [34]. Les MSCRAMMs tels que : le *clumping factor B* (ClfB), le *iron-regulated surface determinant A* (IsdA), et la *serine-aspartate repeat-containing protein D* (SdrD) renforcent cette phase initiale et sont impliqués dans la persistance à long-terme de la colonisation [46].

Le ClfB se fixe à la cytokératine 10 et la loricrine, deux protéines de la matrice extracellulaire exposées à la surface des cellules épithéliales squameuses du nez [46][47]. IsdA est un sidérophore impliqué dans la capture du fer et de l'hémoglobine, adhère en plus de la cytokératine 10 et la loricrine, à une autre protéine de la matrice appelée involucrine [48]. SdrD cible la desmogléine 1, une cadhérine desmosomale surtout présente sur la muqueuse [41].

Facteurs de risque de la colonisation nasale à *S.aureus* :

Plusieurs situations liées à l'hôte augmentant le risque de colonisation nasale ont été décrits dans la littérature [24][32][49] :

L'âge : la prévalence est plus élevée chez les enfants et les adultes jeunes par rapport aux adultes et aux personnes âgées.

Le contexte clinique : hémodialyse ; greffe d'organes ; infection par VIH ; diabète surtout insulino-dépendant ; obésité ; toxicomanie par voie intraveineuse ; granulomatose avec polyangéite ; arthrite rhumatoïde ; infections de la peau et des tissus mous ; lésions cutanées chroniques (telle que la dermatite atopique) ; furonculose récurrente .

L'hémodialyse et la greffe d'organe sont les facteurs de risque les plus importants.

Portage nasal comme facteur de risque d'infections à *S.aureus* :

Le portage nasal de *S. aureus*, y compris de SARM, est clairement reconnu comme facteur de risque indépendant d'infections ultérieures chez le porteur [50][51] et constitue un réservoir important pour la transmission et la dissémination de la bactérie dans la population [25].

Dans les infections du site opératoire après chirurgie orthopédique, gynécologique, et cardiaque ce risque est multiplié par 9 [50][55] et dans 80% des cas, les souches nasales et d'infections sont reliées génétiquement. En hémodialyse comme en dialyse péritonéale, le risque de portage nasal augmente d'un facteur 4 le risque d'infection à *S. aureus*, et 80 à 90 % des patients infectés étaient porteurs nasaux de *S. aureus* au préalable. Cette relation portage nasal-infection est également bien établie pour les infections en réanimation (sepsis, infections sur cathéters veineux centraux) et les infections de la peau et de tissus mous [49][50].

Le portage nasal du SARM se surajoute à ces risques et pose un sérieux défi à la fois préventif et thérapeutique chez certaines populations vulnérables. Environ 10 à 20% des porteurs de SARM développeront une infection durant leur hospitalisation et ce risque d'infection persiste même après sortie de l'hôpital.

2. Portage nasal de *S.aureus* et infections du pied diabétique :

S.aureus est la principale étiologie des infections du pied diabétique (IPD) [13][16]. Bien que le diabète soit un facteur de risque reconnu de portage nasal de *S.aureus* et particulièrement de SARM, très peu d'études ont évalué l'association entre ce portage et la probabilité de survenue d'IPD par la souche nasale. De plus, les conclusions de ces études étaient peu concluantes en raison soit d'un faible échantillonnage soit de l'absence de typage moléculaire des souches isolées du nez et d'IPD. Le taux de portage décrits dans ces travaux s'élevait à 41.9% pour le *S.aureus* et 40.85% pour le SARM et lien génétique entre les souches de portage et celles du pied pouvait atteindre 92.1% [26].

Fréquence du portage nasal de *S.aureus* et IPD :

Dans les IPD, la plupart des études avaient décrit des fréquences élevées de portage nasal de *S.aureus* dépassant 30 % confirmant ainsi le rôle du diabète comme facteur de risque important prédisposant à la colonisation nasale. Les taux suivants avaient aussi été rapportés : Etats Unis (31.6%), France (39.50%), Iraq (37.39%), Turquie (41.9%). Le travail de Lin et al à Taiwan, retrouvait un taux bien plus faible de l'ordre de 15.2% [25,26].

