

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche scientifique



**Université BADJI MOKHTAR - Annaba**

**Faculté de médecine**

**Département de pharmacie**



**Thèse pour l'obtention du grade  
De Docteur En Sciences Médicales**

**« Relation entre le portage nasal et digestif de  
*Staphylococcus aureus* et l'infection des plaies du  
pied chez le diabétique »**

**Document de soutenance de :**

**Docteur OTMANE Adnène**  
Maître-assistant en Microbiologie

**Directeur de thèse :**

Professeur M. DEKHIL Faculté de Médecine d'Annaba

**Président du Jury :**

Professeur M. AIDAOUI Faculté de Médecine d'Annaba

**Examineurs :**

Professeure S.NEDJAI Faculté de Médecine d'Annaba

Professeure H.TALI-MAAMAR Faculté de Médecine d'Alger

Professeur M.BENMHIDI Faculté de Médecine de Batna

**Année 2023**

# Remerciements

**Au Professeur DEKHIL Mazouz , mon maître et directeur de thèse.**

Les mots ne suffisent certainement pas pour exprimer le grand honneur et l'immense plaisir que j'ai eu à travailler sous votre direction pour vous témoigner ma profonde reconnaissance de m'avoir confié ce travail, pour tout ce que vous m'avez appris, pour vos conseils et votre disponibilité. Permettez-moi de vous exprimer ma profonde gratitude, mon profond respect et ma sincère reconnaissance.

**Au Professeur AIDAOUI Mekki , chef de service des maladies infectieuses du CHU Annaba.**

Je vous remercie infiniment, cher maître, pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger et présider le jury de cette thèse. Votre gentillesse , votre compétence ainsi que vos qualités humaines et professionnelles, nous inspirent une grande admiration et un profond respect. Veuillez trouver ici, cher maître, le témoignage de ma grande gratitude.

**Au Professeure NEDJAI Sabrina, cheffe de service du laboratoire de microbiologie du CHU d'Annaba.**

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance pour votre soutien indéfectible, vos conseils pertinents , votre aide et vos encouragements permanents. Vous me faites un grand honneur en acceptant de juger mon travail.

**Au Professeure TALI-MAAMAR Hassiba**, cheffe de service du Laboratoire de Bactériologie Médicale et Surveillance de la Résistance aux Antibiotiques de l'Institut Pasteur d'Alger.

Je vous exprime mes vifs remerciements d'avoir bien voulu m'accueillir dans votre laboratoire sans lequel tout ce travail n'aurait pu aboutir. Je vous suis également reconnaissant pour l'accueil, l'attention, l'aide, et le soutien que vous m'avez témoignés en m'acceptant au sein de votre équipe. Je vous dis mes vifs remerciements pour l'honneur que vous me faites de participer à ce jury de thèse

**A Professeur BENMHIDI Messaoud**, ex chef de service du laboratoire de microbiologie du CHU de Batna.

Je vous remercie infiniment, cher maître, pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail ainsi que pour votre gentillesse et votre disponibilité. Vos compétences et vos remarques pertinentes contribueront à parfaire ce travail. Je tiens à vous exprimer, cher maître, ma profonde gratitude et mes remerciements les plus sincères.

# Remerciements

**A Mes Consœurs Dr Harbi**, actuelle Cheffe de Service d'Endocrinologie du CHU d'Annaba, **Dr Hachelef, Dr Moussaoui**,

Vous avez été très aimables lorsque vous m'avez ouvert les portes de votre service, je suis très touché par l'intérêt que vous avez toujours accordé à ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma haute considération et mon profond respect pour votre disponibilité, votre amabilité et pour toute l'aide apportée à la réalisation de ce travail.

A tout le personnel du service d'endocrinologie, un grand merci. Soyez assuré de ma sincère gratitude et de mes remerciements.

**A tout le personnel du Laboratoire de Bactériologie Médicale et Surveillance de la Résistance aux Antibiotiques de l'Institut Pasteur d'Alger**,

Vous n'avez ménagé aucun effort pour m'aider à parachever ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect pour votre accueil et votre générosité.

**A Monsieur le Professeur Amoura Kamel**, chef de service du laboratoire central du CAC d'Annaba et Doyen de la faculté de médecine d'Annaba,

Veillez recevoir mes sincères sentiments de gratitude et mes meilleurs remerciements pour votre disponibilité, votre appui et vos conseils.

Je tiens également à remercier tous mes collègues, le personnel médical et paramédical de notre laboratoire pour leur soutien et leur contribution dans la réalisation de ce travail.

A tous ceux qui m'ont aidé à la réalisation de ce travail.

# Remerciements

## **A Mes Très Chers Parents,**

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

## **A Ma très Chère Femme,**

Les mots ne suffisent pas pour exprimer mon amour et ma considération. Je te remercie d'avoir pris soin de moi et m'avoir supportée pendant ces « quelques » années de dur labeur. C'était bien trop long mais c'est enfin terminé. Merci pour tes sacrifices, tes encouragements, ta patience, ton amour, tes petites attentions, et tout ce que tu m'apportes au quotidien depuis notre mariage.

## **A mes très chers enfants,**

Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur et de longue vie.

## **A Ma très Chère Sœur Amel, Professeure en Biochimie au CHU de Bab El Oued,**

Un énorme merci pour ton aide, ton soutien, tes encouragements et tes conseils précieux.

A tous mes frères et Sœurs ;

A tous les membres de la famille Bedjaoui

A tous ceux qui m'ont aidé

Merci pour votre soutien et vos encouragements

# Sommaire

|  |    |
|--|----|
| <b>Abréviations</b> .....  |    |
| <b>Liste des tableaux</b> .....  |    |
| <b>Liste des figures</b> .....   |    |
| <b>Introduction</b> .....  | 1  |
| <b>Revue de la littérature</b> .....   | 4  |
| <b>Chapitre 1 : Diabète et complications</b> .....                                     | 5  |
| 1. Définition du diabète .....   | 5  |
| 2. Epidémiologie du diabète .....  | 5  |
| 3. Classification des états diabétiques .....  | 5  |
| 4. Clinique et diagnostic du diabète .....   | 6  |
| 5. Complications métaboliques .....  | 7  |
| 5.1. Complications métaboliques aiguës.....  | 7  |
| 5.2. Complications métaboliques chroniques .....                                       | 7  |
| <b>Chapitre 2 : Pied diabétique et infection</b> .....                                 | 8  |
| 1. Définition de l'ulcère du pied (UPD) .....  | 8  |
| 2. Définition de l'infection du pied diabétique .....                                  | 8  |
| 3. Epidémiologie de l'UPD .....  | 8  |
| 4. Epidémiologie du coût de l'UPD .....  | 9  |
| 5. Facteurs favorisant l'UPD .....   | 9  |
| 6. Facteurs de risque d'infection de l'UPD .....                                       | 10 |
| 7. Physiopathologie de l'ulcère du pied diabétique .....                               | 10 |
| 8. Classification des UPD .....  | 12 |
| 9. Clinique de l'infection du pied diabétique .....                                    | 14 |
| 10. Epidémiologie microbienne des infections du pied diabétique .....                  | 15 |
| 11. Biofilms et infections du pied diabétique .....                                    | 16 |
| 12. Hospitalisation .....  | 16 |
| 13. Complications de l'IPD.....  | 17 |
| <b>Chapitre 3 : Diagnostic bactériologique des infections du pied diabétique</b> ..... | 19 |
| 1. Prélèvements bactériologiques .....   | 19 |
| 2. Mise en culture des prélèvements.....   | 23 |
| 3. Interprétation des cultures.....  | 24 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Chapitre 4 : Approches thérapeutiques et préventives de l'UPD</b> .....                         | 28 |
| I. Approches thérapeutiques.....   | 28 |
| II. Prévention des UPD .....   | 32 |
| <b>Chapitre 5 caractéristiques générales du <i>Staphylococcus aureus</i></b> .....                 | 34 |
| 1. Taxonomie .....   | 34 |
| 2. Habitat .....   | 35 |
| 3. Transmission .....  | 35 |
| 4. Caractères bactériologiques.....  | 35 |
| 5. Pouvoir pathogène.....  | 36 |
| 5.1. Infections suppuratives superficielles et profondes.....                                      | 35 |
| 5.2. Infections non suppuratives d'origine toxinique.....  | 35 |
| 5.3. Infections associées aux soins.....   | 36 |
| 6. Facteurs de virulence .....   | 37 |
| 6.1. Paroi .....   | 38 |
| 6.2. Capsule .....   | 38 |
| 6.3. Facteurs d'adhésion.....  | 38 |
| 6.4. Substances élaborées et secrétées .....   | 39 |
| 7. Régulation de la virulence .....  | 42 |
| <b>Chapitre 6 : Diagnostic bactériologique des infections à <i>Staphylococcus aureus</i></b> ..... | 43 |
| 1. Prélèvements et transport .....   | 43 |
| 2. Examen direct .....   | 43 |
| 3. Mise en culture .....   | 43 |
| 4. Identification .....  | 44 |
| 5. Recherche des toxines.....  | 46 |
| <b>Chapitre 7 : Antibiotiques antistaphylococciques</b> .....                                      | 47 |
| 1. $\beta$ -lactamines .....   | 47 |
| 2. Aminosides .....  | 48 |
| 3. Macrolides et apparentés .....  | 48 |
| 4. Glycopeptides .....   | 49 |
| 5. Fluoroquinolones .....  | 50 |
| 6. Rifamycines .....   | 50 |
| 7. Tétracyclines .....   | 50 |
| 8. Sulfamides et triméthoprime.....  | 50 |
| 9. Fosfomycine .....   | 51 |
| 10. Oxazolidinones (linézolide) .....  | 51 |

|   |    |
|---|----|
| 11. Lipopeptides (daptomycine ) .....   | 51 |
| 12. Phénicolés .....  | 51 |
| 13. Acide fusidique.....  | 52 |
| 14. Mupirocine .....  | 52 |
| <b>Chapitre 8 : <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la métiline (SARM)</b> ..... | 53 |
| 1. Emergence du SARM .....  | 53 |
| 2. Caractéristiques moléculaires du SARM .....  | 53 |
| 3. Hypothèses sur l'origine des gènes mec et cassettes .....                          | 54 |
| 4. L'élément génétique mobile SCCmec et son organisation structurale .....            | 54 |
| 5. Nomenclature des SCCmec .....  | 55 |
| 6. Définition et caractéristiques du CA-MRSA .....                                    | 57 |
| 7. Lignées ou clones de SARM .....  | 57 |
| <b>Chapitre 9: Typage du <i>Staphylococcus aureus</i></b> .....                       | 59 |
| 1. Intérêt du typage épidémiologique de <i>S.aureus</i> .....                         | 59 |
| 2. Méthodes de typage de <i>S.aureus</i> .....  | 59 |
| 2.1. Typage phénotypique .....  | 59 |
| 2.2. Typage moléculaire.....  | 60 |
| <b>Chapitre 10 : Portage nasal du <i>S.aureus</i></b> .....                           | 63 |
| <b>Chapitre 11 : Portage digestif du <i>S.aureus</i></b> .....                        | 70 |
| <b>Partie pratique</b> .....  | 73 |
| <b>Chapitre1 : Matériels et méthodes</b> .....  | 74 |
| I. Période et lieu de l'étude .....   | 75 |
| II. Caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la population d'étude.....      | 75 |
| III. Etude bactériologique .....  | 76 |
| 1. Prélèvements .....   | 76 |
| 2. Traitement des prélèvements .....  | 78 |
| 3. Identification bactérienne .....   | 78 |
| 4. Etude de la sensibilité aux antibiotiques .....                                    | 78 |
| 5. Biologie moléculaire .....   | 79 |
| III. Tests statistiques employées .....   | 83 |
| IV. Limites de l'étude .....  | 83 |
| <b>Chapitre 2 : Résultats</b> .....   | 84 |
| 1. Partie descriptive .....   | 85 |
| 1.1. Fréquence des infections du pied diabétique .....                                | 86 |
| 1.2. Fréquence des portages nasal et digestif du <i>S.aureus</i> .....                | 87 |

|  |     |
|--|-----|
| 1.3. Caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la population d'étude                           | 89  |
| 1.4. Profil bactériologique .....  | 110 |
| 1.5. Résistance bactérienne aux antibiotiques .....  | 115 |
| 1.6. Biologie moléculaire .....  | 135 |
| 2. Partie analytique .....   | 140 |
| 2.1. Evaluation des dépistages nasal et digestif dans l'identification des IPD à <i>S.aureus</i> ..... | 140 |
| 2.2. Evaluation des facteurs de risque associés aux IPD à <i>S.aureus</i>                              | 142 |
| <b>Chapitre 03 : Discussion</b> .....  | 145 |
| 1. Prévalence des UPD .....  | 146 |
| 2. Caractères cliniques et épidémiologiques de la population d'étude .....                             | 148 |
| 3. Profil bactériologique et résistance aux antibiotiques .....  | 164 |
| 4. Portage .....   | 182 |
| 5. Facteurs de risque associés aux IPD à <i>S.aureus</i> .....   | 196 |
| 6. Gènes des facteurs de virulence (PVL, TSST) de <i>S.aureus</i> .....                                | 200 |
| 7. Typage moléculaire des souches de <i>S.aureus</i> .....   | 205 |
| 8. Concordance entre le double portage nasal et digestif et l'IPD .....                                | 211 |
| 9. Recommandations et perspectives .....   | 213 |
| <b>Conclusion</b> .....  | 215 |
| <b>Bibliographie</b> .....   | 217 |
| <b>Annexes</b> .....   | 265 |
| <b>Résumés</b>   |     |

## ***ABRÉVIATIONS***

**ABRC** : *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes

**AK**: Amikacine

**AMC** : Ampicilline+ acide clavulanique.

**AMP.** : Amputation

**AMP** : Ampicilline.

**AOMI** : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

**ATB** : Antibiotique

**ATCD** : Antécédents

**ATM**: Aztréonam.

**AVC** : Accident vasculaire cérébral

**BGN** : Bacille à Gram négatif

**BLSE** :  $\beta$ -lactamase à spectre élargie

**BMR** : Bactérie multirésistante

**BHRe** : Bactérie hautement résistante émergente

**BORSA** : Borderline oxacillin resistant *Staphylococcus aureus*

**C1G** : Céphalosporines de première génération.

**C3G** : Céphalosporines de troisième génération.

**C3GR** : Résistance aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération

**CA-MRSA** : *Community-associated- Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*

**CA-SFM** : Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

**CAZ** : Ceftazidime

**CC** : Complexe clonal

**ccr** : *cassette chromosome recombinase*

**CGP** : Cocci à Gram positif

**CHL**: Chloramphénicol.

**CHN** : Céphalosporinase de haut niveau

**CI** : Intervalle de confiance

**CIP** : Ciprofloxacine.

**CLI** : Clindamycine

**CLSI** : *Clinical and Laboratory Standards Institute*

**CMI** : Concentration minimale inhibitrice

**COL** : Colistine.

**CTX** : Céfotaxime

**CZ** : Céfazoline

**DAP** : Daptomycine

**EC** : *Escherichia coli*

**ENT** : *Enterococcus spp*

**ERC** : Entérobactérie résistante aux carbapénèmes

**ERT** : Ertapénème.

**ERY** : Erythromycine

**FA** : Acide fucidique

**FEP** : Céfépime

**FOS** : Fosfomycine

**FOX** : Cefoxitine

**FQ** : Fluoroquinolones

**FT** : Nitrofurantoïne

**FRCDV** : Facteur de risque cardiovasculaire

**GISA** : Glycopeptide intermédiaire *Staphylococcus aureus*

**GM** : Gentamycine

**HA-MRSA** : *Hospital-associated- Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*

**Hosp.** : Hospitalisation

**HTA** : Hypertension artérielle

**IDM** : Infarctus du myocarde

**IDSA**: *The Infectious Diseases Society of America*

**IPD** : Infection du pied diabétique

**IPM** : Imipénème.

**IWGDF** : *The International Working Group on the Diabetic Foot*

**IWG-SCC** : *International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements*

**KAN** : Kanamycine.

**Kp** : *Klebsiella pneumonia*

**LA-MRSA**: *Livestock-associated- Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*

**LPD** : Dyslipidémie

**LZD** : Linézolide

**MALDI-TOF** : *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight*

**MENA** : Moyen-Orient et Afrique du Nord

**MIR** : *Proteus mirabilis*

**MLEE** : *Multi-Locus Enzyme Electrophoresis*

**MLS<sub>B</sub>** : Macrolides, lincosamides, streptogramines B.

**MLST** : *Multi-Locus Sequence Typing*

**MODSA** : *Modified Staphylococcus aureus methicillin resistant phenotype*

**MRSA** : *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*

**MSCRAMMs** : *Microbial Surface Components Recognizing Adhesive matrix Molecules*

**MSSA** : *Methicillin Susceptible Staphylococcus aureus*

**MUP** : Mupirocine

**NAL** : Acide nalidixique.

**ND** : Non disponible

**Neuro.** : Neuropathie

**NGS** : *Next generation sequencin)*

**NPD** : Neuropathie diabétique

**NPHD** : Néphropathie diabétique

**NTED** : Neonatal toxic shock-like exanthematous diseases

**ISO** : Infection du site opératoire

**Ost.** : Ostéite

**OXA** : Oxacilline

**PA** : *Pseudomonas aeruginosa*

**PAD** : Artériopathie périphérique

**PAMR** : *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant

**PARC** : *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbépnèmes

**pb** : paires de base

**PCR** : *Polymerase chain reaction*

**PEC** : prise en charge

**PEN G** : Pénicilline G

**PFGE** : *Pulsed-Field Gel Electrophoresis*

**PIP** : Pipéracilline

**PLP** : Protéine liant les pénicillines

**PVL** : leucocidine de Panton-Valentine

**QDA** : Quinupristine-dalfopristine

**RD** : Rétinopathie diabétique

**RDC** : République Démocratique du Congo

**RIF** : Rifampicine.

**SA** : *Staphylococcus aureus*

**SARM** : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

**SASM** : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

**SC** : Sténose carotidienne

**SCC** : *Staphylococcal Cassette Chromosome*

**SCN** : *Staphylococcus* à coagulase négative

**SCV** : *Small colony variant*

**SERAMs** : *Secretable Expanded Repertoire Adhesive Molecules*

**Spa** : *Surface protein A*

**SRIS** : Syndrome de réponse inflammatoire systémique

**SSSS** : *staphylococcal scalded skin syndrome*

**SSTI**: *Skin and soft tissue infections*

**ST**: *Sequence type*

**SXT** : Cotrimoxazole

**TCC** : Ticarcilline acide clavulanique

**TET** : Tétracycline.

**TOB** : Tobramycine

**TSST-1** : *toxic shock-syndrome toxin-1*

*tst* : gène codant la TSST-1

**TZP** : Pipéracilline tazobactam.

**UPD** : Ulcère du pied diabétique

**VA** : Vancomycine.

**VISA** : Vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*

**VRSA** : Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*

**VPN** : Valeur prédictive négative

**VPP** : Valeur prédictive positive

**WGS** : *Whole-Genome Sequencing*

## ***LISTE DES TABLEAUX***

|  |    |
|--|----|
| <b>Tableau 1</b> : Critères biologiques pour définir le diabète .....  | 6  |
| <b>Tableau 2</b> : Classification de Wagner-Meggitt .....  | 12 |
| <b>Tableau 3</b> : Classification de l'IWGDF 2019 .....  | 13 |
| <b>Tableau 4</b> : Corrélacion clinicobactériologique entre les types de plaies et les bactéries impliquées et identifiées .....   | 26 |
| <b>Tableau 5</b> : Antibiothérapie empirique IPD selon IWGDF 2019 .....  | 30 |
| <b>Tableau 6</b> : Taxonomie du <i>Staphylococcus aureus</i> .....   | 34 |
| <b>Tableau 7</b> : Facteurs de virulence majeurs de <i>Staphylococcus aureus</i> avec leurs ligands .....  | 41 |
| <b>Tableau 8</b> : Principaux mécanismes de résistance aux macrolides et apparentés chez <i>Staphylococcus aureus</i> .....  | 49 |
| <b>Tableau 9</b> : <i>Community state types of the human nose</i> .....  | 66 |
| <b>Tableau 10</b> : Répartition des prélèvements de pied issus des IPD .....   | 77 |
| <b>Tableau 11</b> : Répartition des prélèvements de portage effectués .....  | 77 |
| <b>Tableau 12</b> : Répartition des souches étudiées pour la recherche des gènes <i>mecA</i> , <i>pvl</i> et <i>tst</i> .....  | 79 |
| <b>Tableau 13</b> : Liste des amorces utilisées pour la recherche des gènes <i>mecA</i> , <i>pvl</i> et <i>tst</i> .....   | 79 |
| <b>Tableau 14</b> : Programme d'amplification pour PCR conventionnelles .....  | 80 |
| <b>Tableau 15</b> : Liste des amorces utilisées pour MLST de <i>S.aureus</i> .....   | 81 |
| <b>Tableau 16</b> : Programme d'amplification pour MLST de <i>S.aureus</i> .....   | 81 |
| <b>Tableau 17</b> : Prévalence des IPD dans le service d'endocrinologie .....  | 85 |
| <b>Tableau 18</b> : Fréquence des IPD documentés parmi la population d'étude .....   | 85 |
| <b>Tableau 19</b> : Fréquence des IPD documentées selon le germe parmi la population d'étude .....   | 85 |
| <b>Tableau 20</b> : Fréquence du portage nasal de <i>S.aureus</i> .....  | 86 |
| <b>Tableau 21</b> : Fréquence du portage nasal de souches de <i>S.aureus</i> avec le même antibiotype que les souches cliniques parmi les patients avec IPD à <i>S.aureus</i> .....    | 86 |
| <b>Tableau 22</b> : Fréquence du portage digestif de <i>S.aureus</i> .....   | 87 |
| <b>Tableau 23</b> : Fréquence du portage digestif de souches de <i>S.aureus</i> avec le même antibiotype que les souches cliniques parmi les patients avec IPD à <i>S.aureus</i> ..... | 87 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Tableau 24</b> : Fréquence du double portage digestif portage nasal et digestif .....                | 88  |
| <b>Tableau 25</b> : Répartition selon l'âge .....   | 89  |
| <b>Tableau 26</b> : Répartition selon le sexe .....   | 90  |
| <b>Tableau 27</b> : Répartition selon le type de diabète .....  | 90  |
| <b>Tableau 28</b> : Répartition selon la durée d'évolution du diabète .....                             | 91  |
| <b>Tableau 29</b> : Répartition selon les antécédents .....   | 92  |
| <b>Tableau 30</b> : Valeur moyenne (%) de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) d'admission .                   | 92  |
| <b>Tableau 31</b> : Fréquence de l'HbA1c équilibrée (< 7%) .....  | 93  |
| <b>Tableau 32</b> : Répartition selon les complications macroangiopathiques .....                       | 93  |
| <b>Tableau 33</b> : Répartition selon le nombre de complications macroangiopathiques ....               | 94  |
| <b>Tableau 34</b> : Répartition selon les complications microangiopathiques .....                       | 94  |
| <b>Tableau 35</b> : Répartition selon la nature de la néphropathie .....                                | 95  |
| <b>Tableau 36</b> : Répartition selon la nature de la neuropathie .....                                 | 96  |
| <b>Tableau 37</b> : Répartition selon la nature de la rétinopathie .....                                | 97  |
| <b>Tableau 38</b> : Répartition selon la nature des FRCDV .....   | 98  |
| <b>Tableau 39</b> : Répartition selon le nombre de FRCDV parmi la population .....                      | 99  |
| <b>Tableau 40</b> : Répartition selon le pied touché .....  | 99  |
| <b>Tableau 41</b> : Répartition selon le grade Wagner de la plaie .....                                 | 100 |
| <b>Tableau 42</b> : Répartition selon le nombre de plaies .....   | 101 |
| <b>Tableau 43</b> : Répartition selon la localisation des plaies .....                                  | 102 |
| <b>Tableau 44</b> : Durées moyennes de lésion et de séjour .....  | 103 |
| <b>Tableau 45</b> : Répartition selon les signes cliniques .....  | 103 |
| <b>Tableau 46</b> : Durée moyenne de l'antibiothérapie .....  | 104 |
| <b>Tableau 47</b> : Répartition selon la durée d'antibiothérapie .....                                  | 104 |
| <b>Tableau 48</b> : Répartition selon le nombre d'antibiotiques prescrits en traitement empirique ..... | 104 |
| <b>Tableau 49</b> : Répartition par classes d'antibiotiques prescrits en traitement empirique .....     | 105 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Tableau 50:</b> Répartition selon les molécules d'antibiotiques prescrites en traitement empirique .....   | 106 |
| <b>Tableau 51:</b> Répartition selon le nombre d'antibiotiques prescrits après documentation microbiologique .....  | 106 |
| <b>Tableau 52:</b> Répartition par classes d'antibiotiques prescrits après documentation microbiologique .....  | 107 |
| <b>Tableau 53 :</b> Répartition selon les molécules d'antibiotiques prescrites après documentation microbiologique .....                                    | 108 |
| <b>Tableau 54 :</b> Répartition selon l'évolution de l'IPD .....  | 109 |
| <b>Tableau 55 :</b> Répartition selon le nombre de germes isolés .....  | 110 |
| <b>Tableau 56:</b> Répartition selon la nature des bactéries isolées .....  | 111 |
| <b>Tableau 57 :</b> Répartition des germes isolés des IPD .....   | 112 |
| <b>Tableau 58 :</b> Répartition selon le nombre de germes isolés chez les patients avec IPD à <i>S.aureus</i> .....   | 114 |
| <b>Tableau 59 :</b> Taux de résistance des souches cliniques de <i>S.aureus</i> aux antibiotiques .....   | 115 |
| <b>Tableau 60 :</b> Evolution annuelle du taux de résistance à la méticilline des souches cliniques de <i>S.aureus</i> .....                                | 117 |
| <b>Tableau 61 :</b> Taux de résistance des <i>Entérobactérales</i> aux antibiotiques.....   | 118 |
| <b>Tableau 62 :</b> Taux de résistance des souches d' <i>E.coli</i> aux antibiotiques .....   | 119 |
| <b>Tableau 63 :</b> Taux de résistance des souches de <i>K.pneumoniae</i> aux antibiotiques .....   | 120 |
| <b>Tableau 64 :</b> Taux de résistance aux antibiotiques des souches de <i>P. aeruginosa</i> .....  | 121 |
| <b>Tableau 65 :</b> Répartition des BMR et BHRe parmi les souches cliniques .....   | 122 |
| <b>Tableau 66 :</b> Répartition des BMR et BHRe chez les <i>Entérobactérales</i> .....  | 122 |
| <b>Tableau 67 :</b> Répartition des BMR chez <i>P.aeruginosa</i> .....  | 122 |
| <b>Tableau 68 :</b> Taux de résistance aux antibiotiques des souches nasales de <i>S.aureus</i> ...   | 123 |
| <b>Tableau 69:</b> Taux de résistance aux antibiotiques des souches nasales de <i>S.aureus</i> avec le même antibiotype que les souches cliniques .....     | 125 |
| <b>Tableau 70 :</b> Taux de résistance aux antibiotiques des souches digestives de <i>S.aureus</i> .....  | 127 |
| <b>Tableau 71 :</b> Taux de résistance aux antibiotiques des souches digestives de <i>S.aureus</i> avec le même antibiotype que les souches cliniques ..... | 129 |
| <b>Tableau 72 :</b> Taux de résistance des souches de <i>S.aureus</i> du double portage nasal-digestif aux antibiotiques .....                              | 131 |
| <b>Tableau 73 :</b> Principaux phénotypes de résistance aux antibiotiques des souches cliniques de <i>S.aureus</i> .....                                    | 132 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Tableau 74</b> : Phénotype de résistance aux antibiotiques des souches nasales de <i>S.aureus</i> avec le même antibiotype que les souches cliniques .....                                       | 133 |
| <b>Tableau 75</b> : Phénotypes de résistance aux antibiotiques des souches digestives de <i>S.aureus</i> avec le même antibiotype que les souches cliniques .....                                   | 134 |
| <b>Tableau 76</b> : Phénotype de résistance des souches de <i>S.aureus</i> du double portage nasal-digestif aux antibiotiques .....   | 134 |
| <b>Tableau 77</b> : Répartition des gènes <i>mecA</i> , <i>pvl</i> et <i>tst</i> chez les patients avec souches de <i>S.aureus</i> avec antibiotype identique au niveau du portage et du pied ..... | 135 |
| <b>Tableau 78</b> : Profil moléculaire, selon le site d'isolement, établi par MLST des souches de double portage nasal-digestif et des souches cliniques présentant le même antibiotype .....       | 137 |
| <b>Tableau 79</b> : Profil moléculaire , selon le patient, établi par MLST des souches de double portage nasal-digestif et des souches cliniques présentant le même antibiotype .....               | 138 |
| <b>Tableau 80</b> : Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative du portage nasal .....   | 140 |
| <b>Tableau 81</b> : Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative du portage digestif .....  | 141 |
| <b>Tableau 82</b> : Principaux facteurs de risque associés aux IPD à <i>S.aureus</i> parmi la population d'étude .....  | 142 |
| <b>Tableau 83</b> : Principaux facteurs de risque associés au portage nasal de <i>S.aureus</i> avec le même antibiotype que les souches cliniques .....   | 143 |
| <b>Tableau 84</b> : Facteurs de risque associés au portage de souches digestives de <i>S.aureus</i> avec le même antibiotype que les souches cliniques .....  | 144 |
| <b>Tableau 85</b> : Prévalence de l'IPD selon les études .....  | 147 |
| <b>Tableau 86</b> : Age moyen, sexe ratio H/F, prévalence du DT2, durée d'évolution du DT chez les patients avec IPD selon les études .....   | 150 |
| <b>Tableau 87</b> : Durée d'évolution de DT supérieure à 10 ans chez les patients avec IPD selon les études .....   | 151 |
| <b>Tableau 88</b> : Antécédents rapportés chez les patients avec IPD selon les études .....   | 152 |
| <b>Tableaux 89</b> : Valeurs moyennes de l'HbA1c dans les IPD selon les études .....  | 153 |
| <b>Tableau 90</b> : Complications macro- et microvasculaires chez les patients avec IPD selon les études .....  | 155 |
| <b>Tableau 91</b> : Grades Wagner des UPD selon les études .....  | 157 |
| <b>Tableau 92</b> : Localisation de la plaie dans les IPD selon les études .....  | 158 |
| <b>Tableau 93</b> : Durée d'évolution de l'UPD à l'admission selon les études .....   | 159 |
| <b>Tableau 94</b> : Durée d'hospitalisation pour IPD en jours selon les études .....  | 160 |
| <b>Tableau 95</b> : Durée d'antibiothérapie en jours dans les IPD selon les études .....  | 161 |
| <b>Tableau 96</b> : Evolution des IPD selon les études .....  | 163 |
| <b>Tableau 97</b> : Ratio des bactéries isolées des IPD selon les études .....  | 164 |
| <b>Tableau 98</b> : Répartition selon la nature mono ou polymicrobienne de l'IPD .....  | 165 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Tableau 99</b> : Profil bactériologique des IPD selon les études .....   | 168 |
| <b>Tableau 100</b> : Taux de résistance aux antibiotiques des souches de <i>S.aureus</i> isolées des IPD selon les études .....               | 172 |
| <b>Tableau 101</b> : Taux de résistance aux antibiotiques des souches d' <i>E.coli</i> isolées des IPD selon les études .....                 | 174 |
| <b>Tableau 102</b> : Taux de résistance aux antibiotiques des souches de <i>K.pneumoniae</i> isolées des IPD selon les études .....           | 175 |
| <b>Tableau 103</b> : Résistance aux antibiotiques des souches de <i>P.aeruginosa</i> isolées des IPD selon les études .....                   | 176 |
| <b>Tableau 104</b> : Répartition des BMR isolées des IPD selon les études .....   | 177 |
| <b>Tableau 105</b> : Taux de résistance aux antibiotiques des souches de portage nasal de <i>S.aureus</i> dans les IPD selon les études ..... | 179 |
| <b>Tableau 106</b> : Taux de résistance aux antibiotiques des souches de portage digestif de <i>S.aureus</i> selon les études .....           | 181 |
| <b>Tableau 107</b> : Fréquence du portage nasal de <i>S.aureus</i> chez les patients avec IPD selon les études .....                          | 189 |
| <b>Tableau 108</b> : Fréquence du portage digestif des souches de <i>S.aureus</i> selon les études .....                                      | 193 |
| <b>Tableau 109</b> : Fréquence des gènes <i>pvl</i> et <i>tst</i> dans les IPD à <i>S.aureus</i> selon les études .....                       | 202 |
| <b>Tableau 110</b> : Fréquence des gènes <i>pvl</i> et <i>tst</i> parmi les souches nasales selon les études .....                            | 203 |
| <b>Tableau 111</b> : Fréquence des gènes <i>pvl</i> et <i>tst</i> parmi les souches digestives selon les études .....                         | 204 |
| <b>Tableau 112</b> : Profil moléculaire des souches de <i>S.aureus</i> isolées des IPD selon les études .....                                 | 207 |
| <b>Tableau 113</b> : Profil moléculaire des souches de portage nasal de <i>S.aureus</i> selon les études .....                                | 209 |
| <b>Tableau 114</b> : Profil moléculaire des souches de portage digestif de <i>S.aureus</i> selon les études .....                             | 210 |
| <b>Tableau 115</b> : Concordance entre souches de portage et souches cliniques selon les études .....   | 212 |