Fréquence du portage nasal de SARM et IPD :

Dans la population générale, la fréquence du portage nasal de SARM se situe entre 1 à 3% selon Sharara et al [23]. Dans les IPD, la littérature rapporte des fréquences supérieures avec des taux disparates : 5.4% à Taiwan, 9.9% en Turquie [25], 8.9% aux Etats-Unis et jusqu'à 24.7% en Iran. Selon Lin et al, le portage nasal du SARM était un facteur de risque significatif de survenue d'IPD à SARM.

Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN) du portage nasal à *S.aureus* et IPD :

Certaines études avaient pu évaluer la sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN du portage nasal du *S.aureus* chez les diabétiques avec IPD.

Le travail de Dunyach-Remy effectué en France (2017) portant sur 276 patients avec IPD trouvait les résultats suivants : une sensibilité, une spécificité, une VPP et une VPN évaluées respectivement à 58.4, 92.2, 92.7 et 56.9%. Ces résultats confirmaient le rôle important du dépistage nasal pour l'identification des patients avec IPD à *S.aureus* et suggéraient la nécessité de répéter les prélèvements de dépistage chez les patients pour lesquels le premier écouvillonnage nasal revenait négatif avant de conclure à une faible probabilité d'avènement d'IPD. Haleem et al estimait la sensibilité et la spécificité du portage nasal à *S.aureus* dans les IPD à 41% et 74% respectivement. Il concluait qu'une faible valeur de VPP de dépistage nasal, aussi bien pour le *S.aureus* que pour le SARM, constituait un mauvais marqueur de prédiction d'IPD endogène à *S.aureus*.

Sensibilité spécificité, VPP, VPN du portage nasal de SARM et IPD :

Le travail de Mergenhagen et al concluait qu'une VPN d'environ 90% pour un dépistage nasal de SARM dans les IPD était significativement corrélée à une culture négative au niveau du pied et donc à une absence d'IPD à SARM dans la semaine qui suivait le prélèvement nasal.

Ce résultat permettait aux référents en antibiothérapie une optimisation de l'usage des antibiotiques en évitant le recours ou en proposant d'emblée une désescalade de toute molécule anti-SARM chez les patients dont l'état clinique n'était pas grave. La même étude démontrait qu'environ 71% d'antibiothérapie anti-SARM principalement à base de vancomycine était non justifiée. En plus du risque de sélection de souches VISA ou hétéro-VISA, l'usage de la vancomycine est problématique en raison de sa pharmacocinétique variable exigeant un monitoring régulier et de sa néphrotoxicité.

La série de Brondo et al incluant 200 patients avec IPD estimait la VPN à 94% , la VPP à 58% du portage nasal de SARM avec une sensibilité et une spécificité de 56 et 94% respectivement. Ce travail confortait le rôle d'une forte VPN dans la désescalade rapide de l'antibiothérapie anti-SARM et la réduction de ses effets indésirables. Une VPP inférieure à 50% s'était révélée faiblement contributive dans la prédiction du risque infectieux à SARM. D'autres études avaient également montré une VPN élevée de SARM à partir d'autres sites de portage : rectum, selles, vagin, gorge, appareil génital. L'importance de la VPN du dépistage nasal du SARM dans l'exclusion des infections chez les porteurs avait aussi été démontrée dans de multiples études en réanimation et dans les pneumonies. La pertinence du dépistage nasal à SARM devrait être prise en compte dans le cadre d'une stratégie d'optimisation de l'usage des antibiotiques dans les IPD.[51]

Tableau 2 : Fréquence du portage nasal de *S.aureus* chez les patients avec IPD selon les études

Auteur [Réf]	Année	Lieu	<i>S.aureus</i>	SARM
Stanaway et al [74]	2007	Royaume-Uni	-	16.92
Kutlu et al [25]	2012	Turquie	41.9	09.9
Taha et al [26]	2013	Iraq	37.39	15.65
Haleem et al [64]	2014	Etats-Unis	31.6	08.9
Dunyach-Remy et al[65]	2016	France	39.5	16.5
Lin et al [63]	2018	Taiwan	15.2	2.8
Brondo et al [69]	2020	Etats-Unis	-	12