## ***LISTE DES FIGURES***

|  |    |
|--|----|
| <b>Figure 1</b> : Physiopathologie de l'UPD .....  | 11 |
| <b>Figure 2</b> : Représentation schématique des grades de l'UPD selon la classification de Wagner .....   | 14 |
| <b>Figure 3</b> : Ulcère du pied diabétique .....  | 14 |
| <b>Figure 4</b> : Ulcère de l'avant-pied, de stade Wagner 3 .....  | 14 |
| <b>Figure 5</b> : Neuroarthropathie de Charcot .....   | 17 |
| <b>Figure 6</b> : Critères à considérer avant d'envisager une culture devant une plaie chronique .....   | 20 |
| <b>Figure 7</b> : Méthodes non invasives de prélèvement des plaies à visée bactériologique, devant être réalisées après le débridement .....                                     | 21 |
| <b>Figure 8</b> : Différentes approches diagnostiques en fonction du type de plaie du pied diabétique .....  | 23 |
| <b>Figure 9</b> : Interprétation des résultats bactériologiques sur prélèvement de pied diabétique .....   | 27 |
| <b>Figure 10</b> : Conduite à tenir pour l'interprétation des résultats microbiologiques obtenus au cours d'une ostéite du pied chez un patient vivant avec un diabète sucré ... | 27 |
| <b>Figure 11</b> : Gram de <i>Staphylococcus aureus</i> .....  | 35 |
| <b>Figure 12</b> : Sémiologie de l'infection par <i>Staphylococcus aureus</i> .....  | 42 |
| <b>Figure 13</b> : Culture pure de <i>Staphylococcus aureus</i> sur gélose au sang frais .....   | 44 |
| <b>Figure 14</b> : Cibles bactériennes des antibiotiques anti-SARM .....   | 52 |
| <b>Figure 15</b> : Prévalence mondiale du SARM .....   | 53 |
| <b>Figure 16</b> : Illustration des SCCmec rapportées .....  | 56 |
| <b>Figure 17</b> : Distribution mondiale et diversité génétique du SARM .....  | 58 |
| <b>Figure 18</b> : Prévalence mondiale du portage nasal de <i>S.aureus</i> entre 2005 et 2012 ....   | 64 |
| <b>Figure 19</b> : Sites de colonisation par le SARM .....   | 65 |
| <b>Figure 20</b> : Répartition de toutes les souches de <i>S.aureus</i> isolées et étudiées à partir d'IPD et des sites de portage .....   | 82 |
| <b>Figure 21</b> : Répartition selon l'âge .....   | 89 |
| <b>Figure 22</b> : Répartition selon la durée d'évolution du diabète .....   | 91 |
| <b>Figure 23</b> : Répartition selon les antécédents .....   | 92 |
| <b>Figure 24</b> : Répartition selon les complications macroangiopathiques .....   | 93 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Figure 25</b> : Répartition selon les complications microangiopathiques .....   | 94  |
| <b>Figure 26</b> : Répartition selon la nature de la néphropathie .....  | 95  |
| <b>Figure 27</b> : Répartition selon la nature de la neuropathie .....   | 96  |
| <b>Figure 28</b> : Répartition selon la nature de la rétinopathie .....  | 97  |
| <b>Figure 29</b> : Répartition selon la nature des FRCDV .....   | 98  |
| <b>Figure 30</b> : Répartition selon le nombre de FRCDV parmi la population .....  | 99  |
| <b>Figure 31</b> : Répartition selon le grade Wagner de la plaie .....   | 100 |
| <b>Figure 32</b> : Répartition selon le nombre de plaies .....   | 101 |
| <b>Figure 33</b> : Répartition selon la localisation des plaies .....  | 102 |
| <b>Figure 34</b> : Répartition selon les signes cliniques .....  | 103 |
| <b>Figure 35</b> : Répartition par classes d'antibiotiques prescrits en traitement empirique   | 105 |
| <b>Figure 36</b> : Répartition par classes d'antibiotiques prescrits après documentation<br>microbiologique  | 107 |
| <b>Figure 37</b> : Répartition selon l'évolution de l'IPD .....  | 109 |
| <b>Figure 38</b> : Répartition selon le nombre de germes isolés .....  | 110 |
| <b>Figure 39</b> : Répartition selon la nature des bactéries isolées .....   | 111 |
| <b>Figure 40</b> : Répartition des principaux germes isolés des IPD .....  | 113 |
| <b>Figure 41</b> : Répartition selon le nombre de germes isolés chez les patients avec IPD à<br><i>S.aureus</i> .....                                      | 114 |
| <b>Figure 42</b> : Taux de Résistance des souches cliniques de <i>S.aureus</i> aux<br>antibiotiques .....  | 116 |
| <b>Figure 43</b> : Evolution annuelle du taux de résistance à la méticilline des souches<br>cliniques de <i>S.aureus</i> .....                             | 117 |
| <b>Figure 44</b> : Taux de résistance des <i>Entérobactérales</i> aux antibiotiques .....  | 118 |
| <b>Figure 45</b> : Taux de résistance des souches d' <i>E.coli</i> aux antibiotiques .....   | 119 |
| <b>Figure 46</b> : Taux de résistance des souches de <i>K.pneumoniae</i> aux antibiotiques .....   | 120 |
| <b>Figure 47</b> : Taux de résistance aux antibiotiques des souches de <i>P. aeruginosa</i> .....  | 121 |
| <b>Figure 48</b> : Taux de résistance aux antibiotiques des souches nasales de <i>S.aureus</i> .....   | 124 |
| <b>Figure 49</b> : Taux de résistance aux antibiotiques des souches nasales de <i>S.aureus</i><br>avec le même antibiotype que les souches cliniques ..... | 126 |
| <b>Figure 50</b> : Taux de résistance aux antibiotiques des souches digestives de <i>S.aureus</i> ..   | 128 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Figure 51 :</b> Taux de résistance aux antibiotiques des souches digestives de <i>S.aureus</i> avec le même antibiotique que les souches cliniques ..... | 130 |
| <b>Figure 52:</b> Résultats de l'amplification par PCR du gène <i>mecA</i> .....  | 135 |
| <b>Figure 53 :</b> Résultats de l'amplification par PCR du gène <i>pvl</i> .....  | 136 |
| <b>Figure 54 :</b> Résultats de l'amplification par PCR du gène <i>tst</i> .....  | 136 |
| <b>Figure 55 :</b> Résultats de l'amplification par PCR des gènes de ménage pour MLST ...   | 139 |

## Introduction :

Le diabète par sa charge de morbidité et de mortalité constitue un problème de santé publique et un lourd fardeau économique et social de portée mondiale [1][2][3].

En 2021, on comptait 529 millions de diabétiques dans le monde et le nombre de diabétiques devrait croître de 59.7% pour atteindre 1,31 milliard de malades en 2050 [4].

Le mauvais contrôle glycémique peut entraîner de graves complications qui tendent à progresser insidieusement et dont les plus fréquentes sont la neuropathie, l'artériopathie, la néphropathie et la rétinopathie [5].

L'ulcère du pied diabétique ou pied diabétique est une complication majeure et sévère causée principalement par la neuropathie et l'artériopathie [6][7].

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 [8].

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 [7][9] 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 [9].

Les dépenses liées à la prise en charge du diabète et des UPD n'ont cessé d'exploser depuis des années. Elles s'élevaient en 2021 à 966 milliards de dollars à l'échelle mondiale soit une augmentation de 316% au cours des 15 dernières années [4]. Le coût de l'UPD représentait à lui seul 33% de l'ensemble de ce budget [11].

Les taux de mortalité associés au développement d'un UPD sont estimés à 5% au cours des 12 premiers mois [12].

Le *Staphylococcus aureus* constitue la première étiologie microbienne des infections du pied diabétique (IPD) dans la plupart des régions du monde [13] pouvant représenter plus de 40% des germes isolés [14] [15].

C'est un germe hautement pathogène caractérisé par sa capacité à acquérir rapidement de nouveaux mécanismes de résistance aux antibiotiques [16], et par la multiplicité de ses mécanismes de virulence [17]. 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 dont il est l'étiologie [18].

La prise en charge du pied diabétique infecté par le SARM est difficile et aboutit dans beaucoup de cas à des complications par défaut de cicatrisation et à l'amputation qui en résulte [19].

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 [18].

Le nez en constitue le principal site de portage et environ un tiers de la population générale porte de façon asymptomatique et permanente le *S.aureus* au niveau des fosses nasales antérieures [20]. D'autres sites anatomiques tels que l'oropharynx, la peau ou encore le tube digestif peuvent également constituer des réservoirs potentiels [20].

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 [21].

Les sujets diabétiques font partie des populations à risque de portage nasal à *S.aureus* [22].

Dans les IPD, le taux de portage nasal de *S.aureus* peut atteindre 41.9% [23] et 40.85% pour le SARM [24].

Contrairement à la colonisation nasale, la colonisation digestive à *S.aureus* est très peu documentée dans la littérature et son rôle en tant que facteur de risque d'infection est toujours à l'étude. Elle peut être associée à une colonisation nasale mais peut aussi être retrouvée de manière exclusive chez les porteurs [25]. Les rares travaux disponibles rapportant le taux de portage digestif à *S.aureus* ne concernaient pas les IPD [26].

L'étude du dépistage nasal et digestif chez les diabétiques permet d'identifier les porteurs de *S.aureus* et de SARM au niveau du nez et de l'appareil digestif afin de proposer des stratégies de prévention efficaces et une prise en charge précoce des IPD causées par la souche de portage [27][28]. En effet, la concordance génétique entre les souches nasales et celles d'IPD peut atteindre 92.1% [29]

L'éradication du portage nasal par une décontamination nasale à l'aide de topiques tels que 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) [21]. Elle a permis de réduire la survenue d'infections invasives chez les porteurs et la transmission croisée entre patients [27][30].

En revanche, Il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation officielle pour la décontamination digestive du *S.aureus* quelle que soit la population cible [27].

Notre travail intitulé : « **Relation entre le portage nasal et digestif de *Staphylococcus aureus* et l'infection des plaies du pied chez le diabétique** » s'articule autour des objectifs suivants :

**Objectif principal :**

**Estimer la fréquence de l'association entre le portage nasal et digestif de *Staphylococcus aureus* et l'infection des plaies du pied chez le patient diabétique par le même isolat de ce germe.**

**Objectifs secondaires :**

- Etudier les facteurs de risque associés aux IPD à *S.aureus* ainsi que ceux associés au portage nasal et digestif de *S.aureus* avec le même antibiotype que les souches cliniques
- Comparer génétiquement les souches de *S.aureus* présentes dans le nez, les selles et sur les plaies de pied chez les diabétiques afin de rechercher une identité entre les souches nasales, digestives et les souches isolées de la plaie du pied
- Etudier la sensibilité aux antibiotiques de toutes les souches de *S.aureus* isolées à la fois du portage et de l'infection de plaie du pied diabétique
- Mettre en évidence les facteurs de virulence produits par toutes les souches isolées de *S.aureus*
- Connaître les différents clones de toutes les souches isolées de *S.aureus* (portage et infection)

# Revue de la littérature

# Chapitre 1 : Diabète et complications

## 1. Définition du diabète :

Le diabète est une affection métabolique caractérisée par la présence d'une hyperglycémie chronique résultant d'une déficience de sécrétion d'insuline et/ou d'anomalies de l'action de l'insuline sur les tissus cibles du fait d'une résistance à l'insuline [31][32].

## 2. Epidémiologie du diabète :

À l'échelle mondiale, 529 millions d'adultes (de 20 à 79 ans) vivaient avec le diabète en 2021 avec une prévalence moyenne de 6.1% [04]. Plus de 90 % de diabétiques de par le monde ont le diabète de type 2 [04].

Entre 2021 et 2050 le nombre de diabétique devrait croître de 59.7% pour atteindre 1,31 milliard d'adultes en 2050 soit une prévalence de 9.8% [04].

Le diabète est une cause importante de mortalité. En 2017, parmi les 217 millions d'individus atteints de diabète de type 2, 3.2 millions de patients étaient décédés après seulement 03 ans du diabète ou de ses complications [33].L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la 7<sup>e</sup> cause de décès dans le monde [34]

Environ 80% des diabétiques vivent dans les pays à revenu faible et moyen [33].et la région MENA (Moyen-Orient et Afrique du Nord) est la seconde région, après l'Océanie, la plus affectée par le diabète dans le monde avec une prévalence de 9.3% en 2021[04]. .

En Algérie, la prévalence du diabète en Algérie continue d'augmenter. Elle est estimée à 14.4% de la population entre 18 et 69 ans soit environ 04 millions de personnes atteintes [35].

## 3. Classification des états diabétiques :

### 3.1. Diabète de type 1 :

Le diabète de type 1 est un diabète insulino-dépendant survenant le plus souvent avant l'âge de 20 ans. Il représente environ 5 % des diabètes. C'est une maladie métabolique secondaire à une destruction des cellules beta pancréatiques insulino-sécrétrices entraînant une carence absolue en insuline [36] [37].

### 3.2. Diabète de type2 :

Le diabète de type2 ou diabète non insulino-dépendant survient le plus souvent à un âge adulte plus tardif (50 ans le plus souvent) et représente environ 95% des diabètes. Ses mécanismes physiopathologiques comprennent une résistance accrue des tissus périphériques à l'action de l'insuline et/ou une insuffisance de sécrétion d'insuline par les cellules beta- du pancréas [38].

### 3.3. Autres type de diabète [31] [39] [40] :

- Diabète gestationnel
- Diabète MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young);
- Diabète LADA (Latent Auto Immune Diabetes in Adults) ;
- Diabète iatrogène liés à la prise des médicaments ;
- Diabète secondaire à certaines maladies.

### 4. Clinique et diagnostic du diabète :

Les signes cliniques du diabète sont les mêmes quel que soit le type de diabète. Mais ils ne se présentent pas de tous de la même manière ni avec la même intensité. Les principaux symptômes sont : fatigue ; somnolence ; augmentation du volume et de la fréquence des urines ; soif intense ; faim exagérée, perte de poids inexplicée ; flou visuel ; cicatrisation lente [39] [41].

Le diabète peut être diagnostiqué par l'un de critères biologiques suivants [31]:

**Tableau 1** : Critères biologiques pour définir le diabète

| Marqueur   | Valeur   |
|--|--|
| Hémoglobine glyquée (HbA1c)  | $\geq 6.5\%$   |
| Glycémie à jeun  | $\geq 7.0$ mmol/l  |
| Glycémie post-prandiale (test de tolérance au glucose) : glycémie 2h après prise de 75g de glucose                             | $\geq 11.0$ mmol/l   |
| Glycémie à tout moment chez les patients   | $\geq 11.1$ mmol/l   |
| Diabète gestationnel :<br>Glycémie entre la 24e et 28e semaine de grossesse à jeun et après prise orale de 75g de sucre (HGPO) | A jeun : $\geq 5.1$ mmol/l<br>1h post HGPO : $\geq 10$ mmol/l ou<br>2h post HGPO : $\geq 8.5$ mmol/l |

## **5. Complications métaboliques :**

Les complications du diabète sont nombreuses [5]:

### **5.1. Complications métaboliques aiguës :**

Trois types de complications métaboliques aiguës peuvent émailler l'évolution du diabète : L'acidocétose diabétique [42], le coma hyperosmolaire [42][43] ainsi que les liées au traitement : acidose lactique [44] et accident hypoglycémique [42].

### **5.2. Complications métaboliques chroniques :**

#### **5.2.1. Complications microangiopathiques :**

##### **5.2.1.1. Neuropathie diabétique :**

La neuropathie diabétique est la complication dégénérative la plus courante du diabète sucré et constitue la cause principale d'UPD. Sa prévalence est estimée à 50 % après 25 ans de diabète et augmente avec l'âge, la durée du diabète et le déséquilibre glycémique [45] [46]. Elle crée des zones hyperpression qui conduisent fréquemment à l'apparition de l'UPD [47].

##### **5.2.1.2. Néphropathie diabétique :**

Les atteintes rénales sont hétérogènes et fréquentes et touchent jusqu'à 50 % des diabétiques au cours de leur vie. Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale [48] [49] [50].

##### **5.2.1. 3. Rétinopathie diabétique :**

Première cause de cécité avant l'âge de 50 ans, la rétinopathie diabétique est une complication redoutable du diabète de type 2 [51] qui touche 50 % des diabétiques de type 2 [52].

#### **5.2.2. Complications macroangiopathiques :**

C'est une atteinte vasculaire qui concerne les artères musculaires de calibre > 200 microns. Elle se distingue dans le diabète par sa précocité (athérosclérose accélérée), sa plus grande fréquence et sa sévérité [53]. Le diabète est un puissant facteur de risque de pathologie cardiovasculaire [54]. La prévalence des événements cardiovasculaires s'élève à plus de 20 % après 65 ans chez les diabétiques de type 2 [55].

Les complications macroangiopathiques chez le diabétiques englobent : l'insuffisance cardiaque et la cardiomyopathie diabétique [56][57], la cardiopathie ischémiques[55], l'atteinte cérébrovasculaire [55], l'artériopathie périphérique (AOMI) [58][59], l'atteinte carotidienne [60].

## **Chapitre 2 : Pied diabétique et infection**

### **1. Définition de l'ulcère du pied (UPD) :**

Le pied diabétique se caractérise par une ulcération ou une destruction des tissus profonds du pied, associée à une neuropathie et/ou une artériopathie périphérique des membres inférieurs. Il s'infecte à l'occasion d'une invasion tissulaire avec multiplication de microorganismes, qu'il y ait ou pas une réponse inflammatoire [61][62].

### **2. Définition de l'infection du pied diabétique :**

C'est un état pathologique provoqué par l'invasion et la multiplication de micro-organismes dans les tissus accompagnés d'une destruction tissulaire et/ou d'une réponse inflammatoire de l'hôte [63]. Elle se subdivise en infection superficielle (infection de la peau qui ne s'étend pas à une structure inférieure au derme) et infection profonde (infection qui se propage aux tissus sous cutanés avec formation d'abcès, des signes d'arthrite septique, d'ostéomyélite, de ténosynovite septique ou de fasciite nécrosante) [64][65].

### **3. Epidémiologie de l'UPD :**

Jusqu'à 34 % des personnes atteintes de diabète développeront une UPD au cours de leur vie, une proportion précédemment sous-estimée à 25 % [6][8]. La prévalence de l'UPD varie selon les pays et le type de population.

La méta-analyse de Zhnag [66] évaluait la prévalence mondiale (en dehors de l'Amérique Latine) moyenne de plaies du pied diabétique à 6,3 %. L'Amérique du nord présentait le taux le plus élevé (13.9%) et l'Océanie le taux le plus faible (3.0%). Les prévalences en Asie, Europe, et Afrique étaient de 5.5%, 5.1% et 7.2% respectivement. Concernant les pays, la Belgique avait la plus forte prévalence (16.6%) et l'Australie était le pays le moins affecté (1.5%).

L'étude de Carro et al [67], concluait à une prévalence moyenne de 14.8% en Amérique Latine qui pouvait atteindre 32.1% pour l'Uruguay.

#### **4. Epidémiologie du coût de l'UPD :**

Aux Etats-Unis 10.9 milliards de dollars ont été dépensés annuellement entre 1998-2014 pour la prise en charge des UPD [68]. Le coût d'une prise en charge d'une plaie de pied peut atteindre 33000 dollars dans ce pays [69] et celui d'une amputation d'orteil et d'une amputation transtibiale aux États-Unis serait respectivement de 45 513 dollars et de 82 657 dollars [70].

La revue systématique de Tcheron et al [71] évaluait les dépenses liées à la prise en charge du pied diabétique dans 05 pays d'Europe (France, Espagne, Italie, Allemagne et Royaume-Uni). Le coût total d'un ulcère non infecté était de 6174 \$ en 2002 et de 14 441 \$ en 2005, et pour un ulcère infecté il variait de 2637 à 2957 \$ [71].

#### **5. Facteurs favorisant l'UPD :**

Les principaux facteurs de survenue d'un ulcère de pied sont [8][72][73]:

- Âge de la population supérieur à 60 ans,
- Sexe masculin avec un risque relatif deux fois plus élevé que chez la femme ,
- Race et origine ethnique : les populations amérindiennes, hispaniques et noires (africaine ou américaine) présentent une prédisposition reconnue et supérieure pour le diabète
- Statut socio-économique : bas revenus, mauvais accès aux soins, individu vivant seul négligence et absence de compliance, une mauvaise hygiène des pieds, faible niveau d'éducation et littérature en santé limitée,
- Durée et type du Diabète : le DT2 , qui présente un risque supérieur au DT1 est prédicteur de récurrence de l'UPD.
- Difformités des pieds et neuroarthropathie de Charcot
- Facteurs biomécaniques : traumatismes majeurs ou même mineur (non perçue par le patient) , mauvais chaussage (chaussures serrées ou trop lâches), marche pieds nus, chutes, accidents, corps étrangers dans la chaussure, limitation de la mobilité articulaire, proéminences osseuses, cals.
- Antécédent d'UPD et/ou d'amputation d'un membre inférieur,
- Neuropathie périphérique ,
- Artériopathie des membres inférieurs : elle joue un rôle significatif dans les récurrences
- Rétinopathie : la baisse de l'acuité visuelle compromet une identification correcte des lésions par le patient et favorise les traumatismes.

## **6. Facteurs de risque d'infection de l'UPD :**

De multiples facteurs favorisent le développement de l'infection de l'UPD [74][75][76] :

- Présence d'un ulcère ou d'une plaie : la risque de développer une infection est supérieur de 2000 fois chez les patients avec ulcère par rapport aux patients sans ulcère,
- Plaie chronique du pied (> 30 jours),
- Plaie profonde pénétrant l'os,
- Plaie récidivante,
- Plaie post-traumatique,
- Amputation préalable du membre inférieur,
- Neuropathie sensitive périphérique évoluée,
- Insuffisance rénale et transplantation rénale,
- Causes traumatiques de l'UPD,
- Marche pieds nus.

## **7. Physiopathologie de l'ulcère du pied diabétique :**

La pathogénie d'une plaie de pied chez le diabétique est un processus complexe et multifactoriel [77] qui découle d'une cascade d'événements survenant sur un pied à risques [78] et impliquant trois facteurs principaux, à savoir la neuropathie, l'ischémie et l'infection [78][79]. Les autres facteurs associés sont liés à la biomécanique du pied, l'hyperpression plantaire, les traumatismes majeurs ou mineurs, la difformité du pied et les atteintes musculosquelettiques diabétiques [76][77].

D'autres mécanismes relatifs à l'immunopathie diabétique y apportent également leur contribution : diminution de l'expression de divers facteurs de croissance, une inflammation soutenue et une apoptose accrue peuvent expliquer la genèse de ces entités résistantes au traitement [80][81].



**Figure 1 :** Physiopathologie de l'UPD [6]

### 7.1. Neuropathie périphérique :

Principal facteur étiologique, le pied diabétique est avant tout la conséquence de la neuropathie périphérique [77][82]. Les mécanismes physiopathologiques de développement des ulcères combinent les neuropathies :sensitive(le plus fréquentes), motrice, neurovégétative et douloureuse [83][84][85].

### 7.2. Ischémie :

L'artériopathie est le deuxième facteur de risque de survenue de plaie [86].L'atteinte artérielle conduit à un ralentissement de la cicatrisation des ulcères, secondaire à la limitation des apports en oxygène, nutriments et facteurs endogènes essentiels à la cicatrisation et la lutte contre l'infection [87]. Cette artériopathie réduit également la pénétration des antibiotiques au niveau des tissus ischémiés [88].

### 7.3. Infection:

De multiples facteurs se conjuguent pour favoriser la colonisation bactérienne de la plaie et le développement du processus infectieux [77][82][88]:

- Déficit des mécanismes cellulaires de défense majoré par l'hyperglycémie,
- Amplification des phénomènes d'apoptose par l'hyperglycémie,
- Retard du diagnostic et de prise en charge de la plaie à cause de l'indolence liée à la neuropathie
- La chronicité de la lésion
- Hypoxie liée à l'artériopathie
- Absence de mise en décharge de la plaie, facteur déterminant de l'évolution vers l'infection

### 8. Classification des UPD :

Plusieurs classifications ont été proposées pour le diagnostic, l'évaluation de la gravité et la prise en charge des plaies de pied chez les diabétiques [89][90][91].Trois classifications sont largement utilisées dans le monde :

- La classification de Wagner-Megitt [92]
- La classification IWGDF/IDSA [93] : classification PEDIS du groupe du groupe de travail international sur le pied diabétique et de la société américaine des maladies infectieuses (IWGDF : International Working Group on Diabetic Foot ; IDSA : Infectious Diseases Society of America) : c'est la classification la plus utilisée aujourd'hui.
- La classification de l'Université de Texas [58][94].