3. Techniques microbiologiques de dépistage du portage nasal :

Le prélèvement se fait par écouvillonnage au niveau du vestibulum nasi des narines antérieures en effectuant au moins 05 rotations. Les écouvillons floqués offrent la meilleure sensibilité de détection. La mise en culture se fait sur sélectifs pour les staphylocoques tel que le milieu de Chapman ou encore mieux sur milieux chromogènes spécifiques pour *S.aureus*. Ces milieux permettent de s'affranchir des risques de contamination liés à aux bactéries commensales du microbiote nasal [32]. La détection directe du génome à partir du prélèvement par test d'amplification génique type PCR en temps réel est possible et permet d'obtenir un résultat en moins de 02 heures. Il n'offre pas en revanche la possibilité d'isoler la souche pour l'étude de la sensibilité aux antibiotiques et le typage moléculaire [32].

4. Intérêt du dépistage nasal et de la décontamination nasale de *S.aureus*:

L'identification des porteurs de *S.aureus* et de SARM au niveau du nez permet de proposer des stratégies de prévention chez les patients à risque majeure d'infection ultérieure [29]. La décontamination est une approche préventive qui consiste à éradiquer le portage pour réduire le risque infectieux [29][30] par deux moyens [29]: la prévention des infections invasives chez les porteurs et la réduction de la transmission croisée entre patients. Elles font appel à l'application nasale de topiques antibiotiques ou antiseptiques (mupirocine, retapamuline, povidone-iodée) et à la toilette cutanée avec une solution d'antiseptiques (chlorhexidine gluconate, hypochlorite de sodium) [23].

Les risques qui y sont associés sont la toxicité des antiseptiques et la sélection de résistance à la mupirocine, molécule la plus utilisée. Des résistances à la mupirocine ont d'ailleurs abouti à des échecs de la décontamination.

L'efficacité de la décontamination chez certaines populations à risque est bien documentée. Qu'elle soit universelle ou ciblée, elle a prouvé son efficacité dans la réduction des infections associées aux soins à bactéries multirésistantes dont le SARM [23], en réanimation et surtout chez les hémodialysés et les patients en dialyse péritonéales. Elle a également permis de réduire la survenue d'infections invasives ultérieures chez les porteurs et la transmission croisée entre patients [30].

En revanche, le bénéfice d'une telle démarche préventive pour lutter contre les infections au pied chez les diabétiques fait l'objet de débat et demeure à ce jour discuté. Il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation universelle pour la décolonisation nasale systématique par la mupirocine chez diabétiques porteurs de *S.aureus* au niveau du nez.

Conclusion :

Le portage nasal constitue non seulement un réservoir prépondérant de transmission interhumaine et de dissémination de *S.aureus* mais surtout un facteur de risque reconnu d'infection ultérieure par la même souche chez le porteur. La fréquence du portage nasal de *S.aureus*, qui représente de loin la principale étiologie microbienne de l'infection du pied diabétique, est importante chez les diabétiques avec ulcère au pied. Le lien entre le portage nasal et les IPD à *S.aureus* a été documenté dans nombre d'études et en raison de l'allure épidémique que prend le diabète sucré dans le monde, la morbi-mortalité attribuée à l'infection du pied diabétique (IPD) est amenée à s'accroître significativement.

L'identification précoce des diabétiques porteurs de *S.aureus* au niveau du nez permet une intervention thérapeutique à un stade précoce de l'ulcère infecté avant l'évolution vers des formes sévères compliquées. Il est intéressant de réaliser systématiquement des prélèvements nasaux de dépistage dès la consultation ou l'admission des patients pour ulcère au pied.

Si la décontamination nasale par la mupirocine a prouvé son efficacité dans la réduction du risque infectieux dans de multiples situations cliniques (infections du site opératoire, patients en réanimation, hémodialysés) [23][30] ses bienfaits sont sous-étudiés et ne font pas encore l'objet de recommandations universelles.