**Tableau 2** : Classification de Wagner-Megitt [92]

| Stade | Lésion  |
|-------|---|
| 0     | Pied à risque élevé   |
| 1     | Ulcère superficiel et non infecté   |
| 2     | Ulcère profond sans atteinte osseuse                                      |
| 3     | Ulcère profond avec infection et atteinte des tendons/fascia et/ou des os |
| 4     | Gangrène limitée (orteils, talon)   |
| 5     | Gangrène étendue (humide ou sèche)  |

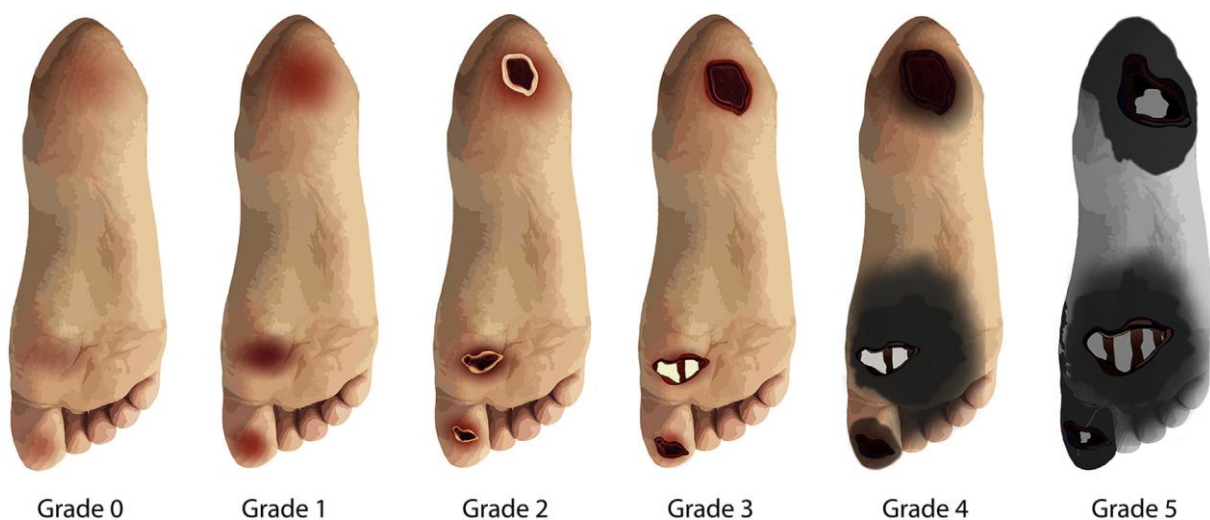
**Tableau 3** : Classification de l'IWGDF 2019 [93]

|   |   |
|---|---|
| <b>Diagnostic d'une infection d'UPD</b> | <p>Au moins deux signes parmi :</p> <p>Tuméfaction locale ou induration, sensibilité ou douleur locale, chaleur locale, écoulement purulent, érythème périlésionnel d'au moins 0,5 cm dans toutes les directions depuis la bordure de la plaie</p> <p>Et :</p> <p>Aucun signe d'une réponse inflammatoire cutanée accompagnant un diagnostic différentiel (par exemples : traumatisme, goutte, neuroarthropathie de Charcot, fracture, thrombose, stase veineuse, etc.)</p> |
| <b>Classification clinique</b>          |   |
| <b>1 : UPD non-infectée</b>             | Aucun signe systémique ni signes et symptômes locaux d'infection  |
| <b>2 : infection légère</b>             | Absence de SRIS Et Érythème limité < 2 cm dans toutes les directions depuis la bordure de la plaie et atteinte limitée à la peau et/ou au tissu sous-cutané   |
| <b>3 : infection modérée</b>            | Absence de SRIS Et Érythème étendu $\geq$ 2 cm dans toutes les directions depuis la bordure de la plaie et/ou atteinte des tissus plus profonde que la peau et le tissu sous-cutané (tendon, muscle, articulation ou os exposé)   |
| <b>4 : infection sévère</b>             | Présence de SRIS Et Érythème étendu $\geq$ 2 cm dans toutes les directions depuis la bordure de la plaie et/ou atteinte des tissus plus profonde que la peau et le tissu sous-cutané (tendon, muscle, articulation ou os exposé)  |
| <b>Ajouter (O) à 3 ou 4a</b>            | Infection impliquant l'os (ostéite ou ostéomyélite)   |

UPD : ulcération plantaire diabétique ;

SRIS : syndrome de réponse inflammatoire systémique,

a : Si l'infection osseuse est démontrée en l'absence de  $\geq$  2 signes d'inflammation locale ou systémique, l'infection doit être classée 3(O) (si moins de deux critères de SRIS) ou 4(O) (si au moins deux critères de SRIS).



**Figure 2 :** Représentation schématique des grades de l'UPD selon la classification de Wagner [95]

### 9. Clinique de l'infection du pied diabétique (IPD) :

Le diagnostic d'une infection de pied diabétique est clinique et non microbiologique [63][88]. La classification IWGDF/IDSA [93] définit les critères cliniques pour définir une IPD .



**Figure 3 :** Ulcère du pied diabétique[96]



**Figure 4 :**Ulcère de l'avant-pied, de stade Wagner 3[97].

## 10. Épidémiologie microbienne des IPD :

L'épidémiologie microbienne des IPD est variable selon la nature du prélèvement, la profondeur de la plaie, la localisation géographique et l'histoire de la plaie (aigüe ou chronique) [13]. Une variété d'espèces microbiennes peut être isolée à partir des lésions de pied : les cocci à gram positif, les bacilles à Gram négatif aérobies et aérobies facultatifs et les bactéries anaérobies sont fréquemment isolées des lésions de pied [10]. Les IPD sont souvent polymicrobiennes [10][98][99]. Selon la littérature, *S.aureus* est le germe par excellence responsable des IPD [10]. Il prédomine dans de nombreuses séries [100][101][102][103][104].

Les autres germes les plus fréquemment isolés sont : *Pseudomonas aeruginosa* [104][105], *Escherichia coli* [106][107], *Klebsiella pneumoniae* [104], *Proteus spp* [108], *Enterococcus spp* [102], les *Streptococcus*  $\beta$ -hémolytiques A et B [109][110].

*S.aureus* est la 1<sup>o</sup> bactérie impliquée dans les pays occidentaux [13][110][111] et en Amérique Latine [67]. Il est alors souvent responsable d'infections monomicrobiennes [111].

Dans les pays chauds d'Asie et d'Afrique, les bacilles à Gram négatif aérobies jouent un rôle plus important. *P.aeruginosa* et *E.coli* sont alors plus fréquemment isolés d'infections polymicrobiennes [112][113][114][115].

Les bactéries anaérobies sont volontiers retrouvés dans les plaies profondes avec écoulement malodorant, les suppurations des membres ischémiques, les gangrènes voire les ostéomyélites. La littérature décrit très peu leur présence. Leur prévalence est certainement mal évaluée en raison des exigences techniques liées à leur recherche [116].

Dans les infections des plaies aiguës non encore traitées par les antibiotiques, les cocci à Gram positif aérobies sont les germes prédominants et les infections sont le plus souvent monomicrobiennes. *S.aureus* étant nettement prédominant devant les streptocoques  $\beta$ -hémolytiques du groupe A ou B et les entérocoques [112][117].

Les plaies chroniques, en particulier chez les patients ayant reçu une antibiothérapie à large spectre, se distinguent par la fréquence des infections polymicrobiennes impliquant les bacilles à Gram négatif seuls ou en association avec les cocci à Gram positif ou les bactéries anaérobies. Les facteurs de virulence produits par ces populations bactériennes entretiennent une inflammation chronique qui empêche la cicatrisation et contribue à la chronicité de l'infection [112][117].

## **11. Biofilms et IPD :**

Les biofilms constituent l'une des principales causes d'échecs dans le traitement des IPD par l'antibiothérapie conventionnelle. De plus, l'absence de signes cliniques spécifiques, et la difficulté du diagnostic microbiologique compliquent leur identification [118][119].

En effet, les UPD qui sont caractérisées à la fois par la fréquence des plaies chroniques et par la complexité de leur microbiome et sa nature polymicrobienne, fournissent un environnement idéal au sein duquel les micro-organismes peuvent coopérer et s'organiser en biofilm polymicrobien [118][119].

De plus les tissus nécrotiques et les débris présents dans les UPD favorisent l'adhésion des bactéries et la formation du biofilm [119]. La difficulté de distinguer entre colonisation et infection bactériennes et l'absence de spécificités cliniques compliquent et retardent le diagnostic des IPD à biofilms [118][119].

Les biofilms retardent la guérison des plaies [118], favorisent et entretiennent une inflammation chronique et permettent une résistance accrue aux défenses de l'hôte et aux antibiotiques ce qui aboutit à la progression et la chronicité de l'UPD [119][121].

Un nombre limité d'études étudiait le biofilm dans les IPD. Selon Zubair et al [122] 77.1% des patients avec UPD avaient une IPD à biofilm et sa présence était associée avec le sexe, la présence d'une neuropathie ou d'une ostéomyélite, la durée de l'ulcère, la nécrose, et la taille de l'ulcère. Malik et al [123] trouvait un taux d'IPD à biofilm de 67.9% et identifiait les mêmes facteurs de risque décrits par Zubair et al [122].

La lutte contre les biofilms représente un défi majeur pour la prise en charge des IPD. Si l'antibiothérapie conventionnelle est souvent inefficace, le débridement constitue le moyen de prévention disponible le plus efficace à ce jour. Des thérapies innovantes ont été développées et sont testées [124].

## **12. Hospitalisation :**

L'hospitalisation pour UPD n'est pas systématique [94]. L'IWGDF a émis des recommandations qui déterminent les critères plaidant en faveur d'une hospitalisation [93].

### **13. Complications de l'IPD :**

#### **13.1. Ostéite -ostéomyélite du pied diabétique :**

Les atteintes osseuses compliquent 44 à 68 % des infections du pied et représente un facteur de risque majeur d'amputation des membres inférieurs [93][125]. Le diagnostic est clinique, radiologique et microbiologique [88][126][127].

#### **13.2. Pied de Charcot :**

Le pied de Charcot est une neuroarthropathie progressive aboutissant à la destruction des os et des articulations du pied dont le diabète est la première cause [128][129][130].



**Figure 5 :** Neuroarthropathie de Charcot [131]

#### **12.3. Amputation :**

Dans le monde, une personne diabétique est amputée du membre inférieur chaque 30 secondes [132][133]. Le risque d'amputation est 155 fois plus important chez le diabétique avec infection au pied par rapport au non diabétique [74]. Jusqu'à 85 % des amputations du membre inférieur chez les diabétiques sont précédées par un ulcère [78].

En Algérie 10 à 15 % de diabétiques subissent annuellement des amputations à cause des ulcères de pied [35].

#### **13.4. Récidive :**

Les patients ayant présenté une plaie chronique du pied sont à très haut risque de récidiver [6]. Le risque de récidive est évalué à 40% à un an [78], 60 % à 03 ans [134], 70% à cinq ans [135] [136].

#### **13.5. Décès :**

En 2021, le diabète a été responsable de 6.7 millions de décès soit une personne décédée toute les cinq secondes [4]. Le risque de décès s'installe dès que l'infection est bien établie. Ce risque est 2.5 fois plus élevé chez le diabétique avec ulcère de pied après 05 ans par rapport au diabétique sans ulcère. La mortalité est liée aux complications de l'infection, à l'amputation et au traitement de suppléance rénale [6]. La mortalité après 05 ans chez les patients avec des problèmes de pied (ulcère et infection) avoisineraient les 50% [137]. La mortalité liée à l'amputation dépasse 70% à 05 ans pour tous les diabétiques et atteint 74% après 02 ans pour ceux bénéficiant d'un traitement de suppléance de l'insuffisance rénale [6].

## **Chapitre 3 : Diagnostic bactériologiques des infections du pied diabétique :**

### **1. Prélèvements bactériologiques :**

Les prélèvements ne doivent être faits qu'en présence d'une infection cliniquement parlante [138][139]. Les méthodes de prélèvement dépendent de la nature des lésions [140].

Aucun consensus n'existe concernant la meilleure technique à utiliser pour faire le prélèvement microbiologique [99][141].

Les prélèvements idéaux sont les prélèvements profonds par biopsie tissulaire, curetage ou aspirations à l'aiguille fine. Ces prélèvements souffrent néanmoins d'une mauvaise sensibilité et sont de réalisation plus difficile [142][143]. Les écouvillons et les prélèvements superficiels doivent être évités car souvent contaminés par les bactéries de colonisation.

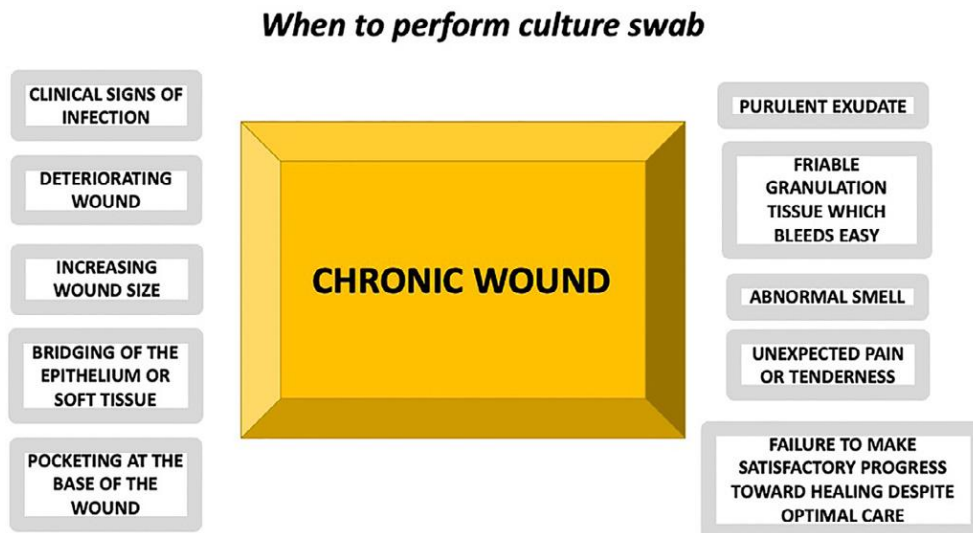
Ils sont le plus souvent pratiqués en raison de la difficulté de faire des prélèvements plus profonds [138][144].

Les prélèvements doivent être répétés uniquement si l'infection ne guérit pas malgré la mise sous antibiotiques ou si l'infection est sévère [99].

#### **1.1. Écouvillonnage superficiel de la plaie :**

L'écouvillonnage sans débridement est la méthode la plus utilisée mais la plus déconseillée en raison de la contamination du prélèvement par les bactéries commensales. La distinction entre les bactéries de colonisation et celles réellement responsables de l'infection est alors difficile [145][146].

Il consiste à faire passer l'écouvillon sur une surface de 1 cm<sup>2</sup> de plaie dans un mouvement de zigzag combiné avec un mouvement de rotation. L'écouvillon doit être placé dans un milieu de transport. Cette méthode n'est pas adaptée à la recherche des bactéries anaérobies [140].



**Figure 6 :** Critères à considérer avant d'envisager une culture devant une plaie chronique [147]

## 1.2. Prélèvements après débridement :

La préparation de la plaie par débridement doit être une étape obligatoire avant tout prélèvement à visée bactériologique [10]. Le débridement qui consiste à exciser les parties molles nécrosées, les tissus dévitalisés et contaminés ainsi que les tissus fibreux pour ne laisser en place que du tissu sain permet d'éliminer la flore bactérienne qui colonise la partie superficielle des lésions [140].

L'importance du débridement dépend du type d'ulcération. Il est appuyé jusqu'à parvenir au tissu sain en cas d'ulcérations à prédominance neuropathique et très prudent et se limitant à un simple drainage en cas d'ulcères ischémiques [127].

Réalisé au bloc opératoire par un chirurgien spécialisé dans les conditions d'asepsie rigoureuses, le débridement chirurgical est le prélèvement le plus performant en termes de documentation microbiologique [127][140]. En revanche, le débridement mécanique est pratiqué au lit du malade par un médecin ou un infirmier spécialisé, au moyen d'un scalpel ou d'une curette stérile après nettoyage avec de la gaze imbibée de sérum physiologique et application préalable d'antiseptiques [127].

### 1.2.1. Curetage – écouvillonnage profond de l'ulcère :

Cette technique consiste à prélever du tissu par grattage de la base de l'ulcère avec une curette stérile. Les produits de curetage sont récupérés par écouvillonnage. L'écouvillon est immédiatement placé dans un milieu de transport permettant une culture aérobie et anaérobie [140][145].

### 1.2.2. Biopsie tissulaire :

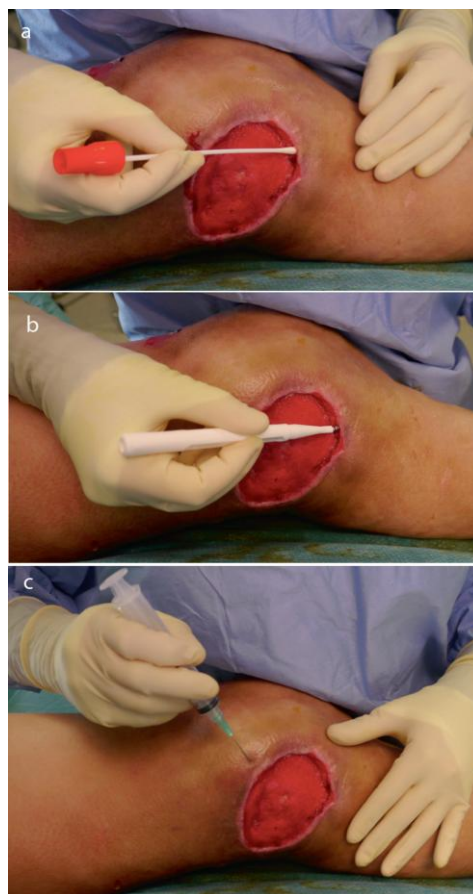
C'est la méthode de référence. La préparation de la plaie par débridement est indispensable.

Deux à trois fragments de tissu sont prélevés et placés immédiatement dans un flacon stérile additionné de quelques gouttes de sérum physiologique stérile pour éviter la dessiccation [140][145].

### 1.2.3. Aspiration à l'aiguille fine ou au cathéter long

Cette technique permet récupérer par ponction les suppurations des infections collectées des plaies profondes. Après désinfection, le pus est récupéré par ponction au travers d'une zone saine et si l'aspiration ne ramène aucun liquide 1 à 2 ml de sérum physiologique sont injectés et ré-aspirés à l'aide d'une seconde aiguille.

La seringue ayant servi au prélèvement est rapidement adressée au laboratoire sans l'aiguille, purgée d'air, bouchée hermétiquement et stérilement [140][145].



**Figure 7 :** Méthodes non invasives de prélèvement des plaies à visée bactériologique, devant être réalisées après le débridement [145].

### **1.3. Prélèvements pour ostéite :**

Dans le cas d'une suspicion d'ostéite, le débridement est obligatoire et doit être chirurgical, fait au bloc opératoire par un chirurgien spécialisé (en particulier orthopédiste).

La biopsie osseuse, méthode de référence, est la seule pratiquée dans ce cas. Les suppurations de plaies n'ont aucune valeur diagnostique [127][138]. La concordance entre des prélèvements tissulaires profonds (même ceux collectés à proximité ou au contact de l'os) et osseux est le plus souvent inférieure à 50 %. [127][142].

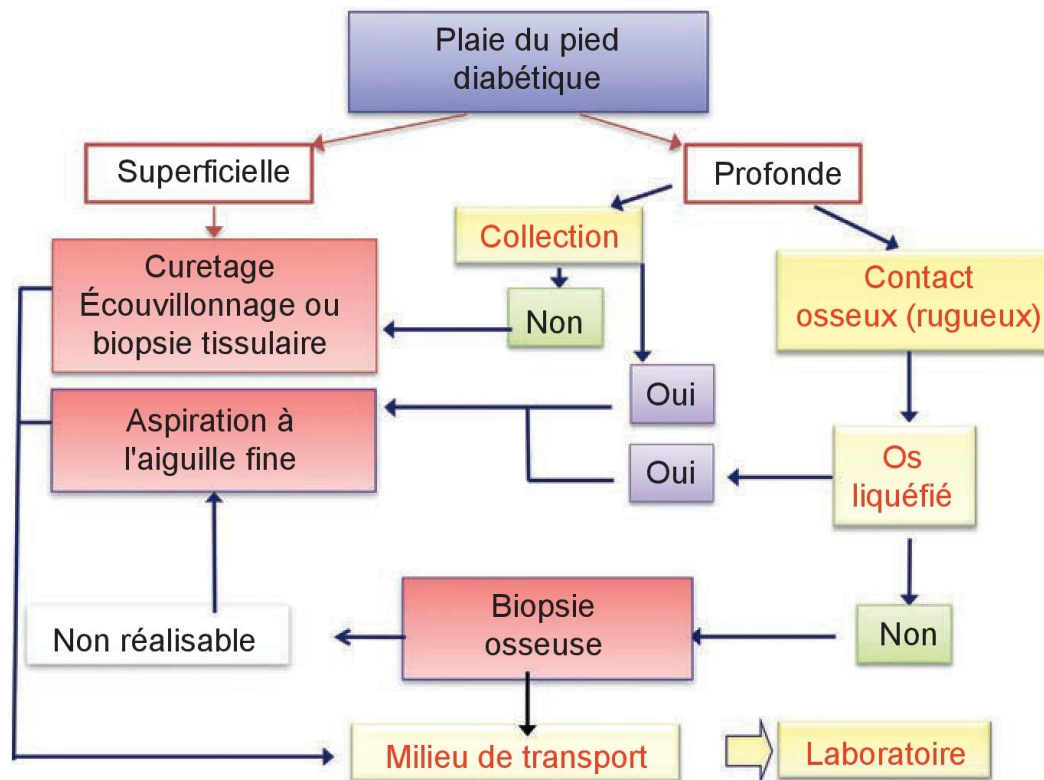
La biopsie osseuse est encore plus justifiée en cas d'échec d'une première antibiothérapie et doit être réalisée après une fenêtre thérapeutique de 15 jours minimum [88]. C'est un geste simple mais rarement pratiqué [126]. Elle est réalisée dans des centres spécialisés par des médecins/ chirurgiens spécialistes et peut être effectuée :

- Soit par un geste chirurgical au bloc opératoire (cinq prélèvements au maximum sont alors recommandés au niveau de la lésion) [148] ou au lit du malade par le clinicien [149].
- Soit par ponction percutanée radio- ou échoguidée au travers de la peau saine effectuée par un radiologue après désinfection. Plusieurs zones peuvent être prélevées [138][145]

La répétition des cultures est indiquée chez les personnes dont l'évolution est défavorable sous antibiothérapie adéquate [127].

### **1.4. Prélèvements à réaliser en cas de sepsis :**

Les hémocultures aérobies et anaérobies sont réalisées devant toute suspicion de sepsis et dans le grade 4 de la classification IWGDF2019 [93].



**Figure 8 :** Différentes approches diagnostiques en fonction du type de plaie du pied diabétique [140].

## 2. Mise en culture des prélèvements :

**Examen direct après coloration de Gram [10]:** Une coloration de Gram doit être réalisée sur chaque prélèvement. Elle permet de détecter et d'apprécier l'abondance des polynucléaires neutrophiles, de visualiser la morphologie des bactéries présentes, et de déterminer l'aspect monomicrobien ou polymicrobien de la suppuration.

**Mise en culture [127][148] :** Le mode et la nature du prélèvement, le grade clinique, la notion d'antibiothérapie doivent être connus du microbiologiste avant la mise en culture.

Sur chaque échantillon, une culture aérobie et, éventuellement, une culture anaérobie sont réalisées.

La mise en en culture nécessite l'utilisation de milieux spécifiques incubés dans différentes atmosphères (aérobies, anaérobies, CO<sub>2</sub>) :

- Gélose au sang frais et Gélose au sang cuit supplémentée en facteurs de croissance , incubées sous CO<sub>2</sub> pour la recherche des germes aérobies.
- Gélose au sang désoxygénée ou gélose Columbia désoxygénée et supplémentée en hémine et vitamine K1 , incubées en anaérobiose.

- Gélose lactosée sélective (Mac Conkey, Hektoen) pour la recherche des bacilles à Gram négatif non exigeants, incubée en atmosphère aérobie.
- Gélose Chapman pour les staphylocoques, incubée en atmosphère aérobie.
- Bouillon d'enrichissement pour les bactéries aérobies (BGT bouillon glucosé tamponné) et anaérobies (bouillon trypticase soja)

Les suppurations issues des écouvillons de débridement (superficiel et profond) et des aspirations à l'aiguille sont ensemencés directement sur les milieux solides de cultures aérobies et anaérobies.

Les bouillons d'enrichissement sont ensemencés dans le cas des aspirations à l'aiguille et des prélèvements osseux.

Etant solides, les biopsies tissulaires et les prélèvements osseux nécessitent un traitement préalable avant leur mise en culture. Ils doivent d'abord être découpés au scalpel et ensuite broyés soit manuellement à l'aide d'un mortier ou dans des appareils de broyage (type Stomacher ; MinMix) dans du sérum physiologique [10]. Découpage et broyage doivent se faire sous poste de sécurité microbiologique de type II (PSM II). La recherche des bactéries anaérobies dans ce contexte est obligatoire.

La durée de l'incubation est variable. Les cultures seront examinées après 24 et 48 h d'incubation pour les bactéries aérobies et jusqu'à 5-7 jours pour les bactéries anaérobies. Les prélèvements osseux sont incubés jusqu'à quatorze jours du fait de l'importance des bactéries en biofilms et en variants à petites colonies du *S.aureus* (SCV) [10].

### **3. Interprétation des cultures :**

L'interprétation des cultures n'est pas souvent aisée. Les plaies chroniques sont souvent colonisées par des bactéries commensales et la distinction entre une colonisation et une infection authentiques est très difficile voire impossible [10][150]. En effet, il n'existe à ce jour aucun consensus fixant un seuil critique permettant la définition d'une colonisation critique qui pourrait entraver la cicatrisation de la plaie ou pourrait être le point de départ de l'extension de l'infection [99].

Certains experts ont suggéré une concentration bactérienne supérieure ou égale à  $10^5$  unités formant colonie (UFC) par gramme ou  $\text{mm}^3$  de tissu [99][145] mais cette quantification de la

charge bactérienne est souvent inadaptée dans les plaies chroniques et l'interprétation doit obligatoirement tenir compte du potentiel de virulence des bactéries et des possibilités de défenses immunitaires de l'hôte[99].

Des seuils plus bas ( $10^2$  UFC/ml) sont capables de provoquer des dégâts tissulaires plus importants avec le *S.aureus* ou les Streptocoques beta- hémolytiques [151].

L'interprétation des résultats dépend des éléments suivants [10][140][146] :les signes cliniques et l'ancienneté de la plaie (aigue ou chronique), la nature de l'échantillon et de la qualité du prélèvement, la nature et la virulence des bactéries (résultats de la coloration de Gram), la présence d'une réaction inflammatoire significative à l'examen direct (polynucléaires neutrophiles), le nombre de morphotypes bactéries, le nombre de cultures positives au(x) même(s) germe(s).

La présence d'une forte réaction inflammatoire décrit la présence d'une infection évolutive et son absence est fortement indicatrice d'une colonisation. Les cultures monomicrobiennes sont plus faciles à interpréter d'autant plus qu'il s'agit de bactéries à haut pouvoir pathogène [10].

Dans les plaies superficielles, les bactéries commensales ou de colonisation ne sont pas prises en considération. Il s'agit notamment des bactéries à Gram positif des genres : *Corynebacterium*, *Bacillus*, entérocoques, Staphylocoques à coagulase négative mais aussi des BGN comme le *Pseudomonas aeruginosa* ou d'autres BGN non fermentants [10][112]. Cependant, ces bactéries peuvent aussi se comporter comme des pathogènes opportunistes lorsqu'elles sont détectées dans des prélèvements profonds osseux [140][148].

La concordance entre les prélèvements superficiels ou profonds à l'aiguille fine et la biopsie osseuse est généralement faible [138].

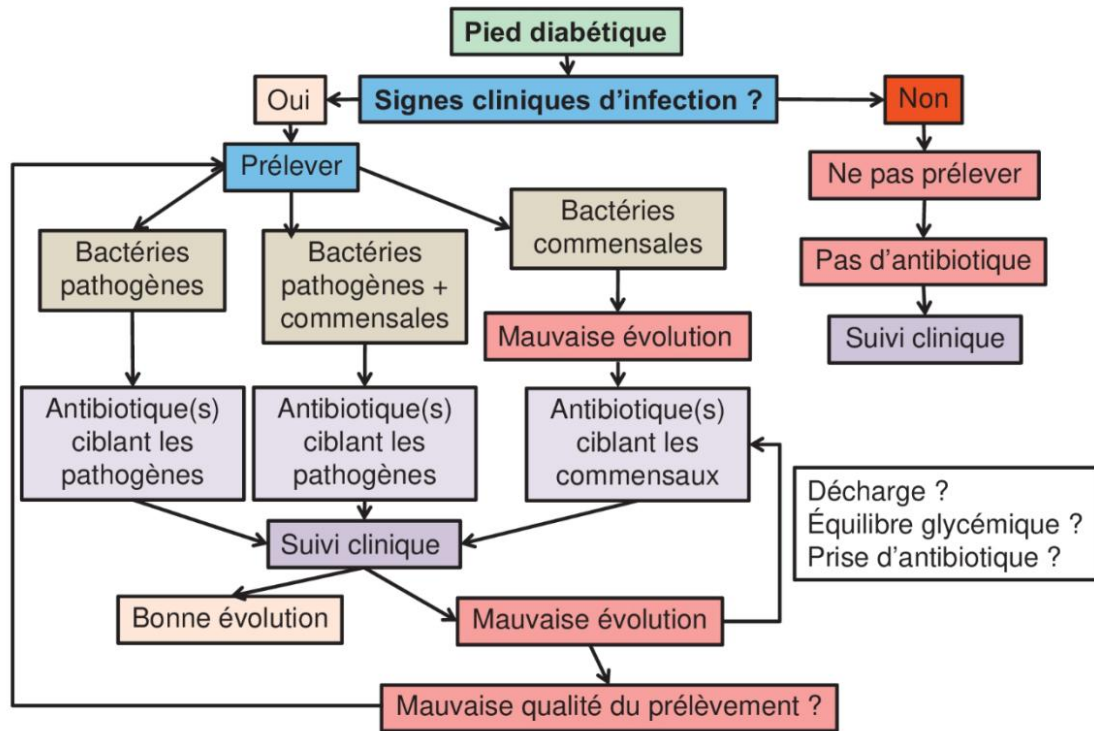
L'isolement répété d'une même bactérie commensale ou peu virulente dans des prélèvements répétés et de qualité, ou si le patient présente un état septique inquiétant doit considérer leur implication [140]. *S.aureus* et les Streptocoques beta-hémolytiques sont des bactéries pathogènes et hautement virulentes toujours à prendre en considération en culture pure ou même en association [145][154]. Ils peuvent lors être associés à des entérobactéries (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *Proteus spp* sont les plus fréquents) , au *P.aeruginosa* voire des bactéries anaérobies(*Bacteroides spp*. *Fingoldia magna* sont les plus incriminés) [112].

Le tableau ci-dessous montre les corrélations clinicobactériologiques entre les types de plaies et les bactéries impliquées et identifiées [140]. L'identification et les antibiogrammes se

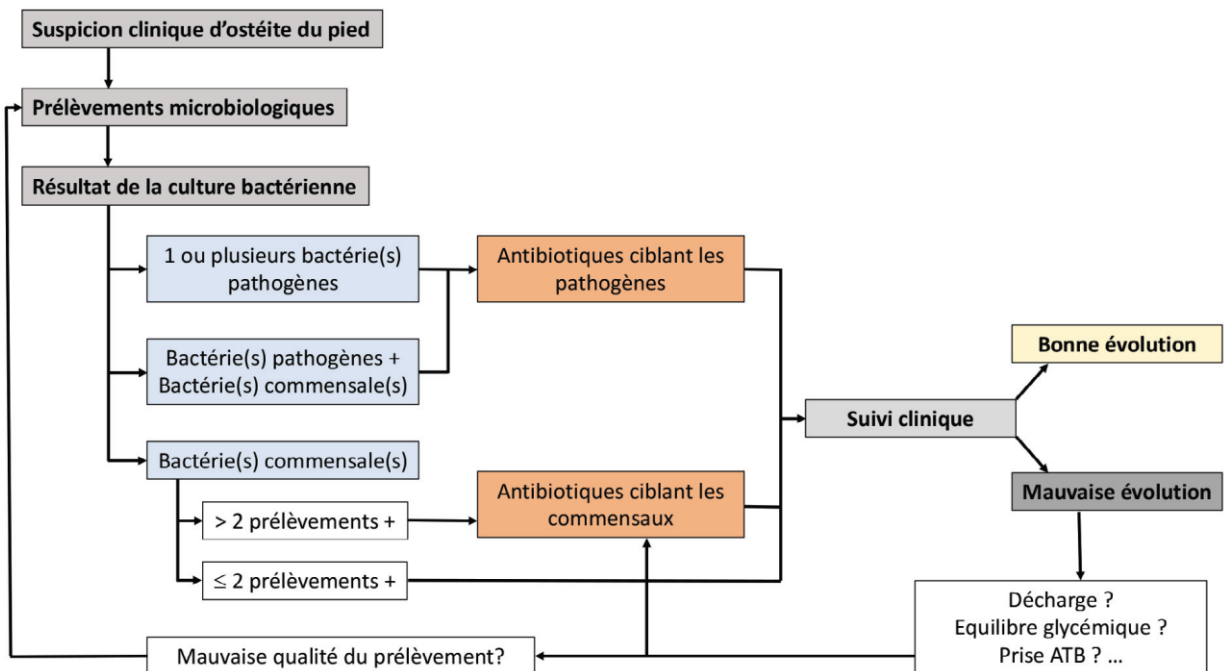
limiteront à 02 voire 03 espèces considérés comme pathogènes [10]. Au delà de 03 espèces, le prélèvement est considéré comme contaminé et il est recommandé de refaire le prélèvement après discussion avec le clinicien [10][148].

**Tableau 4** : Corrélation clinicobactériologique entre les types de plaies et les bactéries impliquées et identifiées [140]

| Type de plaie du pied  | Pathogènes  |
|--|---|
| Plaie superficielle récente sans antibiothérapie récente   | <i>Staphylococcus aureus</i> , streptocoques $\beta$ -hémolytiques  |
| Plaie chronique ( $\geq 1$ mois) ou antérieurement traitée par antibiotiques                             | <i>Staphylococcus aureus</i> , streptocoques $\beta$ -hémolytiques, entérobactéries   |
| Plaie traitée par des céphalosporines d'évolution défavorable  | <i>Enterococcus spp</i>   |
| Lésion macérée   | <i>Pseudomonas spp.</i> (en association avec d'autres micro-organismes)   |
| Plaie de longue durée (ulcère $\geq 6$ mois), traitement antérieur par des antibiotiques à large spectre | Polymicrobisme :<br>cocci à Gram positif aérobie ( <i>Staphylococcus aureus</i> , streptocoques $\beta$ -hémolytiques, staphylocoques à coagulase négative, entérocoques),<br>corynébactéries,<br>entérobactéries, <i>Pseudomonas spp.</i> , bacilles à Gram négatif non fermentatifs<br>$\pm$ agents fongiques |
| Odeur nauséabonde, nécrose, gangrène   | Cocci à Gram positif aérobie,<br>entérobactéries, <i>Pseudomonas spp.</i> , bacilles à Gram négatif non fermentatifs, anaérobies stricts  |



**Figure 9** : Interprétation des résultats bactériologiques sur prélèvement de pied diabétique [140]



**Figure 10** : Conduite à tenir pour l'interprétation des résultats microbiologiques obtenus au cours d'une ostéite du pied chez un patient vivant avec un diabète sucré [127]

## **Chapitre 4 : Approches thérapeutiques et préventives de l'IPD :**

### **I. Approches thérapeutiques :**

L'objectif ultime du traitement de l'UPD est d'atteindre une fermeture et une cicatrisation rapide de la plaie afin de prévenir les conséquences en aval à savoir l'infection, l'amputation et une détérioration de la qualité de vie [152][153].

#### **1. Approche multidisciplinaire:**

La prise en charge du pied diabétique est complexe et nécessite une collaboration multidisciplinaire [7][152]. Des équipes spécialisées et compétentes doivent être prévues et comprennent : diabétologues, infectiologues, microbiologistes, radiologues, médecins nucléaires, chirurgiens vasculaires et orthopédistes, rééducateurs, podologues et infirmier(e)s spécialisé(e)s [7]. Des cliniques et des centres de pied spécialisés sont à même d'assurer ces compétences multidisciplinaires avec un personnel qualifié [8].

#### **2. Eléments de prise en charge:**

##### **2.1. Prise en charge ambulatoire:**

La prise en charge ambulatoire repose sur les éléments suivants [72][76] :

###### **2.1.1. Mise en décharge :**

Elément fondamental et central du traitement, la mise en décharge est l'élément indispensable à la cicatrisation, elle prévient l'infection de la plaie ou stoppe son aggravation [154][155]. Elle consiste à supprimer toute hyperpression au niveau de cette plaie [166].

Plusieurs techniques ou dispositifs de décharges sont disponibles : l'alitement, l'utilisation cannes de béquilles, des déambulateurs, des fauteuils roulants, les chaussures de décharge, les dispositifs ou bottes amovibles, les dispositifs inamovibles [62][167].

###### **2.1.2. Soins locaux:**

Les soins locaux permettent de réduire la charge bactérienne au niveau de la plaie [158]. Ils englobent : le nettoyage de la plaie [112] [161], le recouvrement de la plaie par pansement [131], le débridement médical [159][160].

### **2.1.3. Antibiothérapie :**

L'antibiothérapie ne doit pas être systématique. Elle est indiquée en présence de pus ou d'au moins deux des manifestations cliniques suivantes : rougeur, chaleur, tuméfaction ou induration, douleur [94][150].

## **2. 2. Prise en charge hospitalière :**

### **2. 2.1. Antibiothérapie :**

L'antibiothérapie doit être réservée aux plaies cliniquement infectées [65] [93] et avoir pour objectif la disparition des signes cliniques d'infection sans obligatoirement stériliser le prélèvement bactériologique [70].

Le choix de l'antibiotique dépend du spectre d'activité, de son efficacité, de la sensibilité des germes en cause et des effets indésirables. L'antibiothérapie empirique doit prendre en considération l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques des germes les plus fréquemment isolées dans l'hôpital ou la région [150].

L'utilisation de la voie orale doit être la règle. Le recours à la voie intraveineuse trouve son intérêt dans les infections sévères, en cas d'ischémie, lorsque les molécules utilisées ne sont pas administrables per os ou que l'état du patient est incompatible avec la prise orale [143][161].

La durée de l'antibiothérapie n'est pas consensuelle. Pour les atteintes superficielle, une évolution clinique favorable est habituellement observée après 1-2 semaines de traitement antibiotiques . En revanche, les infections plus profondes ou les atteintes osseuses exigent des délais bien plus longs pouvant atteindre 6-12 semaines [162].

L'antibiothérapie locale n'est pas recommandée excepté lorsque la plaie ne cicatrise pas et que l'infection est subclinique [163].

**Tableau 5 :** Antibiothérapie empirique des IPD selon IWGDF 2019 [93]

| Sévérité de l'infection | Facteurs additionnels                           | Pathogènes fréquents             | Traitement empirique   |
|-------------------------|---|----------------------------------|--|
| Légère                  | Absence de signes de complications              | CGP                              | PéniM (Dicloxacilline ou flucloxacilline); C1G   |
|                         | Allergie aux $\beta$ -lactamines ou intolérance | CGP                              | Clindamycine, Fluoroquinolones, Cotrimoxazole, Macrolide, Doxycycline  |
|                         | Exposition récente aux antibiotiques            | CGP+BGN                          | Amox-clavulanate ou Ampicilline-sulbactam ou Cotrimoxazole, Fluoroquinolones   |
|                         | Facteurs de risque de SARM                      | SARM                             | Linézolide , Cotrimoxazole, Doxycycline Macrolide  |
| Modérée ou sévère       | Absence de signes de complications              | CGP±BGN                          | Amox-clavulanate ou Ampicilline-sulbactam , C2G/C3G  |
|                         | Antibiothérapie récente                         | CGP±BGN                          | Ticarcilline-clavulanate, Pipéracilline-tazobactam, C3G ; Ertapénème (avis)  |
|                         | Ulcère macéré ou climat chaud                   | BGN y compris <i>Pseudomonas</i> | Ticarcilline-clavulanate, Pipéracilline- tazobactam Dicloxacilline ou flucloxacilline +ciprofloxacine Imipénème , méropénème ou doripénème |
|                         | Ischémie, nécrose ou présence de gaz            | CGP±BGN± Anaérobies              | Inhibiteurs de $\beta$ -lactamases; carbapénèmes ; C2G/C3G+clindamycine ou métronidazole   |
|                         | Facteurs de risque de SARM                      | SARM                             | Considérer l'utilisation de : Glycopeptides, linézolide; daptomycine; acide fusidique; doxycycline doxycycline                             |
|                         | Facteurs de risque de BGN résistants            | BLSE                             | carbapénèmes ; Fluoroquinolones ; aminosides; colistine  |

### **2.2.2. Mise en décharge**

A l'hôpital, l'alitement est le moyen de décharge le plus efficace. Il repose sur un arrêt complet de l'activité ou sur une alternance entre périodes de repos en position allongée et périodes d'activité. Les autres dispositifs sont utilisés selon l'état du patient et la nature de la plaie [155][156][157].

### **2.2.3. Débridement :**

Le débridement chirurgical est la technique de détersion la plus efficace [160][164].

### **2.2.4. Chirurgie :**

Le chirurgien n'intervient qu'en seconde intention lorsque les soins médicaux sont inefficaces ou le pronostic vital ou fonctionnel engagé [164][165]. La chirurgie garde un rôle prépondérant dans la prévention et le contrôle de l'infection, dans la reconstruction osseuse et des tissus mous, dans le sauvetage d'un membre ou dans l'exécution d'une amputation [166][167][168].

### **2.2.5. Revascularisation :**

La revascularisation est pratiquée pour le traitement de l'AOMI . Son objectif est d'éviter l'amputation du membre grâce l'amélioration de la cicatrisation du trouble trophique et ce en assurant la restauration d'un flux sanguin suffisant direct dans le pied [169][170].

### **2.2.6. Contrôle de l'équilibre glycémique, évaluation et amélioration de l'état nutritionnel et prise en charge des comorbidités, vaccination antitétanique [82][155]**

### **2.2.7 Thérapies adjuvantes :**

De nombreuses thérapies adjuvantes sont utilisées ou en cours d'évaluation et pourraient offrir des traitements d'appoint particulièrement intéressants : thérapie par pression négative ; oxygénothérapie hyperbare ; greffe de peau synthétique ; débridement non chirurgical (enzymatique, autolytique, hydrothérapie, thérapie Maggot) ; Facteurs de croissance topiques (EGF, VEGF, PDGF, FGF) ; stimulation électrique [131][171][172].

## **II. Prévention des UPD :**

Elle s'appuie sur plusieurs éléments complémentaires qui permettent le dépistage des patients à risque lésionnel et la mise en place de mesures de prévention nécessaires [70] :

### **1. Contrôle métabolique et correction des facteurs de risque cardiovasculaire et prise en charge des complications [82] [173].**

#### **2. Identification des patients à risque podologique :**

Certains diabétiques, plus à risque que d'autres, nécessitent une vigilance particulière. Ce sont les sujets [93] [146] [174] :

- Avec risque podologique élevé avec : antécédents d'ulcération ou d'amputation , neuropathie, AOMI , déformations des pieds
- Alcoolo-tabagiques ;
- Présentant une macro-angiopathie sévère (notamment les patients greffés rénaux) ;
- Agés, en raison de l'association de la neuropathie avec les troubles statiques liés au vieillissement.

#### **3. Dépistage des pieds à risque :**

Toutes les personnes atteintes du diabète devraient être examinées au moins une fois par an à la recherche d'éventuels problèmes de pieds [93]. Les patients ayant des facteurs de risque démontrés doivent être examinés plus fréquemment, tous les 01 à 06 mois [93] [143].

#### **4. Gradation du risque podologique [93]. :**

#### **5. Éducation thérapeutique podologique :**

Elle s'adresse non seulement aux patients mais également à leur entourage .Les diabétiques doivent apprendre à reconnaître les problèmes potentiels qui peuvent survenir à leurs pieds et être au courant des mesures qu'ils doivent prendre en conséquence [175].

#### **6. Orthèses plantaires :**

Elles permettent le contrôle des mouvements anormaux du pied, la décharge des zones d'hyperpression plantaire, la diminution des forces de cisaillement, l'amélioration de l'absorption des chocs ainsi que le soutien et la stabilisation des déformations [62][155][176].

## **7. Pédicurie**

Des soins de podologie réguliers permettent de diminuer les contraintes des zones d'hyperappuis de 30 % et de prévenir des complications au niveau des ongles [174][177].

## **8. Chaussage adéquat :**

Les chaussures et dispositifs de chaussage adaptés réduisent l'incidence des UPD de 50 % [178]. Un chaussage adapté diminue le risque de récurrence d'ulcération du pied sauf s'il n'est pas porté. Le chaussage est un processus individualisé dont la prescription se fait au mieux dans les équipes multidisciplinaires. Il est différent selon l'âge du patient, les déformations des pieds et le risque de complications [155] [179].

## **9. Chirurgie préventive**

Le recours à la chirurgie préventive peut s'envisager dans deux situations : les troubles statiques du pied chez un patient diabétique sans signes de pied « à risque », et les gestes préventifs chez un patient diabétique présentant un pied à risque ayant ou non des antécédents d'ulcérations [164] [180].

## Chapitre 5 : Caractéristiques générales du *Staphylococcus aureus*

### 1. Taxonomie :

Appartenant autrefois à la famille des *Micrococcaceae* , le genre *Staphylococcus* est aujourd'hui rattaché à la famille des *Staphylococcaceae* [181]. Il compte au moins 50 espèces, dont une vingtaine sont isolées chez l'homme [181][182].

La classification des *Staphylococcus* est complexe [182]. Le séquençage de l'ARNr 16S a pu identifier 11 génogroupes ou clusters dont le *S. aureus* [182][183].

Chez l'homme, le *Staphylococcus aureus* ou le staphylocoque doré est l'espèce pathogène majeure fréquemment responsable d'infections.

En 2019, les travaux de l'ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) ont permis de définir le complexe *S.aureus* qui comprend 03 espèces : *S.aureus*,*S.argentus*,*S.schweitzeri* ; le *S.aureus* étant subdivisée en 02 sous-espèces *aureus* et *anaerobius* [184].

En pratique courante, la classification des espèces est basée sur la production de la coagulase libre. Il est classique d'opposer ***S.aureus* qui produit une coagulase et est presque toujours pathogène**, aux autres staphylocoques non producteurs de coagulase (SCN : staphylocoques à coagulase négative) qui sont plus rarement responsables d'infections [185].

**Tableau 6 :** Taxonomie du *Staphylococcus aureus* [181][184]

|             |                          |
|-------------|--------------------------|
| Domaine     | <i>Bacteria</i>          |
| Phylum      | <i>Firmicutes</i>        |
| Classe      | <i>Bacilli</i>           |
| Ordre       | <i>Bacillales</i>        |
| Famille     | <i>Staphylococcaceae</i> |
| Genre       | <i>Staphylococcus</i>    |
| Complexe    | <i>Aureus</i>            |
| Espèce      | <i>Aureus</i>            |
| Sous-espèce | <i>Aureus</i>            |

## 2. Habitat :

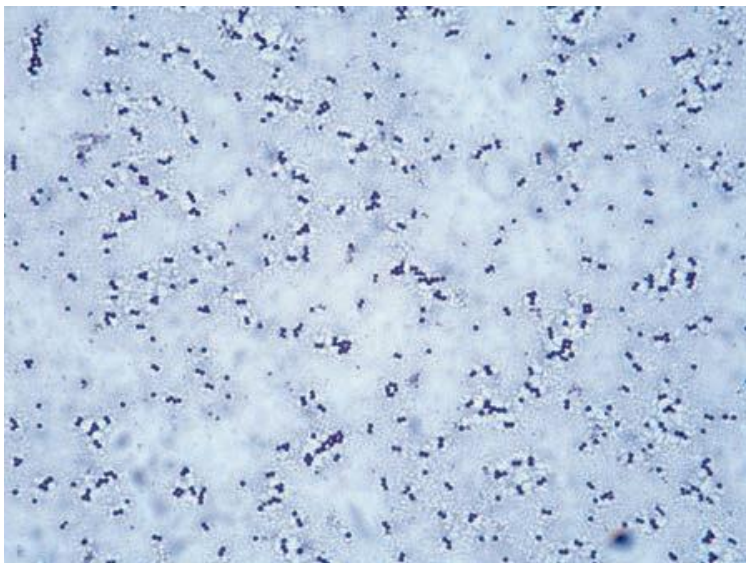
Les staphylocoques sont des hôtes normaux de la peau et des muqueuses de l'homme et des animaux [181][186] mais d'autres sites sont fréquemment colonisés par le *S.aureus* : la peau, l'oropharynx, rectum, périnée même les voies digestives. Cette colonisation joue un rôle important dans la dissémination de la bactérie dans l'environnement [187].

### 1. Transmission:

La transmission manuportée est le principal mode de dissémination des staphylocoques. Elle est surtout interhumaine directe mais peut se faire indirectement à travers des objets ou des surfaces contaminées [181][186]. La voie orale par ingestion d'aliments contaminés (laits et viandes) est fréquente et provoque des toxi-infections alimentaires collectives [188].

## 2. Caractères bactériologiques :

Les staphylocoques sont des cocci à Gram positif, immobiles à métabolisme fermentatif qui possèdent toujours une catalase bien que de rares souches de Staphylocoques dépourvues de catalase aient été décrites [189]. Ils Ce sont des aéro-anaérobies facultatifs , sensibles à la lysostaphine et ne produisent pas d'oxydase [181][182].



**Figure 11 :** Gram de *Staphylococcus aureus* [140]

Ce sont des bactéries non exigeantes qui cultivent facilement sur milieux ordinaires en aérobie comme en anaérobie en formant, sur milieux solides, des colonies rondes à

contour régulier lisses, luisantes et bombées, plus ou moins pigmentées en jaune or d'où l'appellation *Staphylococcus aureus* ou staphylocoque "doré" [140]. Ils sont capables de croître en milieu hypersalé sélectif de Chapman [181].

La production de la coagulase libre permet de distinguer le *S.aureus*, pathogène par excellence des SCN , espèces presque toujours commensales chez l'homme [185].

## **5. Pouvoir pathogène :**

Grâce à son énorme potentiel pathogène, *S.aureus* est associé à une grande variété d'infections aussi bien en communauté qu'à l'hôpital. Il est responsable d'infections suppuratives superficielles et profondes ainsi que de syndromes particuliers liées à l'action de certaines toxines [190].

### **5.1. Les infections suppuratives superficielles et profondes :**

*S.aureus* est le premier germe responsables d'un large éventail d'infections de la peau et des tissus mous [191][192] qui sont le plus souvent bénignes mais peuvent parfois menacer le pronostic vital ( fasciite nécrosante et staphylococcie maligne de la face) [193]. Ces infections peuvent se compliquer par extension loco-régionale ou par diffusion hématogène pour donner des atteintes plus sévères : bactériémies et sepsis, endocardites, pneumopathie, ostéomyélites, arthrites, abcès profonds (splénique, hépatique) [194].

*S.aureus* est la principale étiologie d'infections ostéoarticulaires [195] et d'endocardites infectieuses et le second germe impliqué dans les bactériémies et sepsis derrière *E.coli* [196].

Les pneumopathies staphylococciques sont rares mais graves en raison du risque de complications à type d'abcès, de nécrose pulmonaire extensive ou d'évolution vers des pleurésies enkystées [194].

### **5.2. Infections non suppuratives d'origine toxinique :**

#### **5.2.1. Epidermolyse staphylococcique aigue :**

L'épidermolyse staphylococcique aigue ou *staphylococcal scalded skin syndrome* (SSSS) ou syndrome de la peau ébouillantée est un ensemble de syndromes d'exfoliation superficielle de la peau provoqué par la production d'exfoliatines de *S.aureus* et comprenant 03 entités cliniques : le syndrome d'exfoliation généralisée [197][198] , l'impétigo bulleux [199] , et fièvre scarlatiniforme staphylococcique [186][190].

### **5.2.2. Infections associées à la leucocidine de Panton Valentine (PVL) :**

Les souches de *S.aureus* PVL+ sont classiquement associée aux infections cutanées primitives et notamment la furonculose chronique et dans une moindre mesure aux pneumonies nécrosante et ostéomyélites voire de *puprura fulminans* [198][200]. Depuis les années 1990, ces isolats sont responsables d'infections communautaires à *S.aureus* résistant à la méticilline ayant largement diffusé dans le monde [201].

### **5.2.3. Syndrome choc toxique staphylococcique :**

Il est provoqué par la toxine TSST-1 et plus rarement les entérotoxines (surtout l'entérotoxine B). Ce syndrome associe une fièvre supérieure à 39 °C, une hypotension artérielle et une érythrodermie scarlatiniforme généralisée, suivie 7 à 14 jours plus tard d'une desquamation intense et d'une atteinte multi-viscérale [198][202].

### **5.2.4 Intoxications alimentaires :**

Elles sont provoquées par l'ingestion d'entérotoxines staphylococciques produites dans l'aliment. Elles sont bénignes dans la majorité des cas mais la survenue d'un choc toxique staphylococcique est possible en cas d'intoxication massive [194][198].

### **5.3. Infections associées aux soins :**

*S.aureus* est une bactérie hospitalière redoutable responsable d'une grande part des infections nosocomiales survenant dans les situations à risque : en réanimation, après chirurgie, chez les porteurs de cathéters et de matériel étranger. Il peut être la cause de : septicémies ; infections sur cathéter ; pneumopathies associées à la ventilation mécanique, endocardites ; infections osseuses ; infections oculaires ; infections neuroméningées par inoculation [194].

**5.4. Infections associées aux biofilms :** Grâce à sa capacité à sécréter des biofilms, le *S.aureus* peut être responsable d'une large variété d'infections associées aux matériels(cathéters, valves, pacemaker, prothèses,dérivations) qui sont chroniques et rebelles aux antibiotiques [190][203].

## **6. Facteurs de virulence :**

La pathogénie de *S. aureus* et l'aspect multifactoriel des infections sont liés à la synthèse de nombreux facteurs de virulence [204][205]. La diversité de ces facteurs de virulence staphylococciques peut s'expliquer par la grande plasticité du génome de *S. aureus* [186].

### 6.1. Paroi cellulaire :

Le peptidoglycane du *S. aureus* possède une activité endotoxine-like proche du lipopolysaccharide des BGN [206][207]. Les acides lipoteichoïques interviennent dans l'adhésion bactérienne [208].

### 6.2. Capsule :

*S. aureus* exprime une capsule polysaccharidique qu'on retrouve dans la majorité des isolats cliniques (90%) mais qui est généralement perdue après culture. La capsule inhibe l'opsonisation et la phagocytose par les neutrophiles [206][207]. 13 sérotypes capsulaires ont été identifiés à ce jour chez *S. aureus*, les sérotypes 5 et 8 sont majoritaires en médecine humaine [209].

### 6.3. Facteurs d'adhésion :

6.3.1. **Les MSCRAMMs** : pour « *Microbial Surface Components Recognizing Adhesive matrix Molecules* » : Ce sont des les adhésines associées au peptidoglycane de la bactérie par des liaisons covalentes [210] [211][212]. On distingue :

- Les protéines de liaison à la fibronectine (FnBPA et FnBPB) [212][213].
- La protéine de liaison au collagène (Cna) [212][213].
- Les protéines de liaison au fibrinogène (ClfA et ClfB) (*Clumping Factor*) [214].

### 6.3.2. Les SERAMs : pour « *Secretable Expanded Repertoire Adhesive Molecules* »

Ces adhésines sécrétées se fixent aux protéines de la matrice extracellulaire [214]. Elles regroupent :

- **Eap** « *extracellular adherence protein* » : Elle favorise, d'une part l'**internalisation** de la bactérie par les cellules phagocytaires, et d'autre part, l'**adhésion** aux produits de dégradation de la matrice extracellulaire [214][215].
- **Emp** « *extracellular matrix binding protein* », **Efb** « *extracellular fibrinogen binding protein* »: Elle se lie au fragment C3 du complément, empêchant l'activation de ce dernier ainsi que l'opsonisation [214].

- **La protéine A** : C'est un facteur de virulence pléiotropique qui exerce des rôles multiples dans l'interaction avec l'hôte lors d'une infection. Elle empêche l'opsonisation et la phagocytose par interaction avec les IgG ; mais est également capable d'activer le complément et les lymphocytes B [216].

#### **6.4. Substances élaborées et secrétées :**

##### **6.4.1. Toxines :**

##### **6. 4.1.1. Les toxines formant des pores ou « pore-forming toxins » (PFTs) :**

Elles détruisent les cellules en formant **des pores** au niveau des membranes [217][218]. On distingue deux grands groupes de PFTs :

- ❖ Toxines à hélice alpha ou alpha-PFTs : Elles comprennent la delta-hémolysine [218] et les PSM peptides (phenol-soluble peptides) [219].
- ❖ Les toxines à brins bêta ou bêta-PFTs ou leucotoxines : Leurs **cibles** cellulaires majeures sont les **leucocytes** (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages et lymphocytes). Ce groupe inclut l'alpha-toxine ou alpha-hémolysine ainsi que les leucotoxines à deux composés [198][204].

**A. L'alpha-toxine ou alpha-hémolysine** : Sécrétée par 80 à 90 % des souches de *S. aureus*, l'alpha-hémolysine cible les globules rouges ainsi que de nombreuses autres cellules [220].

**B. Les leucotoxines à deux composés** : Elles sont constituées de deux protéines différentes qui agressent en synergie : une protéine de classe S et une protéine de classe F [221][222].

**B.1. La gamma-hémolysine** [221].

**B.2. La leucocidine de Pantón Valentine (PVL)** : La PVL est formée de deux composés : LukS-PV et LukF-PV. Le gène *pvl* est porté par **un bactériophage** qui n'est retrouvé que chez **1 à 2 %** des souches cliniques de *S. aureus*. La PVL induit la lyse de plusieurs types cellulaires comme les polynucléaires neutrophiles, les monocytes, et les macrophages [222] [223].

##### **6.4.1.2 : Les épidermolysines ou exfoliatines :**

Leur cible majeure est la **desmogléine-1**, une protéine de jonction cellulaire importante des desmosomes du *stratum granulosum* de l'épiderme. Elles induisent une perte d'adhérence

cellulaire entre les zones épithéliales du *stratum spinosum* et du *stratum granulosum*, à l'origine d'un décollement intra-épidermique [17][205].