Il convient ainsi d'étudier et d'évaluer son impact sur le portage nasal et la réduction de la fréquence des IPD à *S.aureus* chez les diabétiques porteurs.

Références :

1. Tran, A. A., Filleron, A. (2020). Infections à staphylocoques de l'enfant : aspects physiopathologiques, bactériologiques et cliniques. EMC – Pédiatrie/Maladies infectieuses, 40 (03) :1-13. [https://doi.org/10.1016/S1166-8598\(21\)42881-4](https://doi.org/10.1016/S1166-8598(21)42881-4).
2. Tong, S.Y.C., Davis, J.S., Eichenberger, E., Holland, T.L., Fowler, V.G. (2015). *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. Clin Microbiol Rev, 28(3) : 603-661. <https://doi.org/10.1128/CMR.00134-14>.
3. Tam, K., Torres, V.J. (2019). *Staphylococcus aureus* Secreted Toxins and Extracellular Enzymes. Microbiol Spectr, 7(2):1-34. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0039-2018>.

4. Dumitrescu,O. (2012). *Staphylococcus aureus* et maladies toxiniques.Revue Francophone des Laboratoires, 439 : 44-56. [https:// doi.org/RFL-02-2012-42-439BIS-1773-035X-101019-201200134](https://doi.org/RFL-02-2012-42-439BIS-1773-035X-101019-201200134).
5. Cheung,G.Y.C., Bae,J.S., Otto,M. (2021). Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence*, 021;12(1):547-569. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1878688>.
6. Vestergaard,M., Frees,D., Inger,H. (2019). Antibiotic Resistance and the MRSA Problem. *Microbiol Spectr*, 7(2):1-2 . <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0057-2018>.
7. Foster,T.J. (2017). Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. *FEMS Microbiology Reviews*, 14(3) :430-449. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux007>.
8. Bagnoli,F., Rappuoli,R., Grandi,G. (2017). *Staphylococcus aureus* Microbiology, Pathology, Immunology, Therapy and Prophylaxis © Springer International Publishing, 1-20 [https:// doi.org/10.1007/978-3-319-72063-0](https://doi.org/10.1007/978-3-319-72063-0).
9. Lee,A.S., de Lencastre,H., Garau,J., Kluytmans,J., Malhotra-Kumar,S., Peschel,A., Harbarth,S. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Primers*, 4:18033. [https:// doi.org/10.1038/nrdp.2018.33](https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.33).
10. Lakhundi,S., Zhang,K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev*. 2018 S;31(4):1-103. [https:// doi.org/10.1128/CMR.00020-18](https://doi.org/10.1128/CMR.00020-18).
11. Hatlen,T.J., Miller,L.G.(2021). Staphylococcal Skin and Soft Tissue Infections. *Infect Dis Clin North Am*, 35(1):81-105. [https:// doi.org/10.1016/j.idc.2020.10.003](https://doi.org/10.1016/j.idc.2020.10.003).
12. Larquey,M., Mahé,E. (2018). Infections cutanées à staphylocoque et streptocoque chez l'enfant Staphylococcal and streptococcal skin infections in children. *Perfectionnement en Pédiatrie*, 1:25–31. [https:// doi.org/10.1016/j.perped.2018.01.015](https://doi.org/10.1016/j.perped.2018.01.015).
13. Hawkins,B.K., Barnard,M., Barber,K.E., Stover,K.R., Cretella,D.A., Wingler,M.J.B., Wagner,J.L. 52022). Diabetic foot infections: A microbiologic review. *The Foot*, 2022 ;51: 1-11. [https:// doi.org/10.1016/j.foot.2021.101877](https://doi.org/10.1016/j.foot.2021.101877).
14. Carro,G.V., Saurral,R., Salvador-Sagüez,F., Witman,E.L. (2022). Diabetic Foot Infections: Bacterial Isolates From the Centers and Hospitals of Latin American Countries. *Int J Low Extrem Wounds*, 21(4):562-573. [https:// doi.org/10.1177/1534734620976305](https://doi.org/10.1177/1534734620976305).
15. Dunyach-Remy,C., Ngba Essebe,C., Sotto,A., Lavigne,J.P.(2016). *Staphylococcus aureus* Toxins and Diabetic Foot Ulcers: Role in Pathogenesis and Interest in Diagnosis. *Toxins (Basel)*, 8(7):1-20. [https:// doi.org/10.3390/toxins8070209](https://doi.org/10.3390/toxins8070209).
16. Reveles,K.R., Duhon,B.M., Moore,R.J., Hand,E.O., Howell,C.K. (2016). Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Diabetic Foot Infections in a Large Academic Hospital: Implications for Antimicrobial Stewardship. *PLoS One*, 11(8):1-8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161658>.
17. Arias,M., Hassan-Reshat,S., Newsholme,W. (2019). Retrospective analysis of diabetic foot osteomyelitis management and outcome at a tertiary care hospital in the UK. *PLoS One*, 14(5): 1-16. [https:// doi.org/10.1371/journal.pone.0216701](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216701).
18. Blanchette,V., Brousseau-Foley,M. (2021). Prise en charge multidisciplinaire de l'infection de l'ulcération plantaire diabétique. *Rev Med Interne*, 42(3):193-201. [https:// doi.org/10.1016/j.revmed.2020.09.004](https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.09.004).
19. Orioli,L., Vandeleene,B. (2017). La prise en charge du pied diabétique : de la nécessité d'une équipe pluridisciplinaire . *Louvain Med*, 136 (3) : 187-194 .
20. Chanson-Höglund,H., Christie,D., Assal,M., Jeannot,E. (2021). Expérience clinique d'une orthèse de décharge pour prévenir et guérir les ulcères digitaux du pied diabétique *Rev Med Suisse*, 17(725):315-19.
21. Polk,C., Sampson,M.M., Roshdy,D., Davidson,L.E. (2021). Skin and Soft Tissue Infections in Patients with Diabetes Mellitus. *Infect Dis Clin North Am*, 35(1):183-197. [https:// doi.org/10.1016/j.idc.2020.10.007](https://doi.org/10.1016/j.idc.2020.10.007).
22. Laux ,C., Peschel, A., Krismer,B. (2019). *Staphylococcus aureus* Colonization of the Human Nose and Interaction with Other Microbiome Members. *Microbiol Spectr* ,7(2) : 1-10. [https:// doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0029-2018](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0029-2018).
- 23.Sharara,S.L., Maragakis ,L.L., Cosgrove,S.E.(2021). Decolonization of *Staphylococcus aureus*. *Infect Dis Clin North Am*, 35(1):107-133. [https:// doi.org/10.1016/j.idc.2020.10.010](https://doi.org/10.1016/j.idc.2020.10.010).
24. Sakr,A., Brégeon,F., Mège,J.L., Rolain,J.M., Blin, O.(2018). *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization: An Update on Mechanisms, Epidemiology, Risk Factors, and Subsequent Infections. *Front Microbiol* ,10 :1-15. [https:// doi.org/10.3389/fmicb.2018.02419](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02419).