#### **6.4.2. Les superantigènes :**

Un superantigène est une protéine bactérienne responsable d'une stimulation massive et indistincte du système immunitaire avec une production et libération massive de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2 et IFN- $\alpha$ ). Les superantigènes identifiés chez *S. aureus*, comprennent la toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1) et les entérotoxines [100] [198].

**La toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1) :** C'est une exotoxine d'origine chromosomique codée par le gène *tst*. La TSST-1 est un mitogène non spécifique des lymphocytes T humains et animaux, elle induit la production d'interleukine 1, elle est pyrogène et létale [224].

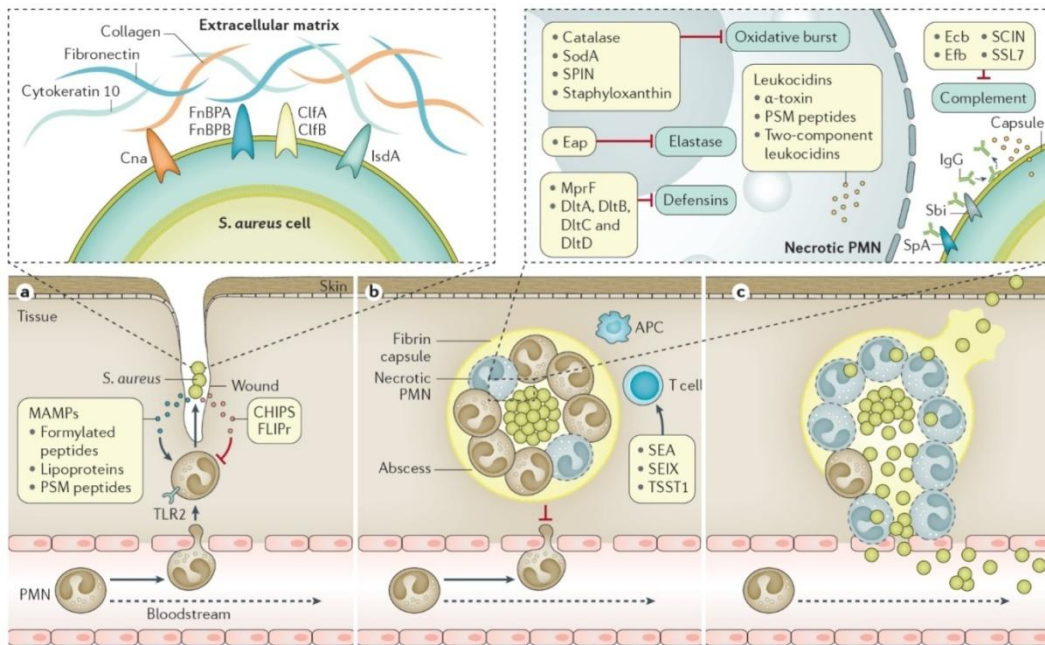
**Les entérotoxines :** Les entérotoxines staphylococciques (SE) sont des toxines émétiques produites par 30 à 60 % des souches de *S. aureus*. Il en existe 05 sérotypes majeurs SEA, SEB, SEC, SED et SEE Le séotype B est le plus virulent [100][205].

#### **6.4.3. Enzymes :**

De nombreuses enzymes sont produites par *S.aureus* : staphylocoagulase ou coagulase libre [182] ; staphylokinase ; catalase, hyaluronidase, désoxyribonucléases ; bêta-hémolysine [198] ; inhibiteurs de protéases (*chemotaxis inhibitory protein of Staphylococcus aureus* ou CHIPS ; les inhibiteurs des C3 convertases comme : *staphylococcal complement inhibitor* – SCIN , «*extracellular complement-binding protein* – Ecb ) [225] ; lipases, protéases, estérases [17].

| Type of virulence factors              | Virulence factors   | Corresponding host ligands  |
|--|---|---|
| <b>MAMPs</b>                           |   |   |
| Chemotactic MAMPs                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Formylated peptides</li> <li>Phenol-soluble modulins (PSMs)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>N-Formyl-peptide receptor (FPR) 1 and FPR2</li> </ul>  |
| Non-chemotactic MAMPs                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Lipoproteins<sup>b</sup></li> <li>DNA</li> <li>Peptidoglycan</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR9</li> <li>Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2 (NOD2)</li> </ul>  |
| <b>Adhesins</b>                        |   |   |
| Surface proteins                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Fibronectin-binding protein A (FnBPA) and FnBPB</li> <li>Collagen adhesin (Cna)<sup>b</sup></li> <li>Iron-regulated surface determinant protein A (IsdA)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Fibronectin</li> <li>Collagen</li> <li>Cytokeratin 10 (also known as KRT10)</li> <li>Loricrin</li> </ul>   |
| Glycopolymers                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wall teichoic acid (WTA)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Scavenger receptors</li> </ul>   |
| <b>Evasins</b>                         |   |   |
| MAMP receptor inhibitors               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Chemotaxis inhibitory protein of <i>S. aureus</i> (CHIPS)<sup>b</sup></li> <li>FPR-like 1 (FPRL1) inhibitory protein (FLIPr)<sup>b</sup></li> <li>FLIPr-like<sup>b</sup></li> <li>Staphylococcal superantigen-like protein 3 (SSL3)<sup>b</sup></li> <li>SSL5<sup>b</sup></li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>FPR1</li> <li>C5a anaphylatoxin chemotactic receptor (C5aR1)</li> <li>FPR2</li> <li>TLR2</li> </ul>  |
| Chemokine receptor inhibitors          | <ul style="list-style-type: none"> <li>SSL5<sup>b</sup></li> <li>SSL10<sup>b</sup></li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Several chemokine receptors</li> </ul>   |
| PMN extravasation inhibitors           | <ul style="list-style-type: none"> <li>SSL5<sup>b</sup></li> <li>Extracellular adherence protein (Eap)<sup>b</sup></li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>P-Selectin glycoprotein ligand 1 (PSGL1)</li> <li>Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1)</li> </ul>   |
| Coagulation factors                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Coagulase (Coa)</li> <li>Secreted von Willebrand factor binding protein (vWbp)</li> <li>Clumping factor A (ClfA)</li> <li>ClfB</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prothrombin</li> <li>Fibrinogen</li> </ul>   |
| Anticoagulants                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Staphylokinase<sup>b</sup></li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Plasmin</li> </ul>   |
| Complement inhibitors                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Zinc metalloproteinase aureolysin</li> <li>Staphylococcal complement inhibitor (SCIN)<sup>b</sup></li> <li>Fibrinogen-binding protein (Efb)<sup>b</sup></li> <li>Extracellular complement-binding protein (Ecb, also known as extracellular fibrinogen-binding protein)<sup>b</sup></li> <li>SSL7<sup>b</sup></li> <li>Immunoglobulin-binding protein Sbi<sup>b</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Complement proteins C3, C3b, C3bBb and C5a</li> <li>Complement factor H</li> </ul>   |
| Opsonophagocytosis inhibitors          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Staphylococcus protein A (SpA)</li> <li>Immunoglobulin-binding protein Sbi<sup>b</sup></li> <li>Microcapsule<sup>b</sup></li> <li>FLIPr<sup>b</sup></li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Immunoglobulin G (IgG)</li> <li>Immunoglobulin-γ receptor (FcγR)</li> </ul>  |
| Syntheses of anti-phagocytic mediators | <ul style="list-style-type: none"> <li>Adenosine synthase (AdsA)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Adenosine monophosphate</li> </ul>   |
| Inhibitors of PMN killing              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Catalase</li> <li>Superoxide dismutase [Mn] 1 (SodA)</li> <li>Staphyloxanthin</li> <li>Eap<sup>b</sup></li> <li>Staphylococcal peroxidase inhibitor (SPIN)</li> <li>O-Acetyltransferase A (OatA)</li> <li>Multiple peptide resistance factor (MprF)</li> <li>D-alanine transfer protein A (DltA), DltB, DltC and DltD</li> <li>Thermonuclease (Nuc)</li> </ul>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Reactive oxygen species</li> <li>Elastase</li> <li>Lysozyme</li> <li>Defensins</li> <li>Neutrophil extracellular traps (NETs)</li> </ul>   |
| <b>Toxins</b>                          |   |   |
| Pore-forming protein toxins            | <ul style="list-style-type: none"> <li>α-Toxin</li> <li>Bi-component γ-Haemolysin (Hlg) AB</li> <li>Bi-component HlgCB</li> <li>Leukocidin (Luc) ED<sup>b</sup></li> <li>LucAB</li> <li>Panton-Valentine leukocidin (PVL)<sup>b</sup></li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 10 (ADAM10)</li> <li>Several chemokine receptors</li> <li>Duffy antigen/chemokine receptor (DARC, also known as atypical chemokine receptor 1)</li> <li>C5aR1</li> </ul> |
| Pore-forming peptide toxins            | <ul style="list-style-type: none"> <li>PSMα1-PSMα4</li> <li>PSMβ1 and PSMβ2</li> <li>SCCmec-encoded PSM (PSMmec)<sup>b</sup></li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Host cell membranes</li> </ul>   |
| Superantigen toxins                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Toxic shock syndrome toxin 1 (TSST1)<sup>b</sup></li> <li>Enterotoxins types (SE) A-Q<sup>b</sup></li> <li>Staphylococcal enterotoxin-like X (SEIX)<sup>b</sup></li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Major histocompatibility complex (MHC) class II</li> <li>T cell receptor</li> </ul>  |
| Sphingomyelinase                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>β-Haemolysin (Hlb)<sup>b</sup></li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sphingomyelin</li> </ul>   |
| Proteolytic toxins                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Exfoliative toxins (Etx)<sup>b</sup></li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Desmoglein 1</li> </ul>  |

**Tableau 7 : Facteurs de virulence majeurs de *S. aureus* avec leurs ligands [226]**



**Figure 12 :** Séméiologie de l'infection par *S.aureus* [226]

## 7. Régulation de la virulence :

Plusieurs systèmes régulateurs contrôlent l'expression des facteurs de virulence chez *Staphylococcus aureus* [204][227]:

- **Le locus agr ou accessory gene regulator :** C'est le régulateur le plus important. Il joue un rôle crucial dans le pouvoir pathogène en régulant la production de facteurs de virulence, la formation de biofilm, voire même la résistance hétérogène à la méticilline chez *S.aureus* . Il code une voie de signalisation à deux composants qui est activé par un peptide autoinducteur (AIP) et active la sécrétion de multiples facteurs de virulence.
- **Le locus sae ( staphylococcus aureus exoprotein expression)**
- **Le facteur Sar A (staphylococcal accessory regulator)**
- **Le facteur sigma**

## Chapitre 6 : Diagnostic bactériologique des infections à *Staphylococcus aureus*

Le diagnostic est direct et repose sur l'isolement de la bactérie. La recherche d'anticorps n'a pas d'intérêt dans le diagnostic d'une infection active.

### 1. Prélèvements et transport :

Les prélèvements sont variés et dépendent du site d'infection. Les écouvillons sont fortement déconseillés dans la mesure du possible. Les prélèvements de qualité sont ceux obtenus par ponction ou par aspiration [10].

### 2. Examen direct :

L'état frais sans coloration retrouve des cocci isolés ou en diplocoques immobiles. La coloration de Gram met en évidence des cocci à Gram positif isolés, en diplocoques ou en tétrades avec un aspect caractéristique en amas (ou en grappe de raisin) [140][181].

### 3. Isolement en culture [140][181]:

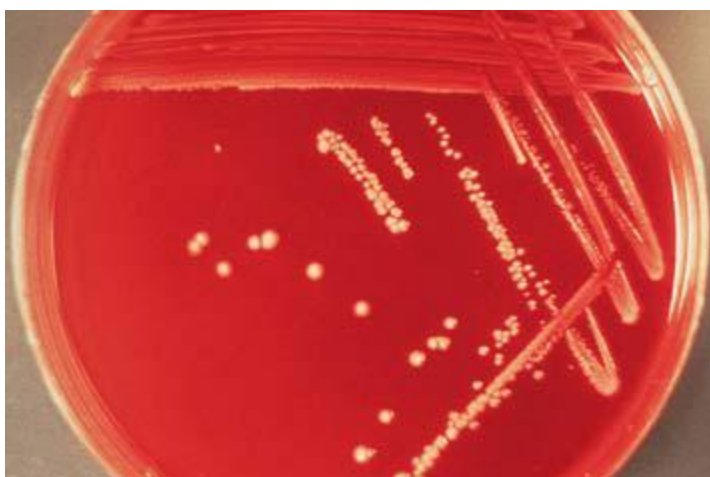
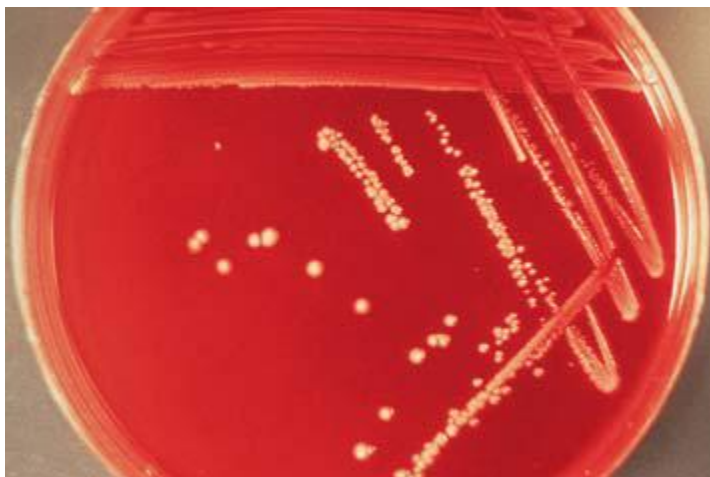
Les staphylocoques sont des bactéries **non exigeantes** qui cultivent rapidement en 18h en bouillon ou sur milieux solides simples en aérobiose.

Sur gélose nutritive : les colonies de taille variable (1 à 3 mm après 18 heures d'incubation) sont rondes lisses, à contour régulier opaques et luisantes légèrement bombées.

Sur gélose au sang, l'aspect typique jaune doré peut être observé, et les souches typiques de *S.aureus* sont entourées d'une hémolyse bêta.

Sur milieu de Chapman : les colonies sont jaunes pour le *S.aureus* à cause de la dégradation du mannitol

Sur milieux chromogènes : Diverses géloses sélectives utilisant des substrats enzymatiques chromogènes spécifiques pour la détection du *S.aureus* ou du SARM sont disponibles [181].



**Figure 13 :** Culture pure de *S.aureus* sur gélose au sang frais [228]

#### **4. Identification de *S.aureus* :**

**Identification du genre :** La production de la catalase permet d'orienter vers le genre *Staphylococcus* et de le différencier en cas de doute du genre *Streptococcus* [181].

**Identification de l'espèce :** En raison de son important pouvoir pathogène , l'espèce *S.aureus* doit être identifiée en premier lieu et distinguée des autres espèces commensales à coagulase négative qui sont souvent des contaminants des prélèvements sauf dans des situations exceptionnelles [185].

*S. aureus* peut être correctement identifié par l'un des trois caractères suivant [181][140] : la production d'une coagulase libre ; la production d'une nucléase ou désoxyribonucléase thermostable ; la présence par agglutination des antigènes de surface ( le facteur d'affinité pour le fibrinogène , la protéine A et les antigènes capsulaires).

**Autres moyens d'identification :** En cas de non disponibilité des techniques précédentes ou de résultats non concluant (discordants ou douteux) d'autres moyens diagnostiques sont disponibles :

- **Les galeries biochimiques miniaturisées d'identification : type** API Staph®, ID 32 Staph® et RAPIDEC Staph® (bioMérieux) : l'identification se fait à l'aide d'un logiciel du fournisseur après lecture visuelle des différentes réactions colorimétriques obtenues après 18h d'incubation [140][181].
- **Automates :** Des systèmes automatisés basés sur des tests biochimiques miniatures sont aujourd'hui largement utilisés dans les laboratoires de routine. Ils emploient des plaques (système BD Phoenix (BD Diagnostics) ; Microscan Walkaway(Beckmann) ou des cartes (système Vitek2(bioMerieux) permettant de faire l'identification et même l'antibiogramme dans le cadre de dispositifs combinés [229].
- **La spectrométrie de masse MALDI-TOF (*Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight*) :** Elle repose l'obtention d'un spectre de masse après séparation des protéines en fonction du rapport masse/charge (m/z). Le microorganisme est alors identifié, au moyen d'algorithmes en comparant son spectre à une base de données de spectres de référence connus [181][230].
- **Biologie moléculaire :**

**L'amplification génique :** L'identification par PCR pouvant être associée à la détection de la résistance à la méticilline s'applique soit directement à partir des prélèvements soit à partir d'une culture pure [231]. La détection du **gène *tuf*** identifie le genre *Staphylococcus* alors que l'identification de l'espèce *S.aureus* repose sur **la détection du gène *nuc*** codant la nucléase, ou ***femA*** impliqué dans le métabolisme du peptidoglycane [140].

**Séquençage de nouvelle génération (NGS ou *Next generation sequencing*)** [232].

**Séquençage de l'ARN ribosomal 16S** [181].

Ces deux dernières techniques ne sont pas adaptées aux laboratoires de routine et sont réservées aux centres de références et aux laboratoires de recherche [181].

## **5. Recherche des toxines :**

Les entérotoxines, la TSST-1, les exfoliatines A et B, et la PVL peuvent être recherchées par PCR [233][234][235].

D'autres techniques sont employées pour leur mise en évidence [229][236] :

- Recherche et le typage des entérotoxines staphylococciques dans les aliments contaminés dans le cadre de toxi-infections alimentaires: agglutination de particules de latex, méthodes immunoenzymatiques type ELISA , au mieux par spectrométrie de masse type MALDI - TOF dans les laboratoires de référence . Cette dernière technique offre les meilleures performances diagnostiques .
- Recherche de TSST-1 : agglutination de particules de latex.
- Détection des exfoliatines A et B : test multiplex en cytométrie (cytometry assisted multiplex immunoassay)
- Détection de la PVL : par agglutination de particules de latex ou test immunochromatographique

## Chapitre 7 : Antibiotiques antistaphylococciques

### 1. $\beta$ -lactamines :

Les  $\beta$ -lactamines sont des antibiotiques qui empêchent la synthèse de la paroi bactérienne en inhibant de façon compétitive la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane (la polymérisation) par analogie structurale entre leur structure et le dipeptide D-alanyl-D-alanine du précurseur du peptidoglycane [237][238].

### Résistance acquise aux $\beta$ -lactamines :

#### Résistance à la pénicilline :

Aujourd'hui plus de 90% des souches de *S.aureus* sont résistantes à la pénicilline G par acquisition d'une pénicillinase plasmidique inductible codée par le gène blaZ. Cette pénicillinase détruit les pénicillines G, les aminopénicillines, les carboxypénicillines, les N-acyl-uréidopénicillines mais n'a aucune action sur les pénicillines M, les inhibiteurs de pénicillinase (acide clavulanique), les céphalosporines et les carbapénèmes qui restent actives [16].

#### Résistance à l'oxacilline ou résistance à la méticilline :

La résistance à la méticilline chez les staphylocoques est le résultat de l'acquisition et l'expression d'une PLP additionnelle (protéine liant la pénicilline) appelée PLP2a codée par les gènes inductibles mec (mecA surtout, ou mecC) portés par un élément génétique mobile particulier appelé cassette staphylococcique chromosomique ou SCC pour « *Staphylococcal Cassette Chromosome* »). La PLP2a présente une affinité réduite pour les beta-lactamines. Une souche de *S.aureus* résistante à la méticilline (SARM) est résistante à toutes les  $\beta$ -lactamines sauf la ceftaroline et le ceftobiprole qui peuvent avoir une activité [16] [239].

Deux autres mécanismes peuvent être responsables d'une sensibilité diminuée à la méticilline sans pour autant donner une méticillinorésistance : hyperproduction de bêta-lactamase (pénicillinase) (souches BORSA) ; modification des PLP endogènes (souches MODSA) : des modifications des PLP1, PLP2, PLP3 ou PLP4 affectent l'activité de la  $\beta$ -lactamines spécifique de la PLP cible [240].

## 2. Aminosides :

Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides concentration-dépendants qui inhibent la synthèse protéique en se fixant sur la **sous-unité 30S du ribosome**. Ils interfèrent également avec le métabolisme de plusieurs molécules et notamment les systèmes de transport de la chaîne respiratoire altérant ainsi les enveloppes bactériennes [238][240].

La résistance acquise des staphylocoques aux aminosides est surtout due à la production d'enzymes inactivatrices. Le *S.aureus*, produit trois enzymes associées à 03 phénotypes typiques [240][241]:

- **La phosphotransférase APH(3')-III** : confère une résistance à la kanamycine, à l'amikacine et à la néomycine : c'est le phénotype K.
- **La nucléotidyltransférase ANT(4')(4')-I** : confère une résistance à la kanamycine et à la tobramycine : c'est le phénotype KT.
- **L'enzyme bifonctionnelle phospho- et acétyltransférase APH(2'')-AAC(6')** : cette enzyme qui possède deux fonctions confère une résistance à la kanamycine, à la tobramycine et à la gentamicine : c'est le phénotype KTG).

## 3. Les macrolides et apparentés : Macrolides, Lincosamides, Streptogramines ou Synergistines :

Antibiotiques bactériostatiques à large spectre qui inhibent la synthèse protéique en se fixant sur la **sous-unité 50S du ribosome**. Ils inhibent l'élongation de la chaîne polypeptidique en synthèse par blocage de la translocation [238][240].

Les principaux mécanismes de résistance aux macrolides et apparentés englobent :

- La méthylation ribosomale (phénotype MLS<sub>B</sub>) médiée par les gènes erm : c'est le mécanisme le plus fréquent [242].
- L'efflux des macrolides (pompe MsrA) ou des lincosamides (pompes vga(A),Lsa) [243].
- L'inactivation enzymatique des macrolides (la phosphotransférase mph(C) ; des lincosamides ( lincosamides nucléotidyltransférases lnu(A),lnu(B) ; des streptogramines (acétyltransférases vat(A), vat(B), vat(C)) [241][244][245].

**Tableau 8** : Principaux mécanismes de résistance aux macrolides et apparentés chez *S.aureus* [241].

| Mécanisme                | Gènes  | Phénotype                    | 14-,15-M | 16-M | L      | S   |
|--------------------------|--|------------------------------|----------|------|--------|-----|
| Méthylation ribosomale   | erm(A), erm(C)   | MLS <sub>B</sub> inductible  | R        | S    | S      | S   |
|                          |  | MLS <sub>B</sub> constitutif | R        | R    | R      | S   |
| Efflux                   | m <sub>sr</sub> (A)  | MS <sub>B</sub>              | R        | S    | S      | S   |
|                          | v <sub>ga</sub> (A)  | LS <sub>A</sub>              | S        | S    | I      | S/I |
| Inactivation enzymatique | l <sub>nu</sub> (A)  | L                            | S        | S    | R      | S   |
|                          | vat(A), vat(B), vat(C), v <sub>gb</sub> (A), v <sub>gb</sub> (B) | S ou LS                      | S        | S    | S ou I | R   |

#### 4. Glycopeptides (vancomycine, teicoplanine) et lipoglycopeptides (dalbavancine, télavancine, oritavancine) :

Ce sont des antibiotiques qui inhibent la synthèse de la paroi bactérienne en se fixant sur le motif dipeptidique terminal **D-Ala-D-Ala des précurseurs du peptidoglycane** [238]. Concernant les mécanismes de résistance, on distingue :

**4.1. Souches de sensibilité diminuée aux glycopeptides** : on distingue les VISA ( ou GISA et les hétéro-VISA :

**VISA ou GISA** [241][242] : Le terme VISA regroupe des souches exhibant des CMI intermédiaires à la vancomycine (CMI 4-8ug/ml). Le terme GISA désigne l'ensemble des souches présentant une CMI intermédiaire à la vancomycine ou à la téicoplanine (CMI 16 ug/ml).

**Hétéro-VISA** [240][241]: Ce terme désigne une population sensible à la vancomycine mais qui renferme des sous-populations intermédiaires à la vancomycine (CMI 4-8ug/ml). Ces souches sont pour leur grande majorité intermédiaire à la teicoplanine (CMI 16 ug/ml) , voire résistantes (CMI  $\geq$  32 ug/ml). Les mécanismes conduisant à l'apparition des VISA et Hétéro-VISA ne sont pas élucidés mais toutes ces souches ont une paroi épaissie. Des mutations affectant les systèmes à deux composants VraSR, GraSR et WalKR qui interviennent dans le métabolisme du peptidoglycane ont été identifiées.

**4.2. Souches résistantes aux glycopeptides ou VRSA ( Vancomycin resistant Staphylococcus aureus) [240] [246] :** Exceptionnellement rapportées dans le monde, les souches VRSA sont résistantes à la vancomycine et la teicoplanine (CMI de la vancomycine  $\geq$  16 mg/L) suite à l'acquisition par des plasmides de l'opéron *vanA* à partir de souches d'entérocoques présentant une résistance de haut niveau aux glycopeptides.

### **5. Fluoroquinolones :**

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques rapidement bactéricides qui inhibent la synthèse de l'ADN bactérien en ciblant des enzymes essentielles à la survie bactérienne les topoisomérases de types II et IV [247]. Chez le *S.aureus*, les mutations qui affectent la sous-unité ParC **topoisomérase IV** au niveau de la région QRDR (*quinolone resistance-determining region*) constituent le mécanisme de résistance le plus fréquent. La surexpression de 03 pompes à efflux chromosomiques de la famille des pompes MFS (major facilitator superfamily) appelées NorA (la plus fréquente), NorB et Nor C entraîne également une résistance aux fluorquinolones [243][248].

### **6. Rifamycines (rifampicine) :**

La rifampicine est un antibiotique bactéricide qui bloque l'initiation de la transcription des **ARNm** en inhibant l'ARN polymérase-ADN dépendante de la bactérie. Des mutations sur le gène *rpoB* qui code la sous-unité  $\beta$  de l'ARN polymérase-ADN dépendante en altèrent la structure et entraînent la résistance [249][250].

### **7. Tétracyclines et Glycylcyclines (tigécycline) :**

Les tétracyclines (et les **Glycylcyclines**) sont des antibiotique bactériostatique, qui inhibent la synthèse protéique en se fixant sur la sous-unité ribosomale 30S et en bloquant l'entrée de l'amino-acylARNt dans le site A du ribosome [251]. La résistance aux tétracyclines se développe par deux mécanismes[251][252] : système d'efflux, énergie-dépendant, spécifiques des tétracyclines représentés par les gènes TetA(K) et TetA(L) ; protection du ribosome par une protéine soluble produite par les déterminants TetO et Tet M .

### **8. Sulfamides et triméthoprime :**

Les sulfamides et le triméthoprime sont des antibiotiques bactériostatiques qui bloquent à des étapes successives la synthèse de l'acide folique et inhibent ainsi la synthèse des porines et par conséquent de l'ADN bactérien [253].

Une modification par mutation de la DHPS ou de la DHFR (phénotype DfrB) confère respectivement une résistance aux sulflamides et au triméthoprim. Trois gènes de résistance au triméthoprim acquis par échange horizontal ont également été décrits chez le *S.aureus* : DfrA ; DfrK et DfrG [246].

### **9. Fosfomycine :**

La fosfomycine inhibe la synthèse de la paroi cellulaire à une étape précoce de la synthèse du peptidoglycane, dans la phase cytoplasmique. Elle inhibe l'enzyme MurA, (UDP-N-acétylglucosamine énoypyruvyl transférase), responsable de la première étape de la synthèse du peptidoglycane, par analogie structurelle avec son substrat le phospho-énoypyruvate (PEP) [254]. Chez le *S.aureus* les mutations des gènes de systèmes de transport GlpT et UhpT et l'inactivation de la fosfomycine par la protéine FosB d'origine plasmidique constituent les mécanismes les plus fréquents [255].

### **10. Oxazolidinones (linézolide) :**

Le linézolide, premier représentant de la seule famille d'antibiotiques développée ces dernières décennies appelées les oxazolidinones, inhibe la synthèse protéique à un stade très précoce la traduction par blocage de la formation du complexe d'initiation [253][256]. La résistance met principalement en jeu deux mécanismes : une résistance chromosomique par mutations ponctuelles de l'ARNr23S (dont la plus fréquente est G2576T) ou des protéines ribosomales L3 et L4 [246][256] ; une résistance extrachromosomique par acquisition de divers éléments mobiles représentés par les gènes cfr, oprA et poxtA [246][257].

### **11. Lipopeptides (daptomycine) :**

La daptomycine est l'unique représentant commercialisé de la famille des lipopeptides cycliques. En se complexant au calcium, elle s'insère dans la membrane cytoplasmique ce qui entraîne une dépolarisation rapide du potentiel de membrane par fuite massive des ions potassium aboutissant à une inhibition rapide de la synthèse des protéines et des acides nucléiques avec mort cellulaire sans bactériolyse [246][258].

### **12. Phénicolés :**

Antibiotiques bactériostatiques à large spectre qui bloquent la synthèse protéique en se fixant en empêchant la formation de liaisons peptidiques par la peptidyltransférase [259]. L'inactivation enzymatique par la chloramphénicol acétyltransférase (CAT) est le mécanisme

de résistance le plus fréquent chez le *S.aureus* [259]. Les autres mécanismes de résistance sont : efflux actif par le transporteur *fexA* (chloramphenicol/florfenicol exporter) ou *NorA* (résistance associée aux fluorquinolones) ; méthylation par les protéines *cfr* responsables de la résistance au linézolide [259][260].

### 13. Acide fusidique :

L'acide fusidique est un antistaphylococcique de choix qui agit sur la synthèse protéique en inhibant le facteur d'élongation EF-G [253]. La résistance est surtout chromosomique par mutation du facteur d'élongation G codé par le gène *fusA*. La résistance par transfert horizontal, bien plus rare est liée à l'acquisition des gènes *fusB*, *fusC* et *fusD* codant des protéines empêchant la fixation de l'acide fusidique à sa cible [246].

### 14. Mupirocine:

C'est un antibiotique topique utilisé uniquement par voie locale pour la décontamination des porteurs de *S.aureus* et non pour le traitement des infections. Elle inhibe la synthèse protéique par liaison spécifique et réversible à isoleucyl-tRNA synthétase [261]. La résistance de haut niveau à la mupirocine est principalement due à des mutations ponctuelles du gène codant l'isoleucyl-tRNA synthétase [261][262].

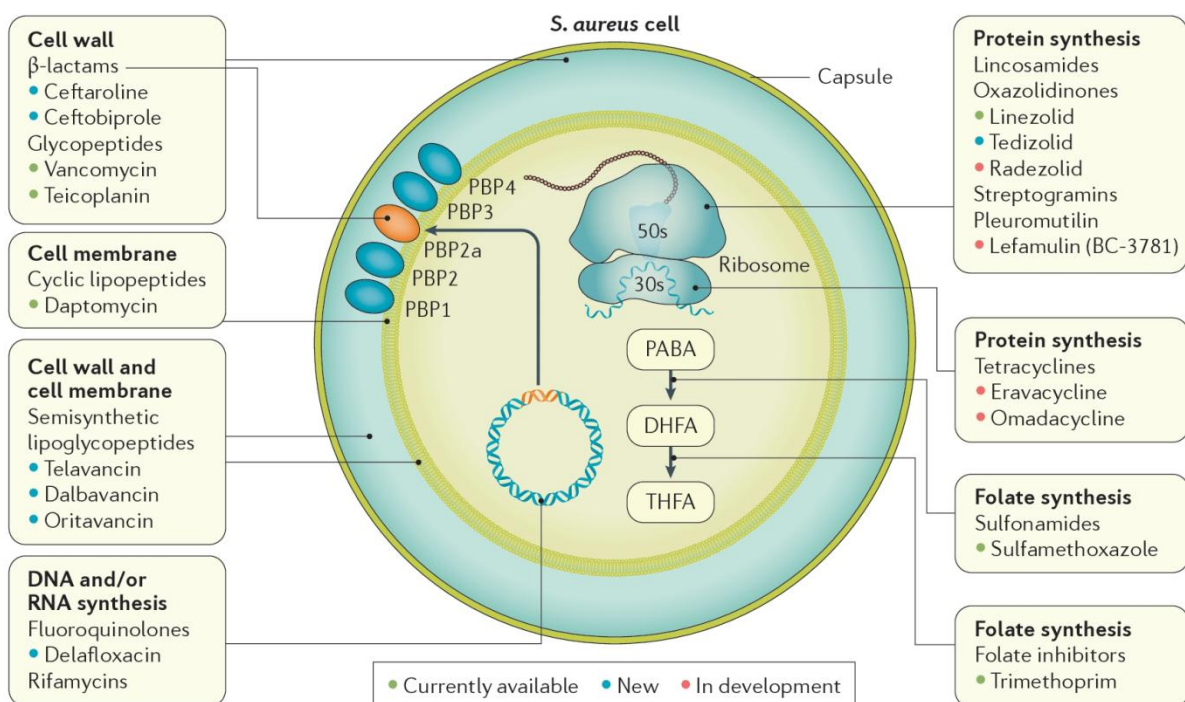
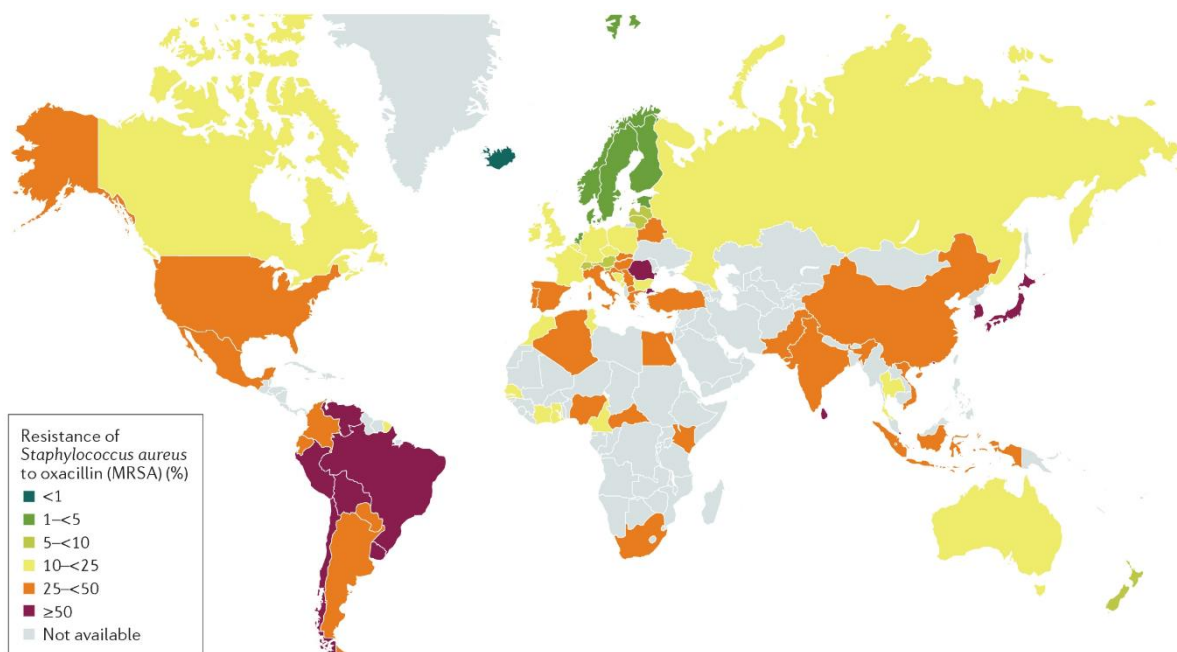


Figure 14 : Cibles bactériennes des antibiotiques anti-SARM [226]

## Chapitre 8 : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)

### 1. Emergence du SARM :

La première souche de *S. aureus* résistante à la méticilline a été identifiée en 1961 dans un hôpital en Angleterre [263]. Depuis cette date et jusqu'au début des années 1990, les SARM sont restées confinées à l'hôpital et étaient considérées comme des bactéries résistantes exclusivement hospitalières [264]. L'épidémie à SARM de 1993 au sein d'une population aborigène d'Australie a démenti cette hypothèse : une souche communautaire de SARM est isolée pour la première fois [265]. La description des souches communautaires USA 400 (1997-1999) et ensuite USA 300 aux Etats-Unis en 2000 et leur diffusion dans tous les continents ont fait des SARM un grave problème émergent de santé publique mondial [264].



**Figure 15 :** Prévalence mondiale du SARM [226]

### 2. Caractéristiques moléculaires du *S.aureus* résistant à la méticilline (SARM) :

La résistance à la méticilline chez les staphylocoques est le résultat de l'acquisition et l'expression d'une PLP additionnelle (protéine liant la pénicilline) appelée PLP2a codé par les gènes *mec* (*mecA* surtout, ou *mecC*) portés par un élément génétique mobile particulier appelé

cassette staphylococcique chromosomique ou SCC pour « *Staphylococcal Cassette Chromosome* » [266].

**2.1. Gènes *mec* :** Selon la leur structure, 04 types de gènes *mec* ont été identifiés : *mecA*, *mecB*, *mecC*, et *mecD* ; chacun d'eux se subdivisant également en allotypes [267].

**Gène *mecA* :** Le gène *mecA* représente de loin le principal support de la méticillino résistance chez *S.aureus* et rend compte de la pandémie à SARM. Il en existe deux allotypes *mecA1* et *mecA2*. L'origine exacte et l'évolution du gène *mecA* demeurent toujours inconnues même si le *S.sciuri* était suspecté [268].

**Gène *mecC* :** Identifié en 2007 en Angleterre, à partir de mammite bovine, le gène *mecC* est le second déterminant produisant la PLP2a responsable d'infections humaines à SARM [269]. Il pose un véritable défi diagnostique car les tests de détection de la PLP2a et la PCR du gène *mecA* n'arrivent pas à le mettre en évidence. Des PCR spécifiques pour le gène *mecC* ont été mise au point pour surmonter cette difficulté . Deux allotypes *mecC1* et *mecC* ont été rapportés [270].

**Gènes *mecB*, *mecD* :** *mecB* et *mecD* ont été retrouvés chez des souches animales de *Micrococcus caseolyticus* un proche parent génétique des *Staphylococcus* classé comme *Staphylococcus caseolyticus* jusqu'en 1998 [270].

## **2.2. Hypothèses sur l'origine des gènes *mec* et cassettes :**

L'origine exacte des cassettes *SCCmec* et des gènes *mec* demeure inconnue [298]. Jusqu'à présent les éléments *SCCmec* sont spécifiques du genre *Staphylococcus* et n'ont pas été retrouvés dans d'autres genres bactériens [270]. L'hypothèse d'un transfert génétique entre les staphylocoques à coagulase négative et *S.aureus* semblerait la plus plausible [271] [272].

## **2.3. L'élément génétique mobile *SCCmec* et son organisation structurelle :**

La cassette chromosomique *SCCmec* est élément génétique mobile de 21 à 60 kb qui renferme en dehors des gènes *mec*, d'autres éléments génétiques responsables de la résistance à d'autres d'autres classes d'antibiotiques que les  $\beta$ -lactamines tels que le transposon Tn554 (résistance aux macrolides), le plasmide pT181 (résistance aux tétracyclines), plasmide pUB110 (résistance aux aminosides ) [273].

Le SCC*mec* est un élément caractéristique des SARM qui se comporte comme un îlot de résistance aux  $\beta$ -lactamines se compose des éléments suivants : le complexe du gène *mec* ; le complexe des gènes de recombinaisons *ccr* et la région J [270].

**Le complexe du gène *mec* :** Il est composé du gène *mec* et de ses gènes régulateurs (le gène répresseur *mecl* et le gène anitrépresseur *mecRI*), et d'une séquence d'insertion *IS431*. Le gène *mecRI* détecte la présence de  $\beta$ -lactamines et dégrade après activation le répresseur *mecl* favorisant ainsi l'expression de *mecA* [240].

A ce jour cinq classes différentes de complexe *mecA* ont été décrites selon les séquences d'insertion et les éléments de régulation en amont et en aval du gène *mec* [274].

**Le complexe des gènes de recombinaisons ou complexe *ccr* :** Les gènes *ccr* (*cassette chromosome recombinase*), ainsi que les cadres de lecture qui les entourent, constituent le complexe du gène *ccr*. Les recombinaisons sont indispensables aux fonctions d'intégration-excision responsables de la mobilité de la cassette. Trois gènes *ccr* phylogénétiquement distincts ont été identifiés chez *S.aureus*: *ccrA*, *ccrB*, et *ccrC*. Le complexe *ccr* est constitué soit d'une paire de gènes *ccrA* et *ccrB* soit d'un gène unique *ccrC* [274][275].

**Les régions J :** Classés en J1, J2 et J3 selon leur ordre d'emplacement sur la cassette, les régions J sont disposées dans le même ordre dans les différentes SCC*mec*. La région J1 est située du côté droit de la cassette en amont du gène *ccr*, la région J2 entre les complexes *mec* et *ccr* et la région J3 en aval du complexe *mec* à la jonction chromosomique gauche adjacente à l'*orfX* [274]. La région J contient le transposon Tn554 alors que la région J3 contient souvent des déterminants plasmidiques de résistance aux antibiotiques comme la tétracycline, les aminosides [274][276].

#### **2.4. Nomenclature des SCC*mec* :**

Bien qu'ils se composent des mêmes éléments structuraux, les SCC*mec* sont des structures hautement diversifiées dans leur organisation structurale et contenu génétique .

Ces variations sont à la base de la classification des SCC*mec* en types et en sous-types selon le «International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC) » [274].



## **2.5. Définition du SARM communautaire ou CA-MRSA :**

Une infection à SARM est dite communautaire si elle remplit les quatre conditions suivantes [264]: l'infection est diagnostiquée chez un patient non hospitalisé ou hospitalisé depuis moins de 24heures; le patient n'a pas d'antécédent d'infection ou de colonisation à SARM; absence dans l'année qui précède d'antécédent d'hospitalisation, de séjour dans une unité de long séjour, d'intervention chirurgicale, de dialyse; le patient n'est pas porteur d'un cathéter ou autre matériel médical d'abord transcutané.

Classiquement associées aux infections cutanées primitives, à la pneumonie nécrosante, et aux ostéomyélites, des souches des CA-MRSA ont été isolées à partir de sepsis, d'infections oculaires, d'endocardites, d'abcès du foie et de fasciite nécrosantes [277].

## **2.6. Lignées ou clones de SARM :**

### **2.6.1. Les SARM hospitaliers (HA-MRSA) :**

Cinq complexes clonaux (CC) pandémiques de HA-MRSA ont été décrits [264][278] :

- CC5 (clone Allemand, clone NewYork/Japon(USA100) et clone pédiatrique) ;
- CC8 (clone archaïque, cloneNewYorkV,clone hongrois, clone ibérique, clone brésilien et clone lyonnais) ;
- CC22 (EMRSA-15) ;
- CC30 (EMRSA-16) ;
- CC45 (clone Berlinois).

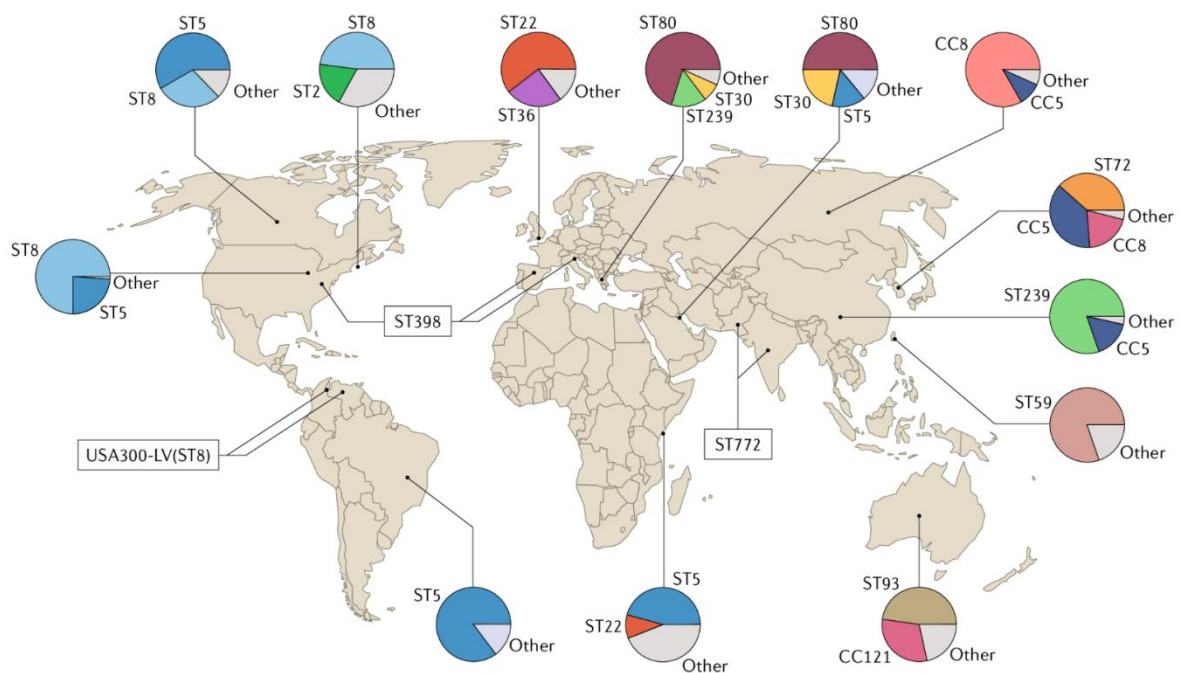
### **2.6.2. Les SARM communautaires (CA-MRSA) :**

Cinq complexes clonaux (CC) pandémiques de CA-MRSA ont également été décrits [279]:

- Clone Midwest(MW2) ou USA400 ou ST1 ,premier SARM communautaire décrit aux États-Unis ;
- Clone Sud-Ouest Pacifique/Océanie,ST30 ;
- clone européen ,ST80, prédominant en Europe ;
- Clone pacifique : ST59 ;
- Clone USA300(ST8) caractérisé par sa grande capacité de dissémination.

### 2.6.3. Souches animales LA-MRSA (Livestock-associated-MRSA) :

L'émergence de plusieurs souches animales de SARM ou LA-MRSA responsables d'infections humaines fait craindre une propagation non contrôlée de SARM dans le monde [280]. Initialement décrite en Europe en 2005 [281], une nouvelle espèce animale ST398 appartenant à une nouvelle lignée CC 398 responsable d'infections chez le bétail a pu s'adapter à la transmission humaine et s'est rapidement propagée en Asie, Australie et les Amériques [270].



**Figure 17 :** Distribution mondiale et diversité génétique du SARM [270]

## Chapitre 9 : Typage du *Staphylococcus aureus*

### 1. Intérêt du typage épidémiologique de *S.aureus* :

Le plus souvent, le typage épidémiologique sera réalisé à la demande des cliniciens et/ou des bactériologistes avec les principaux objectifs suivants [282] [283] :

- Comparer plusieurs souches (issues de patients différents ou du même patient) dans le but de : affirmer ou infirmer l'existence d'une épidémie ; distinguer une rechute d'une réinfection.
- Déterminer l'origine de la contamination;
- Contrôler l'efficacité des stratégies de prévention ou de traitement des infections associées aux soins.

### 2. Méthodes de typage de *S.aureus*

Parmi les marqueurs épidémiologiques utilisés pour le *S.aureus*, on distingue les marqueurs phénotypiques et les marqueurs génotypiques.

#### 2. 1. Typage phénotypique : marqueurs épidémiologiques phénotypiques :

**L'antibiotypie** : c'est la détermination du profil de résistance aux antibiotiques sur antibiogramme [284].

**La sérotypie** : elle définit les souches selon structure des polysaccharides capsulaires. 13 sérotypes capsulaires existe chez *S.aureus* dont 85-90% appartiennent aux deux sérotypes 5 ou 8 [285][286].

**La lysotypie** : évalue la sensibilité à différents phages lytiques. Les souches humaines de *S.aureus* se subdivisent en 23 groupes phagiques dont le groupe II est le plus fréquent [287].

**Le biotypage**: elle détermine les biotypes du *S.aureus* en évaluant la synthèse de la staphylolysine et de la  $\beta$ -hémolysine, la coagulation du plasma bovin, et le type de croissance sur milieu contenant le crystal violet [286].

En raison de leur pouvoir discriminant très limité, les résultats obtenus avec ces méthodes doivent être complétés par la réalisation d'un typage moléculaire [286][278].

## **2.2. Typage moléculaire :**

### **2.2.1. Techniques basées sur l'électrophorèse :**

#### **Electrophorèse en champ pulsé (PFGE) [288][289]:**

Elle est basée sur l'utilisation d'enzymes de restriction reconnaissant des sites de coupure sur l'ADN bactérien, générant un nombre restreint d'ADN de grande taille . L'obtention des profils électrophorétiques ou pulsotypes formés de peu de fragments et bien individualisés permet d'atteindre un pouvoir discriminant très élevé.

#### **Multi-locus enzyme electrophoresis (MLEE) [290][291] :**

C'est l'étude de la variation des iso-enzymes métaboliques (entre 12 et 20) de typage en mesurant leur mobilité électrophorétique sur gel d'agarose.

### **2.2.2. Techniques basées sur l'amplification génique :**

#### **PCR (Polymerase Chain reaction) en temps réel [392] :**

C'est est une technique sensible et spécifique reposant sur l'amplification de la cible en utilisation des amorces fluorescentes. La formation d'un signal fluorescent analysé en permanence par un système optique permet de suivre le résultat en permanence. C'est une technique globalement qualitative qui peut être utilisée en simplex ou en multiplex.

#### **Rep-PCR (*Repetitive Palindromic Extragenic Elements PCR*) [293] [294]:**

Elle est basée sur l'amplification de séquences répétitives (rep-PCR) de tailles différentes présentes dans les génomes bactériens.

#### **RAPD (*random amplification polymorphic DNA*) et AP-PCR (*Arbitrarily Primed PCR*) [295][296]**

La RAPD repose sur l'amplification aléatoire et rapide de segments aléatoires d'ADN. L'AP-PCR est une variante de la RAPD au cours de laquelle l'amplification, est effectuée en trois parties différentes dont chacune possède une longueur et une concentration qui lui est propre.

**AFLP (*amplified fragment length polymorphism*) [297][298]:**

Elle correspond à l'étude du polymorphisme de longueur de fragments amplifiés. Elle se déroule en plusieurs étapes : digestion de l'ADN génomique par deux enzymes de restriction, ligation des adaptateurs double brin aux extrémités des sites de coupure et amplification des fragments en utilisant des amorces complémentaires.

**MLVA (*Multiple locus variable number of tandem repeats analysis*) [299][300] :**

C'est une méthode d'analyse génétique du polymorphisme du nombre de motifs dans des répétitions en tandem ou motifs VNTR (variable number of tandem repeats).

**Typage *agr* [301][302] :**

L'analyse des variations de ces régions hypervariables du régulateur *agr* permet de subdiviser le *S. aureus* en au moins 4 groupes *agr*: ***agr I à IV***.

**2.2.3. Techniques basées sur le séquençage :**

**Typage *spa* ou *spa-typing* [303][304]**

Cette méthode consiste à analyser le polymorphisme de la région hypervariable X du gène *spa* codant pour la protéine A spécifique de *S. aureus*.

**Multi-locus sequence typing (MLST) [305][306]:**

Décrite pour la première fois par Enright , cette technique caractérise les souches bactériennes d'une même espèce en utilisant les séquences d'ADN de plusieurs gènes de ménage. Chez le *S.aureus*, sept gènes de ménages ont été retenus pour le typage (*arcC*, *aroE*, *glp*, *gmk*, *pta*, *tpi* et *yqiL*). Le profil allélique de ces sept loci est caractéristique de chaque isolat et permet de déterminer le « sequence type » (ST).

Après amplification par PCR des gènes de ménage et séquençage des amplicons obtenus, l'analyse des données est établie en comparant les profils alléliques avec la base de données d'allèles sur le site web MLST (<http://www.mlst.net>). Pour chacun des allèles séquencés, un numéro d'allèle est obtenu après comparaison avec la base de données MLST et la combinaison des numéros de tous les allèles permet de définir le ST de la souche.

La MLST a un pouvoir discriminant très élevé et une très bonne reproductibilité. En revanche, c'est technique chronophage très lourde et coûteuse pour un laboratoire de routine et ne peut être pratiquée que dans des laboratoires spécialisés équipés d'un séquenceur type Sanger ou NGS.

### **SCCmec Typing [270][307]**

Le typage se fait surtout par des PCR simplex spécifiques du type. À ce jour, aucune méthode PCR fiable n'est disponible pour identifier tous les SCCmec types et sous-types dans une seule réaction.

### **Séquençage du génome entier ou Whole-Genome Sequencing [308][309]:**

Le séquençage correspond à la détermination de l'enchaînement nucléotidique d'un fragment d'ADN ou d'ARN. Longtemps réservé aux laboratoires de recherche, le séquençage du génome entier WGS (*Whole-Genome Sequencing*) ou séquençage de nouvelle génération NGS (*Next generation sequencing*) est un séquençage à haut débit permettant d'étudier la variabilité génétique sur totalité de génome contrairement au séquençage classique de Sanger qui analyse des séquences génomiques de taille restreinte.

#### **2.2.4. Puces à ADN ou biopuces ou micro-arrays [310][311]:**

C'est une technique d'hybridation réalisée sur une surface inerte solide de petite taille (en général un lame de verre ou en silicium) qui utilise des centaines de sondes d'hybridation complémentaires de séquences spécifiques de l'ADN bactérien. Elle permet d'identifier et de typer simultanément dans la même réaction, les gènes de toxines, et des facteurs de virulence, des gènes métaboliques, différents gènes de régulation, des gènes de résistance aux antibiotiques.

## Chapitre 10 : Portage nasal du *Staphylococcus 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 [22][415]

### 1. Localisation:

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* [20]. D'autres études ont indiqué que *S. aureus* pouvait pénétrer dans les tissus nasaux d'individus en bonne santé et coloniser l'épithélium nasal [313].

En dehors du portage nasal, *S.aureus* peut également coloniser l'oropharynx, la peau (creux axillaire, région inguinale, périnée), le tube digestif, le rectum et les voies génitales (région cervico-vaginale [187][314].

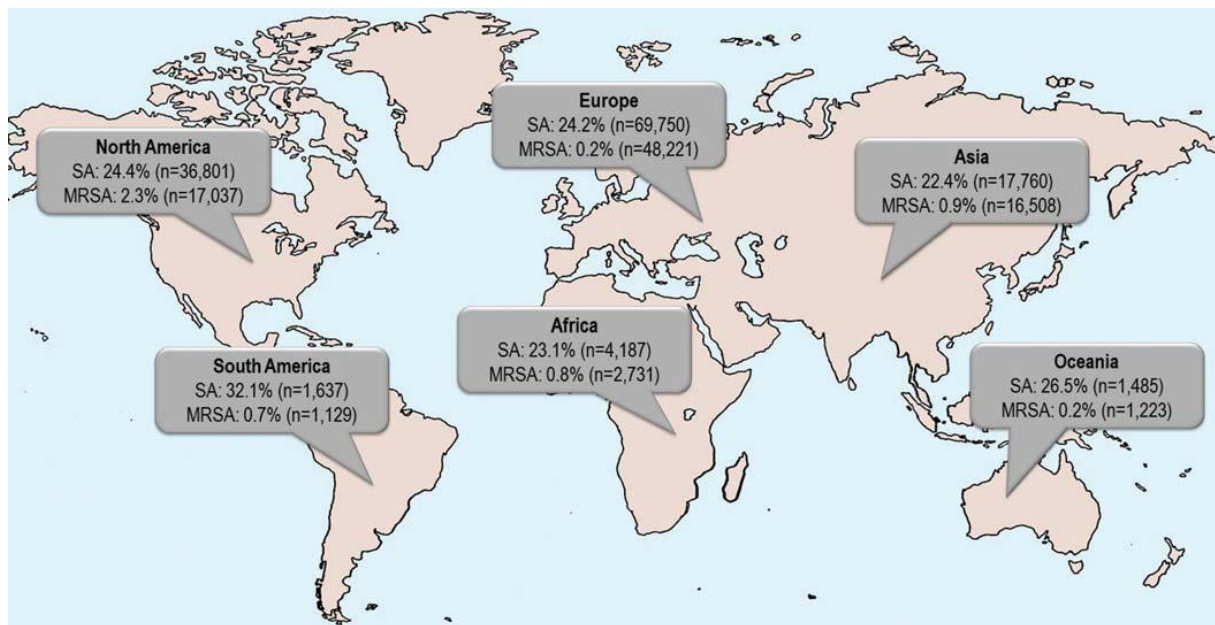
### 2. Epidémiologie :

La prévalence du portage nasale 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 [22]. 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 [27].

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 [315].

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) [316].

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 [21].



**Figure 18 :** Prévalence mondiale du portage nasal de *S.aureus* entre 2005 et 2012 [317]

### 3. Classification des porteurs au niveau du nez [318][319] :

La réalisation de prélèvements répétés chez le même malade permet de distinguer trois types de porteurs dans la population générale :

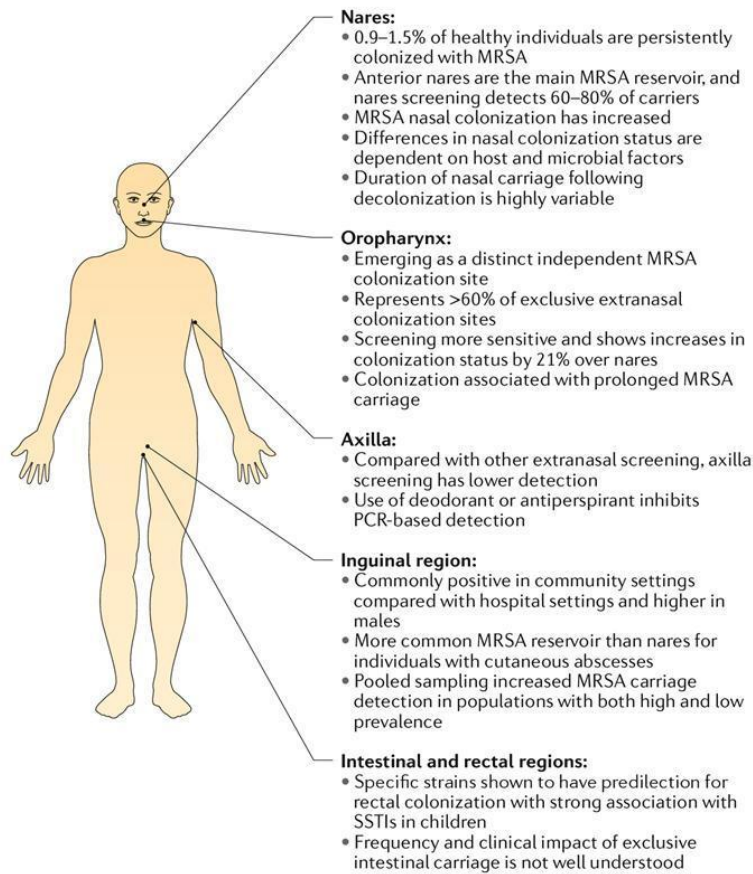
**Les porteurs permanents ou persistants :** représentent approximativement 20% (entre 12-30 %) de la population. Ils sont colonisés le plus souvent par une seule souche de *S. aureus* sur une longue période. Leur charge bactérienne est plus importante. Ils sont à risque de développer des infections 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 [320] 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 19 :** Sites de colonisation par le SARM [321]

#### 4. Contamination du nez :

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) [319].