25. Kutlu,S.S., Cevahir,N., Akalin,S., Akin,F., Caylak,S.D., Bastemir, M., Tekin ,K. (2012) Prevalence and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a diabetic outpatient population: A prospective cohort study *American Journal of Infection Control* , 40: 365-8. [https:// doi.org/10.1016/j.ajic.2011.05.009](https://doi.org/10.1016/j.ajic.2011.05.009).
26. Taha ,A.A. (2013). Relationship and susceptibility profile of *Staphylococcus aureus* infection diabetic foot ulcers with *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *The Foot* , 23 : 11-16. [https:// doi.org/10.1016/j.foot.2012.10.003](https://doi.org/10.1016/j.foot.2012.10.003).
27. Kaspar,U., Kriegeskorte,A., Schubert,T., Peters,G., Rudack,C., Pieper,D.H., Wos-Oxley ,M., Becker,K.(2016). The culturome of the human nose habitats reveals individual bacterial fingerprint patterns. *Environ Microbiol* , 18:2130–2142. [https:// doi.org/10.1111/1462-2920.12891](https://doi.org/10.1111/1462-2920.12891).
28. Wertheim, H.F., Melles,D.C., Vos,M.C., van Leeuwen,W., van Belkum,A., Verbrugh,H.A., Nouwen,J.L. (2005).The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis*, 5(12):751-62. [https:// doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70295-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70295-4).
29. Camus,C. (2013). Faut-il décoloniser les patients porteurs de staphylocoques dorés résistants à la méticilline en réanimation ? *Réanimation* ,22:297-305. [https:// doi.org/10.1007/s13546-013-0671-1](https://doi.org/10.1007/s13546-013-0671-1).
30. Lucet,J.C. (2002).Place de la décontamination pour la prévention des infections hospitalières à *Staphylococcus aureus*. *La Lettre de l'Infectiologue*, 06 : 169-173.
31. Gagnaire,J., Botelho-Nevers, E., Martin-Simoes,,&al. (2019). Interplay of nasal and rectal carriage of *Staphylococcus aureus* in intensive care unit patients.*European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 7: 1-9. [https:// doi: 10.1007/s10096-019-03613-z](https://doi.org/10.1007/s10096-019-03613-z).
32. Verhoeven ,P.O., Gagnaire,J., Botelho-Nevers,E., &al.(2014). Detection and clinical relevance of *Staphylococcus aureus* nasal carriage: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther* ,12(1):75-89. [https:// doi.org/10.1586/14787210.2014.859985](https://doi.org/10.1586/14787210.2014.859985).
33. Wertheim,H.F., Melles,D.C., Vos,M.C., van Leeuwen,W., van Belkum,A., Verbrugh, H.A., Nouwen,J.L. (2005) The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* , 5(12):751-62. [https:// doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70295-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70295-4).
34. Krismer,B., Weidenmaier,C., Zipperer,A., Peschel,A.(2017). The commensal lifestyle of *Staphylococcus aureus* and its interactions with the nasal microbiota. *Nat Rev Microbiol* ,15(11):675-687. [https:// doi.org/10.1038/nrmicro.2017.104](https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.104).
35. Nouwen,J.L., Ott,A., Kluytmans-Vandenbergh,M.F., Boelens,H.A., Hofman,A., van Belkum,A., Verbrugh,H.A. (2004). Predicting the *Staphylococcus aureus* nasal carrier state: derivation and validation of a "culture rule". *Clin Infect Dis*, 39(6):806-11. [https:// doi.org/10.1086/423376](https://doi.org/10.1086/423376).
36. Turner,N.A., Sharma-Kuinkel,B.K., Maskarinec,S.A., Eichenberger,E.M., Shah,P.P., Carugati,M., Holland,T.L., Fowler,V.G.Jr.(2019). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol*, 17(4):203-18. [https:// doi.org/10.1038/s41579-018-0147-4](https://doi.org/10.1038/s41579-018-0147-4).
37. Yan,M., Pamp,S.J., Fukuyama,J., Hwang,P.H., Cho,D.Y., Holmes,S., Relman,D.A.(2013). Nasal microenvironments and interspecific interactions influence nasal microbiota complexity and *S. aureus* carriage. *Cell Host Microbe*, 14(6):631-40. [tps:// doi.org/10.1016/j.chom.2013.11.005](https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.11.005).
38. Human Microbiome Project Consortium. (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 486:207-14. [https:// doi.org/10.1038/nature11234](https://doi.org/10.1038/nature11234).
39. Liu,C.M., Price,L.B., Hungate,B.A., Abraham,A.G., Larsen,L.A., Christensen,K., Stegger,M., Skov,R., Andersen,P.S. (2015). *Staphylococcus aureus* and the ecology of the nasal microbiome. *Sci Adv*, 1(5): 1-7. [https:// doi.org/10.1126/sciadv.1400216](https://doi.org/10.1126/sciadv.1400216).
40. Camarinha-Silva,A., Jáuregui,R., Pieper,D.H., Wos-Oxley, M.L. (2012). The temporal dynamics of bacterial communities across human anterior nares. *Environ Microbiol Rep*, 4:126- 32. [https:// doi.org/10.1111/j.1758-2229.2011.00313.x](https://doi.org/10.1111/j.1758-2229.2011.00313.x).
41. Corrigan,R.M., Miajlovic,H., Foster,T.J. (2009). Surface proteins that promote adherence of *Staphylococcus aureus* to human desquamated nasal epithelial cells. *BMC Microbiol*, 9: 1-10. [https:// doi.org/10.1186/1471-2180-9-22](https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-22).
42. Baur,S., Rautenberg,M., Faulstich,M., Grau,T., Severin,Y., Unger,C., Hoffmann,W.H., Rudel,T., Autenrieth,I.B., Weidenmaier,C. (2014). A nasal epithelial receptor for *Staphylococcus aureus* WTA governs adhesion to epithelial cells and modulates nasal colonization. *PLoS Pathog*, 10(5):1-13. [https:// doi.org/10.1371/journal.ppat.1004089](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004089).
43. Weidenmaier,C., Kokai-Kun,J.F., Kristian,S.A., Chanturiya,T., Kalbacher,H., Gross,M., Nicholson,G., Neumeister,B., Mond,J.J., Peschel,A. (2004). Role of teichoic acids in *Staphylococcus aureus* nasal colonization, a major risk factor in nosocomial infections. *Nat Med*, 10:243-45. [https:// doi.org/10.1038/nm991](https://doi.org/10.1038/nm991).