## 5. Microbiote nasal :

La cavité nasale humaine héberge une communauté bactérienne complexe et dynamique mais qui est principalement stable au niveau du genre [319][322].

Les genres *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Staphylococcus*, et *Moraxella* sont les plus fréquemment présents dans le nez chez l'homme [323]. D'autres genres sont moins fréquents (*Escherichia coli*, *Proteus spp*, *Klebsiella spp* ) [324] Fait intéressant, les cavités nasales sont également colonisées par diverses espèces anaérobies [325].

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 [20].

De nombreux facteurs peuvent affecter la composition du microbiote nasal [20][22][319]: les variations saisonnières liées (température, humidité, niveaux de pollen ou de poussière) ; le polymorphisme génétique (l'interleukine 4, la  $\beta$ - 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 9 :** “Community state types of the human nose” selon Laux et al [20]

| 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> :<br><i>C. accolens</i> , <i>C. pseudodiphtheriticu</i> ,<br><i>C. propinquum</i> | 11.2           |
| CST6 | <i>Moraxella spp</i> : <i>M. lacunata</i><br><i>M. nonliquefaciens</i>                                       | 5.6            |
| CST7 | <i>Dolosigranulum pigrum</i>   | 10.7           |

## 6. Mécanisme de colonisation nasale par *S.aureus* :

*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 [326][327][328].

Le processus de fixation est complexe et multifactoriel avec différentes phases allant de la colonisation nasale initiale à la colonisation nasale prolongée [319]. 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* [329][330].

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 [319]. 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.

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 [331][332]. 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 [333]. SdrD cible la desmogléine 1, une cadhérine desmosomale surtout présente sur la muqueuse [326].

## 7. Facteurs de risque de colonisation nasale à *S.aureus* :

Plusieurs situations liées à l'hôte augmentant le risque de colonisation nasale ont été décrits dans la littérature [22][317][334] :

**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.

## **8. Portage nasal comme facteur de risque d'infection :**

Le portage nasal de *S. aureus* est un facteur de risque majeur d'infection ultérieure à cette bactérie [335][336].

Dans les infections du site opératoire après chirurgie orthopédique, gynécologique, et cardiaque ce risque est multiplié par 9 [335][337] et dans 80% des cas, les souches nasales et d'infections sont reliées génétiquement[338] . 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 [339][340]. 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 [334][335][337][340].

## **9. Portage nasal et infection du pied diabétique:**

Bien que le diabète soit un facteur de risque reconnu de portage nasal de *S.aureus* et particulièrement de SARM [341], très peu d'études ont évalué l'association entre ce portage et la probabilité de survenue d'IPD par la souche nasale [342][343].

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 [342][343].

Le taux de portage décrits dans ces études s'élevait à 41.9% pour le *S.aureus* [23] et 40.85% pour le SARM [24] et lien génétique entre les souches de portage et celles du pied pouvait atteindre 92.1% [29].

## **10. 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 [344].

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 [317].

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 [317] [345].

### **11. Intérêt du dépistage nasal et décontamination :**

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 [27][28].

La décontamination est une approche préventive qui consiste à éradiquer le portage pour réduire le risque infectieux [27][315] par deux moyens [27][30]: la prévention des infections invasives chez les porteurs et la réduction de la transmission croisée entre patients .

L'efficacité de la décontamination dans certaines populations à risque est bien documentée [345]. 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 [21], en réanimation et surtout chez les hémodialysés et les patients en dialyse péritonéales[346][347].

Les stratégies actuelles de décolonisation sont basées sur l'application nasale de topiques antibiotiques ou antiseptiques (mupirocine, retapamuline, povidone-iodée) et la toilette cutanée avec une solution d'antiseptiques (chlorhexidine gluconate , hypochlorite de sodium) [21][348] . Les risqué associés à la de décontamination 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 [349][350].

# Chapitre 11 : Portage digestif du *Staphylococcus aureus*

## 1. Introduction :

La colonisation digestive à *Staphylococcus aureus* est très peu documentée dans la littérature et peu de données évaluant le portage digestif par rapport à la colonisation nasale dans une même population sont disponibles. En effet, la majorité des travaux ont porté sur la colonisation à SARM [25][351]. De plus, les prévalences retrouvées dans les différentes études dépendent en partie de l'origine du prélèvement [25][26].

## 2. Epidémiologie du portage digestif :

Les premières descriptions de la colonisation digestive à *S. aureus* remontent aux années 50 et 60[26]. L'étude d'Acton et al publiée en 2009 [26] fut la première revue systématique traitant cette question. Dans cette étude, la prévalence du portage intestinal à *S. aureus* était estimée à 20% dont 9 % de SARM avec environ un tiers de porteurs exclusifs au niveau digestif .

Dans la revue systématique de Claassen-Weitz et al (2016) [352] la prévalence était de 31% dans la communauté dont 86% de MSSA et de 5% à l'hôpital dont 10% de MRSA.

La revue systématique de Gagnaire et al (2017) retrouvait une prévalence de 25% et qu'elle pouvait varier en fonction des catégories d'individus. Ainsi, la prévalence était de 14% chez les patients communautaires, de 21% chez les patients hospitalisés et qu'elle pouvait atteindre 38 % chez les nouveaux nés [25].

La colonisation digestive dépend également de l'âge des patients. Il ressortait du travail de Claassen-Weitz et al , que la colonisation digestive était acquise très tôt dès la naissance et qu'elle diminuait avec l'âge [352]. Pour Dong et al [353] le taux le plus élevé concernait les adolescents (6.15%) et le plus bas les personnes âgées (2.7%).

## 3. Physiopathologie de la colonisation digestive à *S.aureus* :

La physiopathologie du portage digestif à *S.aureus* a été très peu étudiée [351]. L'interaction du *S.aureus* avec la muqueuse semble nécessaire à l'établissement de la colonisation intestinale. Il a été démontré que le mucus du caecum facilitait la colonisation du tractus intestinal par le SARM [354]. À partir de l'intestin, le *S.aureus* peut atteindre n'importe quel site par translocation à travers la muqueuse et l'épithélium intestinal [351][355].

Cette translocation peut être due à l'augmentation de la perméabilité intestinale causée par la régénération épithéliale régulière, une perturbation de l'intégrité de l'appareil digestif due à des maladies inflammatoires, une infection, une chirurgie, une modification du microbiote intestinal ou une immunodépression [356].

La sécrétion de certains facteurs de virulence du *S.aureus* pourrait également participer à ce processus notamment la alpha-toxine qui peut perturber la fonction barrière de l'épithélium intestinal en altérant les jonctions intercellulaires [357].

Un phénomène intéressant appelé « survie en silence » (the silent survival) correspond à une migration silencieuse du *S.aureus* digestif à l'intérieur des cellules immunes compétentes [358]. Cette survie paradoxale dans les cellules phagocytaires et dendritiques participe à sa dissémination à d'autres parties du corps et peut entraîner des infections sévères sans signes cliniques préalables [359][360].

#### **4. Portage digestif du *S.aureus* et risque d'infection :**

Contrairement à la colonisation nasale dont l'impact clinique est bien décrit, l'impact clinique de ce réservoir en association ou non avec le réservoir nasal est peu étudié [25].

Le travail d'Acton était le premier à suggérer une implication du portage digestif du *S.aureus* dans la survenue d'infection chez les sujets colonisés. Des furonculoses, des infections abdominales, des infections en réanimation et après transplantation hépatiques étaient associés à une colonisation digestive à *S.aureus* [26].

Selon, Albrecht et al [361], le portage digestif pouvait être l'origine d'infections de la peau et tissus mous, il pouvait, d'après Senn et al, être à l'origine d'épidémies d'infections hospitalières durables dans le temps.

Pour Squier et al [362], la double colonisation rectale et nasale augmenterait significativement le risque d'infections ultérieures principalement à SARM en réanimation.

La colonisation digestive joue également un rôle important dans la contamination de l'environnement par le *S.aureus* et surtout par le SARM. Une dissémination qui aggrave davantage la colonisation dans la population et expose les anciens porteurs au risque de recolonisation [363][364].

## **5. Intérêt du dépistage digestif :**

Le portage digestif est souvent associé à un portage nasal mais peut être aussi exclusif et dans ce cas le dépister en plus du nez permet de mieux détecter les patients colonisés à *S. aureus*. Certaines études ont d'ailleurs montré que le dépistage du site digestif, associé à un dépistage nasal permettait d'identifier jusqu'à 50% de porteurs de *S. aureus* [363].

## **6. Techniques microbiologiques de dépistage du portage digestif :**

Les critères de définition du portage digestif du *S.aureus* ainsi que les techniques de prélèvements ne sont pas standardisés [25][351]. Les selles et différents types d'écouvillons (rectal, périnéal et rectovaginal) ont été utilisés pour le dépistage [25][26].

La recherche se fait par mise en culture sur milieu sélectif type Chapman ou sur milieu chromogène.

## **7. Décontamination du portage digestif à *S. aureus***

Il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation officielle pour la décontamination digestive du *S.aureus* quelle que soit la population cible [27].

Les stratégies de décolonisation basées sur la mupirocine et la chlorhexidine ont un effet marginal sur le portage digestif du *S.aureus* dont le SARM comme l'illustraient certaines études [365][366]. L'impact des antibiotiques administrés par voie orale ou de la décontamination digestive sélective se heurtent au risque de sélection de l'antibiorésistance [367].

Les probiotiques pourraient constituer une alternative intéressante à l'antibiothérapie. L'étude d'Eggers et al avait permis de montrer que la souche de *Lactobacillus rhamnosus* HN001 pouvait réduire de 83 % la quantité de *S. aureus* dans les selles de patients colonisés [368]. De plus, la prescription de probiotiques à base de Bacillus vivants pourrait tirer profit de l'effet inhibiteur des fengycines sécrétées pour lutter contre l'implantation digestive du *S.aureus* [369].

# Partie pratique

# **Chapitre 1 : Matériels et méthodes**

## **I. Période et lieu de l'étude :**

L'étude qui s'est étalée sur une période de 05 ans entre le 1<sup>e</sup> janvier 2015 et le 31 décembre 2020 a été réalisée au niveau du :

- Service d'endocrinologie de l'hôpital Ibn Sina du CHU d'Annaba
- Laboratoire central de microbiologie de l'hôpital Dorban du CHU d'Annaba

## **II. Caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la population d'étude :**

### **1. Population d'étude :**

- Tous les patients diabétiques (405 patients) consultés, diagnostiqués, hospitalisés, traités et suivis pour une infection de plaie du pied diabétique au niveau du service d'endocrinologie du CHU d'Annaba.
- Toutes les souches de S.aureus isolées à partir des prélèvements cliniques et dépistage (201 souches) : suppurations et prélèvements osseux issus de pied, prélèvement nasal, prélèvement de selles.

### **2. Critères d'inclusion :**

- Patients des deux sexes âgés de 18 ans et plus
- Patients hospitalisés au service d'endocrinologie du CHU d'Annaba pour une plaie du pied et/ou de la cheville inaugurale ou récidivante.

### **3. Critères de non inclusion :**

- Patients dont l'âge est inférieur à 18 ans
- Patients non diabétiques hospitalisés au niveau du service d'endocrinologie
- Patients diabétiques n'ayant pas de plaie hospitalisés au niveau du service d'endocrinologie
- Patients n'ayant pas donné leur consentement verbal pour la réalisation des prélèvements de dépistage.

### **4. Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude prospective transversale à double visée descriptive et analytique. Les données cliniques et bactériologiques concernant les patients inclus ont été colligées de façon prospective par le clinicien et le microbiologiste en charge du patient et du prélèvement.

## **5. Collecte des données :**

### **Données cliniques :**

Les données avaient été colligées sur la base d'un questionnaire élaboré par nous même puis testé et validé (modèle joint en annexe).

Le questionnaire avait été dûment renseigné à partir des dossiers des patients remplis par les médecins traitants que nous avons directement consultés au niveau du service d'endocrinologie

### **Données microbiologiques :**

Les données des examens microbiologiques (examen cyto bactériologique et identification des bactéries isolés et identifiées avaient été recueillies à partir des registres de données du laboratoire : registre des prélèvements dits divers pour les suppurations de plaies et les prélèvements de nez, registre des coprocultures, registre des hémocultures.

Les données de l'antibiogramme avaient été recueillies à partir du logiciel WHO NET version 5.6.

## **6. Traitement des données**

La saisie, le contrôle et le traitement des données ont été réalisées sur Microsoft Excell 2016 et Epi info version 7.2.

## **III. Etude bactériologique :**

### **1. Prélèvements :**

Pour chaque patient admis au service d'endocrinologie et diagnostiqué pour une IPD, les prélèvements suivants devaient être réalisés :

#### **1.1. Prélèvements cliniques :**

##### **1.1.1. Prélèvements de pus de pied :**

Les suppurations de pied avaient recueillies par les techniques suivantes

- **Ecouvillonnage de la plaie :**

Après avoir raclé ou cureté le tissu à la base et sur les bords de l'ulcère avec une curette ou un scalpel stérile (débridement mécanique), une gaze imbibée de sérum physiologique stérile avait été appliquée. La technique consistait à passer un écouvillon de coton sur une surface de 1 cm<sup>2</sup> de la plaie, dans un mouvement en zigzag combiné à une rotation en évitant de toucher les bords de la plaie.

Deux écouvillons : un pour l'examen direct (coloration de Gram), l'autre pour la mise en culture sur milieu adéquat avait été réalisé pour chaque lésion.

- **Aspiration à la seringue,**

**1.1.2. Prélèvement osseux :** biopsie osseuse dans le cadre d'une ostéite associée

**Tableau 10 :** Répartition des prélèvements de pied issus des IPD

| Type de prélèvement      | Effectif | Fréquence(%) |
|--------------------------|----------|--------------|
| Ecouvillonnage           | 371      | 91.61        |
| Aspiration à la seringue | 26       | 06.42        |
| Biopsie osseuse          | 08       | 01.97        |
| Total                    | 405      | 100          |

**1.2. Dépistage du portage :**

**1.2.1. Prélèvement nasal :**

L'écouvillon avait été imbibé dans de l'eau physiologique stérile puis introduit dans chaque narine du patient avec la tête inclinée en arrière, à une profondeur d'environ 1 à 2 cm.

Deux écouvillons au niveau des fosses nasales : un écouvillon coté gauche, un écouvillon coté droit avaient été recueillis.

**1.2.2. Prélèvement de selles :**

Les selles avaient été recueillies, après consentement verbal des patients, dans un récipient stérile, aucune préparation particulière du patient n'était requise.

Aucun consentement verbal n'ayant été obtenu pour la réalisation d'un écouvillonnage rectal.

**Tableau 11 :** Répartition des prélèvements de portage effectués

| Prélèvement de portage | Effectif |
|------------------------|----------|
| Ecouvillon nasal       | 353      |
| Selles                 | 232      |

## **2. Traitement des prélèvements :**

### **2.1. Prélèvements de Pied :**

Seule la recherche des bactéries aérobies a été effectuée ; la culture des bactéries anaérobies n'étant pas disponible dans notre laboratoire faute de moyens.

L'analyse bactériologique de chaque prélèvement reposait sur les étapes suivantes :

- Examen microscopique direct après coloration de Gram
- Mise en culture sur différents milieux : gélose au sang frais, gélose au sang cuit, milieu de Chapman, gélose lactosée sélective (Mac Conkey)
- Bouillon d'enrichissement cœur-cerveille (BHIB) pour les suppurations recueillies par aspiration et pour les biopsies osseuses.

### **2.2. Prélèvement nasal et prélèvement de selles :**

Ensemencement sur milieu sélectif de Chapman et identification des colonies jaunes à la recherche du *S.aureus* (*S.aureus* acidifie le mannitol avec virage du milieu au jaune).

## **3. Identification bactérienne :**

L'identification biochimique des bactéries avait fait appel aux techniques suivantes : méthodes conventionnelles, méthodes automatisées sur Microscan Walkaway (Beckmann Coulter®) : plaques d'identification simple et combinée avec antibiogramme.

## **4. Etude de la sensibilité aux antibiotiques :**

La sensibilité aux différents antibiotiques avait été testée par méthode de diffusion en milieu gélosé et sur automates.

La réalisation, par méthode de diffusion, et l'interprétation de l'antibiogramme avaient obéi aux recommandations du CLSI-M100-2023 (Clinical Laboratory Standards Institute) [370]. La liste des antibiotiques testés est présentée dans les annexes.

## 5. Biologie moléculaire :

### 5.1. PCR conventionnelle :

Une amplification de la cible par PCR conventionnelle simplexe à la recherche de chacun des gènes *mecA*, *pvl* et *tst* codant respectivement la PLP2a, la PVL et la TSST-1 avait été effectuée pour 201 souches de *S.aureus* réparties entre souches cliniques et souches de portage.

Seules les souches de portage présentant le même antibiotype que les souches cliniques correspondantes chez le même patient avaient été soumises à l'étude. Au total 96 patients répondant à cette similitude entre souche clinique et souche de portage étaient concernés.

Le tableau ci-dessous indique la répartition des souches étudiées.

**Tableau 12 :** Répartition des souches étudiées pour la recherche des gènes *mecA*, *pvl* et *tst* (n=201)

| Effectif patients (n= 96) | Origine souches | Effectif souches (n=201) |
|---------------------------|-----------------|--------------------------|
| 69                        | Nez-Pied        | 138                      |
| 18                        | Selles-Pied     | 36                       |
| 09                        | Nez-Selles-Pied | 27                       |

**Tableau 13 :** Liste des amorces utilisées pour la recherche des gènes *mecA*, *pvl* et *tst* [371][372][373]

| Amorce         | Séquence                               |
|----------------|--|
| <i>mecA</i> -F | 5'-TGGCTATCGTGTCAACAATCG-3'            |
| <i>mecA</i> -R | 5'-CTGGAACCTGTTGAGCAGAG-3'             |
| <i>pvl</i> -F  | 5'-ATCATTAGGTAAAATGTCTGGACATGATCCA-3'  |
| <i>pvl</i> -R  | 5'-GCA TCA AGT GTA TTGGATAGCAAAAAGC-3' |
| <i>tst</i> -F  | 5'-ATGGCAGCATCAGCTTGATA-3'             |
| <i>tst</i> -R  | 5'-TTTCCAATAACCACCCGTTT-3'             |

**Tableau 14** : Programme d'amplification pour PCR conventionnelles des gènes *mecA*, *pvl* et *tst* [371][373][374]

| Gène        | Dénaturation initiale | Dénaturation/hybridation/élongation      | Nombre de cycles | Extension finale |
|-------------|-----------------------|--|------------------|------------------|
| <i>mecA</i> | 5 min à 94°C          | 1 min à 94°C/1min à 55°C/1 min à 72°C    | 30 cycles        | 7 min à 72°C     |
| <i>pvl</i>  | 6 min à 95°C          | 30 sec à 94°C/30 sec à 55°C/1 min à 68°C | 30 cycles        | 7 min à 72°C     |
| <i>tst</i>  | 15 min à 95°C         | 2 min à 94°C/2min à 55°C/1 min à 72°C    | 35 cycles        | 7 min à 72°C     |

## 5.2. MLST pour typage moléculaire du *S.aureus* :

La MLST avait été appliquée en vue de typer et de comparer les souches avec même antibiotype issues à la fois du portage combiné nasal-digestif et celles issues du pied.

Le séquençage des gènes de ménage amplifiés par PCR a été effectué par **la méthode de Sanger** en utilisant le séquenceur ABI 3130XL, Applied Biosystem ® avec le BigDye 3.1 comme réactif.

Les gènes de ménages de *S.aureus* étudiés par MLST sont : **arcC**, **aroE**, **glp**, **gmk**, **pta**, **tpi**, **and yqiL** codant respectivement les enzymes suivantes : carbamate kinase, shikimate deshydrogénase, glycérol kinase, guanylate kinase, phosphate acétyltransférase, triosephosphate isomérase, et acétyl coenzyme A acétyltransférase.

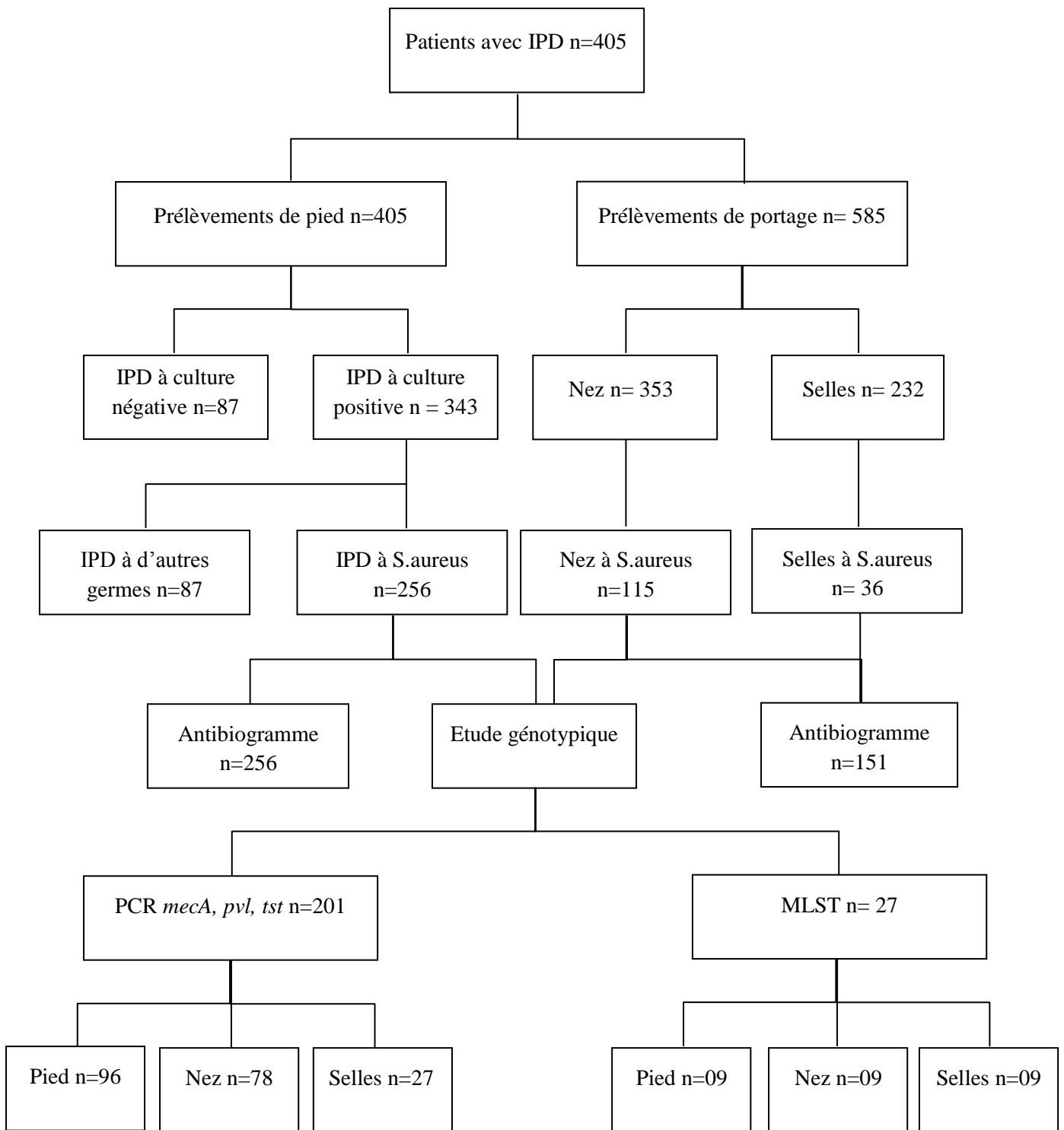
**27 souches ; 09 provenant de chacun des 03 sites (nez, selles, pied)** avaient été ainsi soumises à l'analyse.

**Tableau 15** : Liste des amorces utilisées pour MLST de *S.aureus* [306]

| <b>Amorce</b> | <b>Séquence</b>                      |
|---------------|--------------------------------------|
| arcC-F        | 5'-TTG ATT CAC CAG CGC GTA TTG TC-3' |
| arcC-R        | 5'-AGG TAT CTG CTT CAA TCA GCG-3'    |
| aroE-F        | 5'-ATC GGA AAT CCT ATT TCA CAT TC-3' |
| aroE-R        | 5'-GGT GTT GTA TTA ATA ACG ATA TC-3' |
| glp-F         | 5'-CTA GGA ACT GCA ATC TTA ATC C-3'  |
| glp-R         | 5'-TGG TAA AAT CGC ATG TCC AAT TC-3' |
| gmk-F         | 5'-ATC GTT TTA TCG GGA CCA TC-3'     |
| gmk-R         | 5'-TCA TTA ACT ACA ACG TAA TCG TA-3' |
| pta-F         | 5'-GTT AAA ATC GTA TTA CCT GAA GG-3' |
| pta-R         | 5'-GAC CCT TTT GTT GAA AAG CTT AA-3' |
| tpi-F         | 5'-TCG TTC ATT CTG AAC GTC GTG AA-3' |
| tpi-R         | 5'-TTT GCA CCT TCT AAC AAT TGT AC-3' |
| yqi-F         | 5'-CAG CAT ACA GGA CAC CTA TTG GC-3' |
| yqi-R         | 5'-CGT TGA GGA ATC GAT ACT GGA AC-3' |

**Tableau 16** : Programme d'amplification pour MLST de *S.aureus* [305][306]

| <b>Étape</b>          | <b>Température</b> | <b>Temps</b> | <b>Nombre de cycles</b> |
|-----------------------|--------------------|--------------|-------------------------|
| Dénaturation initiale | 94 °C              | 2 min        |                         |
| Dénaturation          | 94 °C              | 30 sec       | 30                      |
| Hybridation           | 55 °C              | 30 sec       |                         |
| Elongation            | 72 °C              | 30 sec       |                         |
| Extension terminale   | 72 °C              | 5 min        |                         |



**Figure 20:** Répartition de toutes les souches de *S.aureus* isolées et étudiées à partir d'IPD et des sites de portage

#### **IV. Tests statistiques employés :**

##### **1. Partie descriptive :**

Les variables qualitatives avaient été présentées sous forme de fréquences, de taux et de prévalences

Les variables quantitatives avaient été présentées sous forme de moyennes et écarts types avec détermination de l'étendu (minimum et maximum) et de la médiane

##### **2. Partie analytique :**

Les tests statistiques employés étaient les suivants :

- **Le test de Shapiro-Wilk** : permet de tester la distribution normale de la population d'étude.
- Les tests étudiant le lien entre différentes variables à savoir :  
**Les tests Khi 2 ( $X^2$ ) de Pearson et Khi 2 ( $X^2$ ) corrigé de Fisher** : tests permettant de contrôler l'indépendance statistique de deux ou plusieurs critères de classification quantitatifs.  
**Le test T de Student** : consiste à comparer les moyennes de deux populations à l'aide des données de deux échantillons indépendants  
Le seuil de signification avait été fixé pour les tests de Khi 2 et de Student à 0,05.

#### **IV. Limites de l'étude :**

Comme tout travail de cette nature, notre étude s'est heurtée à de nombreux écueils lors de sa réalisation. Nous citerons les principales limites suivantes :

- La difficulté du suivi en temps réel de chaque patient en raison de l'éloignement géographique du service d'endocrinologie qui se trouve dans un autre hôpital distant du notre.
- Les limites de l'échantillonnage : difficulté d'obtenir des prélèvements de portage pour tous les patients : éloignement de la structure, difficulté d'obtenir le consentement éclairé surtout pour le dépistage digestif
- L'épuisement des réactifs de la MLST ce qui explique le nombre réduit de souches typées par cette technique.

## **Chapitre 2 : Résultats**

## 1. Partie descriptive :

### 1.1. Fréquence des IPD :

**Tableau 17 :** Prévalence des IPD dans le service d'endocrinologie

| <b>Patients</b> | <b>Effectif</b> | <b>Prévalence (%)</b> |
|-----------------|-----------------|-----------------------|
| Avec IPD        | 405             | 39.32                 |
| Sans IPD        | 625             | 60.68                 |
| Total           | 1030            | 100                   |

Durant la période d'étude, 1030 patients avaient été consultés et hospitalisés dans le service d'endocrinologie pour diverses pathologies dont 405 présentaient des IPD soit 39.32% des patients.

**Tableau 18 :** Fréquence des IPD documentés parmi la population d'étude (n=405)

| <b>IPD</b>       | <b>Effectif</b> | <b>Fréquence (%)</b> |
|------------------|-----------------|----------------------|
| Culture positive | 343             | 84.69                |
| Culture négative | 62              | 15.31                |
| Total            | 405             | 100                  |

Sur les 405 patients hospitalisés pour IPD, 343 avaient une culture microbiologique positive représentant ainsi 84.69% des cas.