44. Weidenmaier,C., Goerke,C., Wolz,C. (2012). Staphylococcus aureus determinants for nasal colonization. Trends Microbiol, 20:243-250. [https:// doi.org/10.1016/j.tim.2012.03.004](https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.03.004).
45. Weidenmaier,C., Peschel,A. (2008). Teichoic acids and related cell-wall glycopolymers in Gram-positive physiology and host interactions. Nat Rev Microbiol, 6:276-87. [https:// doi.org/10.1038/nrmicro1861](https://doi.org/10.1038/nrmicro1861).
46. Mulcahy,M.E., Geoghegan,J.A., Monk,I.R., O'Keeffe,K.M., Walsh,E.J., Foster,T.J., McLoughlin,R.M. (2012). Nasal colonisation by Staphylococcus aureus depends upon clumping factor B binding to the squamous epithelial cell envelope protein loricrin. PLoS Pathog, 8(12): 1-14. [https:// doi.org/10.1371/journal.ppat.1003092](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003092).
47. Wertheim,H.F., Walsh,E., Choudhury,R., Melles,D.C., Boelens,H.A., Miajlovic,H., Verbrugh,H.A., Foster,T., van Belkum,A. (2008). Key role for clumping factor B in Staphylococcus aureus nasal colonization of humans. PLoS Med, 5(1):1-9. [https:// doi.org/10.1371/journal.pmed.0050017](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050017).
48. Clarke,S.R., Andre,G., Walsh,E.J., Dufrêne,Y.F., Foster,T.J., Foster,S.J. (2009).Iron-regulated surface determinant protein A mediates adhesion of Staphylococcus aureus to human corneocyte envelope proteins. Infect Immun, 77:2408-16. [https:// doi.org/10.1128/IAI.01304-08](https://doi.org/10.1128/IAI.01304-08).
49. Brown,A.F., Leech, J.M., Rogers,T.R., McLoughlin,R.M.(2014). *Staphylococcus aureus* colonization: modulation of host immune response and impact on human vaccine design. Frontiers in Immunology, 4: 1-20. [https:// doi.org/10.3389/fimmu.2013.00507](https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00507).
50. Kluytmans,J., van Belkum,A., Verbrugh,H. (1997). Nasal carriage of Staphylococcus aureus: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. Clin Microbiol Rev,10(3):505-20. [https:// doi.org/10.1128/CMR.10.3.505](https://doi.org/10.1128/CMR.10.3.505).
51. von Eiff,C., Becker,K., Machka,K., Stammer,H., Peters,G.(2001). Nasal carriage as a source of Staphylococcus aureus bacteremia. Study Group. N Engl J Med, 344(1):11-16. [https:// doi.org/10.1056/NEJM200101043440102](https://doi.org/10.1056/NEJM200101043440102).