**Tableau 19 :** Fréquence des IPD documentées selon le germe parmi la population d'étude (n=405)

| <b>IPD</b>             | <b>Effectif</b> | <b>Fréquence (%)</b> |
|------------------------|-----------------|----------------------|
| IPD (culture positive) | 343             | 84.69                |
| IPD à <i>S.aureus</i>  | 256             | 63.21                |
| IPD à MRSA             | 171             | 42.22                |
| IPD à d'autres germes  | 87              | 21.48                |

Les IPD à *S.aureus* étaient nettement majoritaires représentant 63.21% dont 42.22% d'IPD à MRSA. Les IPD à d'autres germes totalisaient 21.48% des cas.

## 1.2. Fréquence des portages nasal et digestif du *S.aureus* :

**Tableau 20** : Fréquence du portage nasal de *S.aureus*

| Patients | Prélèvements de nez |          | Nez SARM+     |          |               |
|----------|---------------------|----------|---------------|----------|---------------|
|          | Effectif            | Effectif | Fréquence (%) | Effectif | Fréquence (%) |
| IPD SA+  | 239                 | 92       | 38.49         | 50       | 20.92         |
| IPD SA-  | 114                 | 23       | 20.17         | 11       | 09.65         |
| Total    | 353                 | 115      | 32.58         | 61       | 17.28         |

La fréquence du portage nasal à *S.aureus* chez l'ensemble de la population dépistée était de 32.58% dont 17.28 % de MRSA. Elle s'élevait à 38.49% chez les patients avec IPD à *S.aureus*.

**Tableau 21**: Fréquence du portage nasal de souches de *S.aureus* avec le même antibiotype que les souches cliniques (n=78) parmi les patients avec IPD à *S.aureus*

| Patients | Prélèvements de nez |          | Nez SARM+     |          |               |
|----------|---------------------|----------|---------------|----------|---------------|
|          | Effectif            | Effectif | Fréquence (%) | Effectif | Fréquence (%) |
| IPD SA+  | 239                 | 78       | 32.63         | 44       | 18.41         |

32.63% des patients avec IPD à *S.aureus* portaient une souche nasale présentant le même antibiotype que la souche clinique.

**Tableau 22** : Fréquence du portage digestif de *S.aureus*

| Patients | Selles   | Selles SA+ | Selles SARM+  |          |               |
|----------|----------|------------|---------------|----------|---------------|
|          | Effectif | Effectif   | Fréquence (%) | Effectif | Fréquence (%) |
| IPD SA+  | 178      | 30         | 16.85         | 12       | 06.74         |
| IPD SA-  | 54       | 06         | 11.11         | 02       | 03.70         |
| Total    | 232      | 36         | 15.52         | 14       | 06.03         |

La fréquence du portage digestif à *S.aureus* concernait 15.52% de la population d'étude (36 cultures positives sur 232 selles obtenues et traitées). Elle était plus importante parmi les patients avec IPD à *S.aureus* (16.85% : 30 cultures positives sur 178 selles obtenues et traitées).

**Tableau 23** : Fréquence du portage digestif de souches de *S.aureus* avec le même antibiotype que les souches cliniques (n=27) parmi les patients avec IPD à *S.aureus*

| Patients | Selles   | Selles SA+ | Selles SARM+  |          |               |
|----------|----------|------------|---------------|----------|---------------|
|          | Effectif | Effectif   | Fréquence (%) | Effectif | Fréquence (%) |
| IPD SA+  | 178      | 27         | 15.17         | 11       | 06.18         |

Chez les patients avec IPD à *S.aureus*, 15.17% portaient une souche exhibant un antibiogramme identique que la souche clinique.

**Tableau 24** : Fréquence du double portage digestif portage nasal et digestif

| Patients | Nez-Selles SA+                   |          |               | Nez-Selles SARM+ |               |
|----------|----------------------------------|----------|---------------|------------------|---------------|
|          | Prélèvements combinés nez-selles | Effectif | Fréquence (%) | Effectif         | Fréquence (%) |
| IPD SA+  | 178                              | 09       | 05.06*        | 03               | 01.68*        |
| IPD SA-  | 54                               | 00       | 00            | 00               | 00            |
| Total    | 232                              | 09       | 03.88         | 03               | 01.29         |

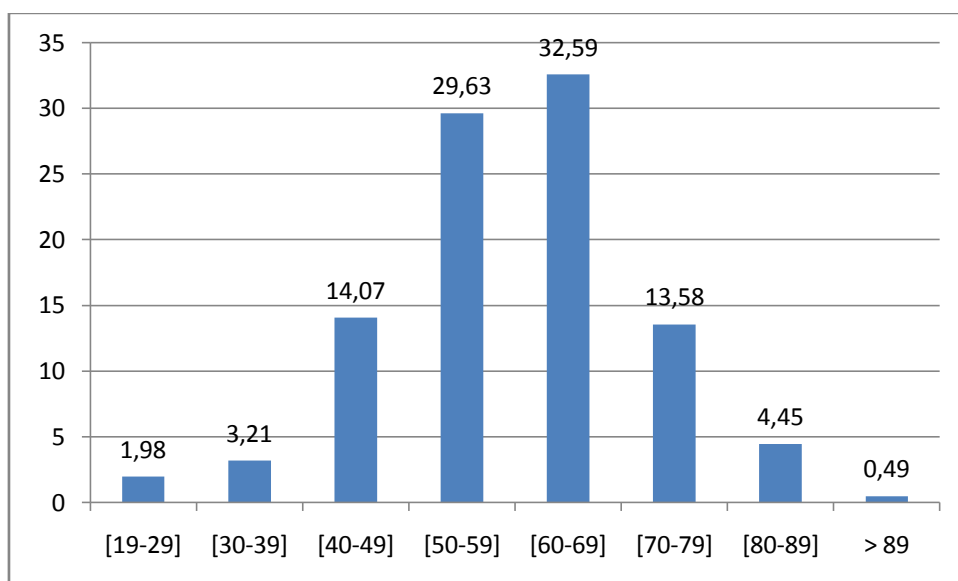
\* Les souches identifiées du double portage nasal et digestif présentent le même antibiogramme que la souche du pied pour chaque patient.

Le portage combiné nasal et digestif n'était identifié que chez les patients avec IPD à *S.aureus*. Il représentait 03.88 % de l'ensemble de la population dépistée avec une fréquence de 05.06 % parmi les patients avec IPD à *S.aureus*.

### 1.3. Caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la population d'étude (n=405) :

**Tableau 25** : Répartition selon l'âge

| Tranches d'âge (années)                           | Effectif  | Fréquence (%) |
|---|---|---------------|
| [19-29]   | 08  | 01.98         |
| [30-39]   | 13  | 03.21         |
| [40-49]   | 57  | 14.07         |
| [50-59]   | 120   | 29.63         |
| [60-69]   | 132   | 32.59         |
| [70-79]   | 55  | 13.58         |
| [80-89]   | 18  | 04.45         |
| > 89  | 02  | 0.49          |
| Total   | 405   | 100           |
| Moyenne (Ecart-type)                              | <b>59.31 ± 12.02</b>                                      |               |
| Extrêmes (min-max)                                | 19-93   |               |
| Test Shapiro-Wilk<br>pour la distribution normale | <b>W=0.9893</b><br><b>rejette la normalité (P=0.0046)</b> |               |



**Figure 21** : Répartition selon l'âge

L'âge moyen de nos patients était de  $59.31 \pm 12.02$  avec des extrêmes allant de 19 à 93 ans. Les patients âgés de plus de 50 ans étaient les plus touchés par les IPD (80.74%) ; les tranches d'âge [50-59] (29.63%) et [60-69] (32.59%) étant les plus représentées.

**Tableau 26 :** Répartition selon le sexe

| <b>Sexe</b>   | <b>Effectif (%)</b> | <b>Fréquence (%)</b> |
|---------------|---------------------|----------------------|
| Masculin      | 281                 | 69.38                |
| Féminin       | 124                 | 30.62                |
| Total         | 405                 | 100                  |
| Sex ratio M/F | 2.27                |                      |

Avec un sex ratio M/F de 2.27 les hommes étaient nettement plus touchés que les femmes par les IPD.

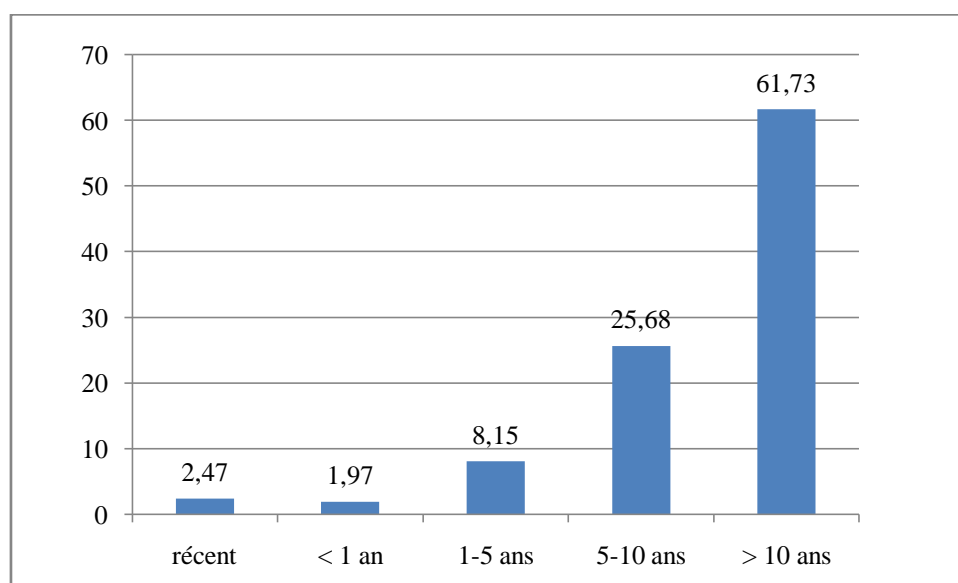
**Tableau 27:** Répartition selon le type de diabète

| <b>Type de diabète</b> | <b>Effectif</b> | <b>Fréquence (%)</b> |
|------------------------|-----------------|----------------------|
| Type 1                 | 66              | 16.3%                |
| Type 2                 | 339             | 83.7%                |
| Total                  | 405             | 100.0%               |

Présent chez 83.7% de nos patients, le diabète de type 2 était largement prédominant

**Tableau 28** : Répartition selon la durée d'évolution du diabète

| Durée du diabète     | Effectif     | Fréquence (%) |
|----------------------|--------------|---------------|
| Inaugural            | 10           | 02.47         |
| < 01 an              | 08           | 01.97         |
| [1-5] ans            | 33           | 08.15         |
| [5-10] ans           | 104          | 25.68         |
| > 10 ans             | 250          | 61.73         |
| Total                | 405          | 100           |
| Moyenne (Ecart-type) | 15.35 ± 9.67 |               |
| Extrêmes (min-max)   | 00-47        |               |

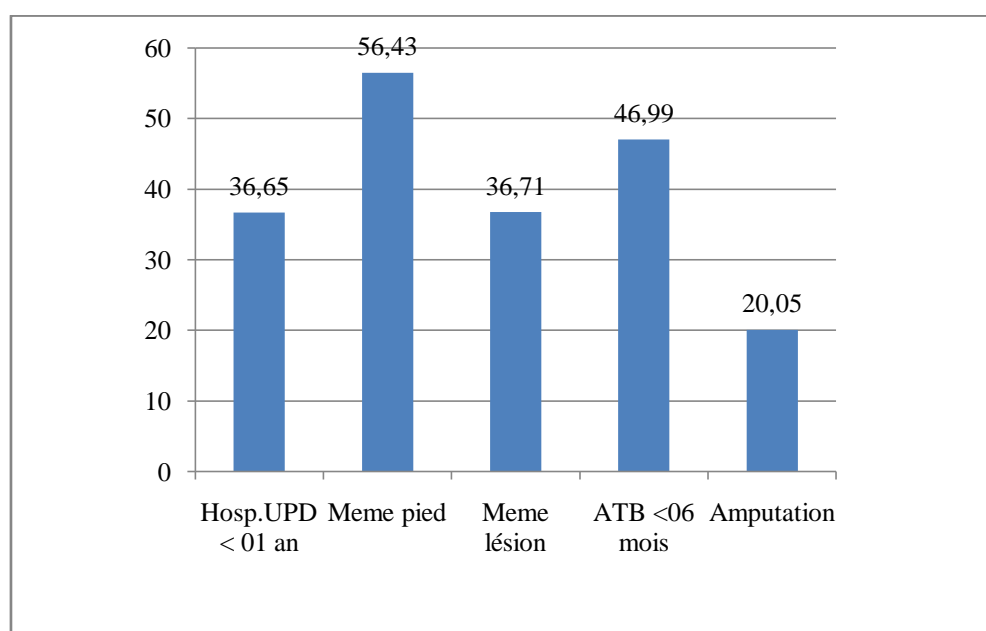


**Figure 22** : Répartition selon la durée d'évolution du diabète

Caractérisée par une ancienneté moyenne estimée à  $15.35 \pm 9.67$  ans, les IPD étaient nettement plus fréquents chez les patients avec un diabète évoluant depuis plus de 10 ans.

**Tableau 29** : Répartition selon les antécédents

| Antécédents      | Effectif | Fréquence %     |
|------------------|----------|-----------------|
| Hosp.IPD < 01 an | 140      | 36.65%, (n=382) |
| Même pied        | 79       | 56.43% (n=140)  |
| Même lésion      | 29       | 36.71%, (n=79)  |
| ATB < 06 mois    | 172      | 46.99%, (n=366) |
| Amputation       | 74       | 20.05%, (n=369) |



**Figure 23** : Répartition selon les antécédents

Une hospitalisation antérieure pour IPD dans l'année précédente était rapportée chez 36.65% des patients dont 36.71% présentaient la même lésion que celle décrite dans notre série. De même, 20.05% des patients étaient déjà amputés au niveau d'un membre inférieur.

**Tableau 30** : Valeur moyenne (%) de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) d'admission (n=285)

| HbA1c     | Minimum | Maximum | Médiane | Moyenne | Ecart Type |
|-----------|---------|---------|---------|---------|------------|
| Admission | 6.30    | 10.80   | 8.40    | 8.31    | 1.31       |

Le dosage de l'HbA1c était uniquement disponible pour 285 patients au moment de l'admission. La valeur moyenne était de 8.31±1.31%.

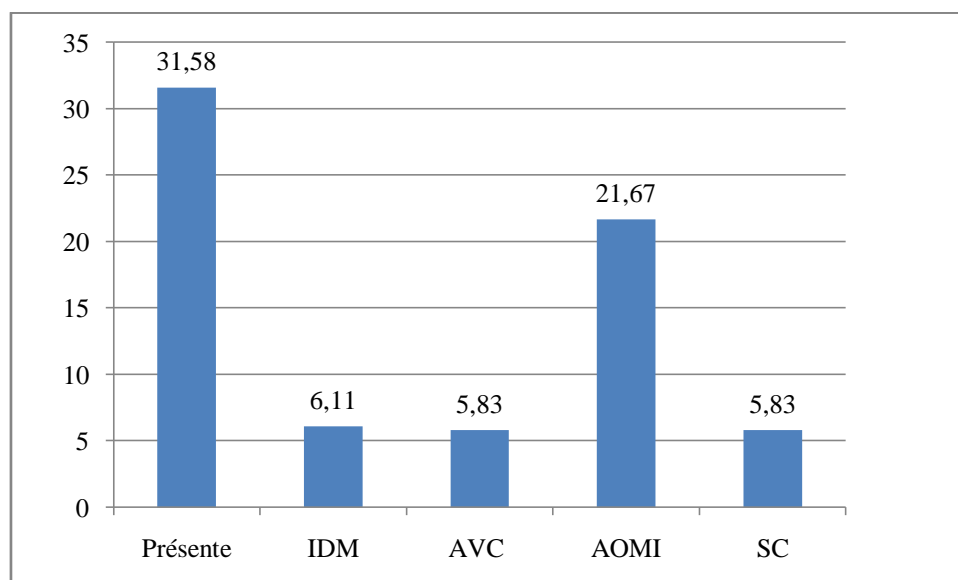
**Tableau 31** : Fréquence de l'HbA1c équilibrée (< 7%)

| HbA1c                | Effectif | Fréquence (%) |
|----------------------|----------|---------------|
| HbA1c équilibrée     | 69       | 24.21         |
| HbA1c non équilibrée | 216      | 75.79         |
| Total                | 285      | 100           |

Seuls 24.21% des patients avaient une HbA1c équilibrée (< 7% ) au moment de l'admission.

**Tableau 32** : Répartition selon les complications macroangiopathiques (n=360)

| Macroangiopathie | Effectif | Fréquence (%) |
|------------------|----------|---------------|
| Présente         | 118      | 31.58         |
| IDM              | 22       | 06.11         |
| AVC              | 21       | 05.83         |
| AOMI             | 78       | 21.67         |
| SC               | 21       | 05.83         |



**Figure 24** : Répartition selon les complications macroangiopathiques

Les complications macroangiopathiques étaient présentes chez 31.58% de nos patients. L'AOMI était la complication prédominante (21.67%) suivie par l'IDM (06.11%). L'AVC et la sténose carotidienne avait des prévalences équivalentes (05.83%).

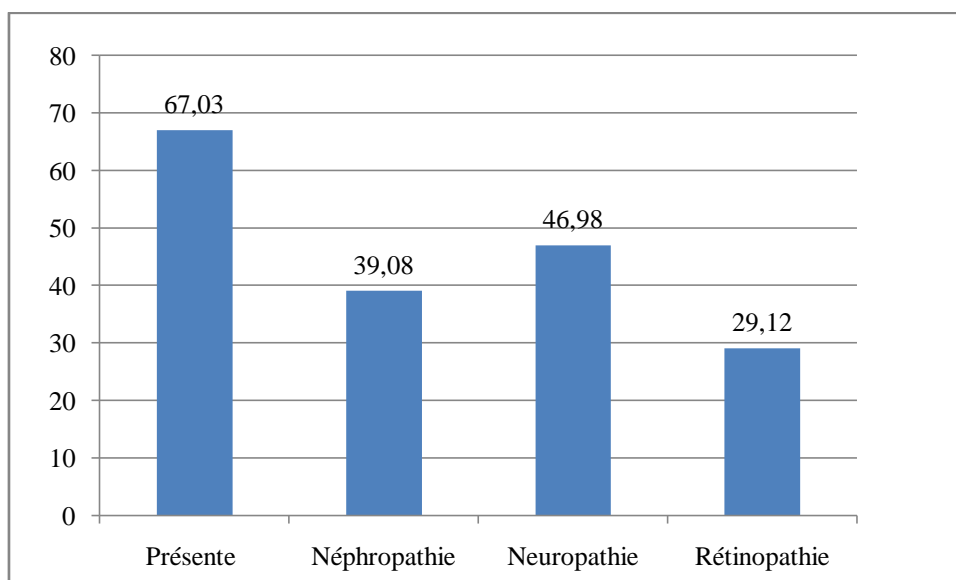
**Tableau 33** : Répartition selon le nombre de complications macroangiopathiques

| Nombre | Effectif | Fréquence (%) |
|--------|----------|---------------|
| 01     | 94       | 79.66         |
| 02     | 24       | 20.34         |
| Total  | 118      | 100           |

20.34% de nos patients souffraient de 02 complications macroangiopathiques.

**Tableau 34** : Répartition selon les complications microangiopathiques

| Microangiopathie | Effectif | Fréquence (%) |
|------------------|----------|---------------|
| Présente         | 244      | 67.03 (n=364) |
| Néphropathie     | 145      | 39.08 (n=371) |
| Neuropathie      | 171      | 46.98 (n=364) |
| Rétinopathie     | 106      | 29.12 (n=364) |

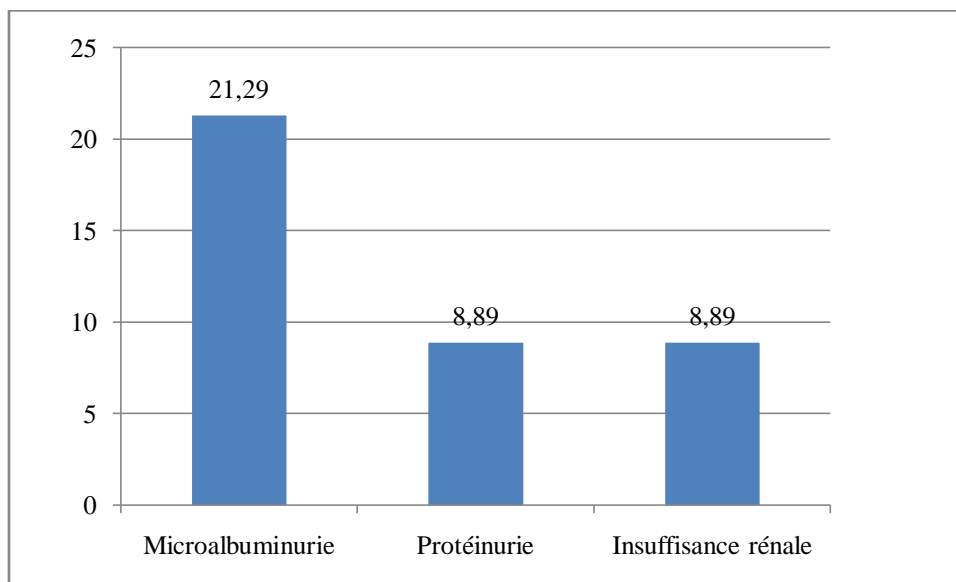


**Figure 25** : Répartition selon les complications microangiopathiques

Une micro-angiopathie était retrouvée chez 67.03% des patients. La neuropathie occupait le premier rang des microangiopathies suivie de la néphropathie (39.08%). La rétinopathie était la complication la moins fréquente (29.12%).

**Tableau 35:** Répartition selon la nature de la néphropathie (n=371)

| Néphropathie        | Effectif | Fréquence(%) |
|---------------------|----------|--------------|
| Microalbuminurie    | 79       | 21.29        |
| Protéinurie         | 33       | 08.89        |
| Insuffisance rénale | 33       | 08.89        |

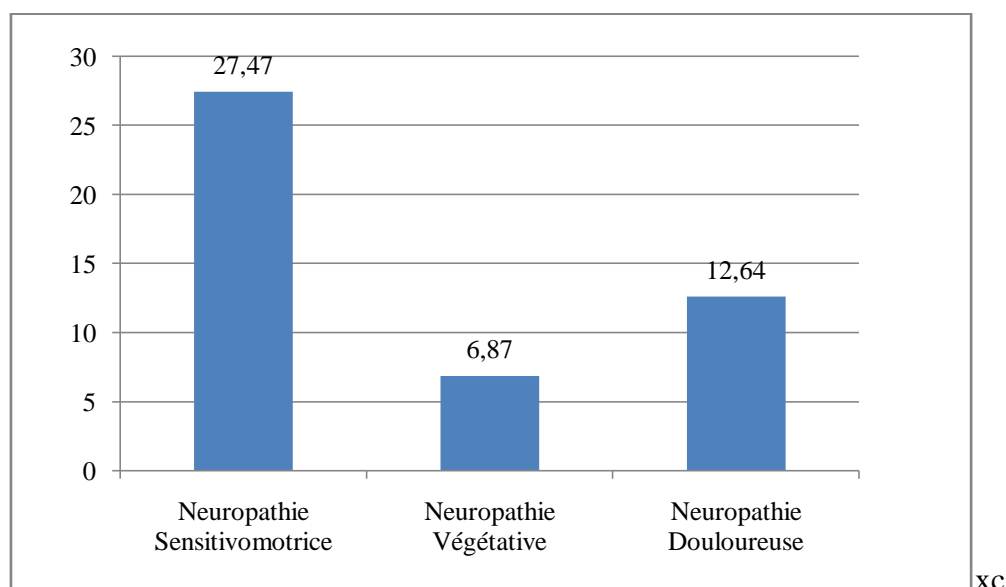


**Figure 26 :** Répartition selon la nature de la néphropathie (n=371)

Une insuffisance rénale était présente chez 08.89% des patients avec néphropathie.

**Tableau 36** : Répartition selon la nature de la neuropathie (n=364)

| Neuropathie      | Effectif | Fréquence (%) |
|------------------|----------|---------------|
| Sensitivomotrice | 100      | 27.47         |
| Végétative       | 25       | 06.87         |
| Douloureuse      | 46       | 12.64         |

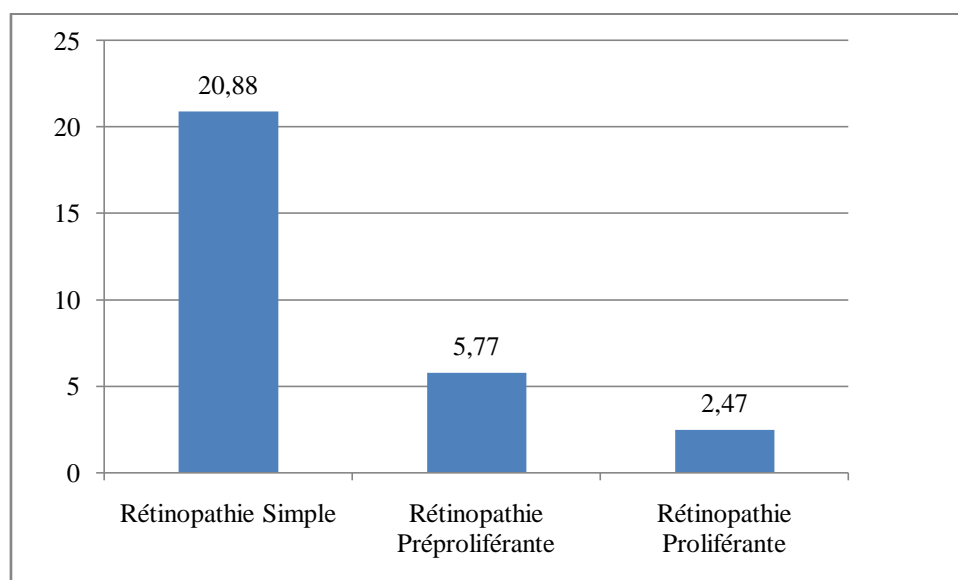


**Figure 27** : Répartition selon la nature de la neuropathie (n=364)

L'atteinte sensitivomotrice occupait le premier rang des neuropathies (27.47%) suivie par l'atteinte douloureuse (12.64).

**Tableau 37** : Répartition selon la nature de la rétinopathie (n=364)

| Rétinopathie    | Effectif | Fréquence (%) |
|-----------------|----------|---------------|
| Simple          | 76       | 20.88 (n=364) |
| Préproliférante | 21       | 05.77 (n=364) |
| Proliférante    | 09       | 02.47 (n=364) |

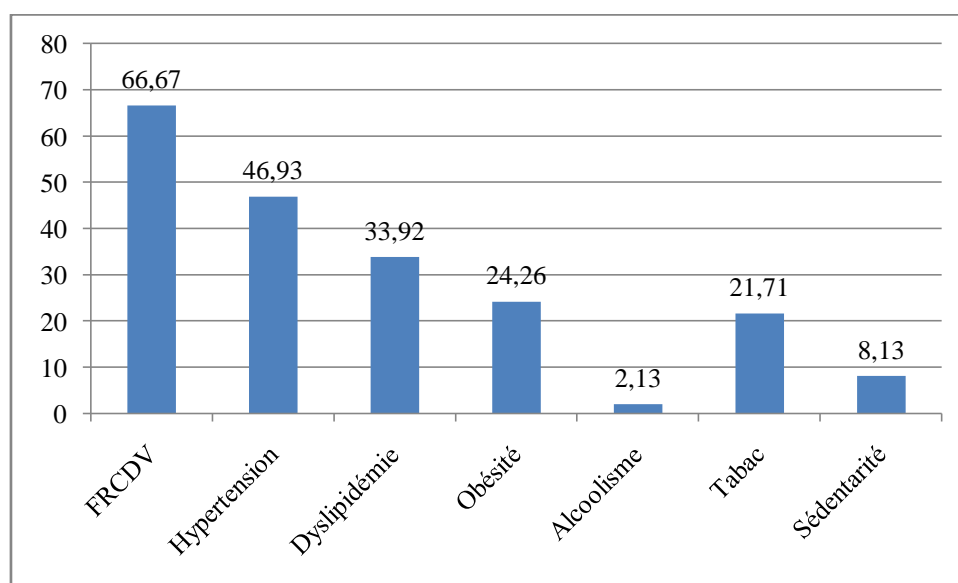


**Figure 28** : Répartition selon la nature de la rétinopathie (n=364)

Seulement 02.47% de nos patients souffraient d'une rétinopathie proliférante. Une atteinte simple était diagnostiquée chez 20.88% de nos patients.

**Tableau 38** : Répartition selon la nature des FRCDV

| FRCDV        | Effectif | Fréquence (%)  |
|--------------|----------|----------------|
| Présence     | 244      | 66.67% (n=366) |
| Hypertension | 168      | 46.93% (n=358) |
| Dyslipidémie | 134      | 33.92% (n=395) |
| Obésité      | 90       | 24.26% (n=371) |
| Alcoolisme   | 08       | 02.13% (n=375) |
| Tabac        | 81       | 21.71% (n=373) |
| Sédentarité  | 30       | 08.13% (n=369) |

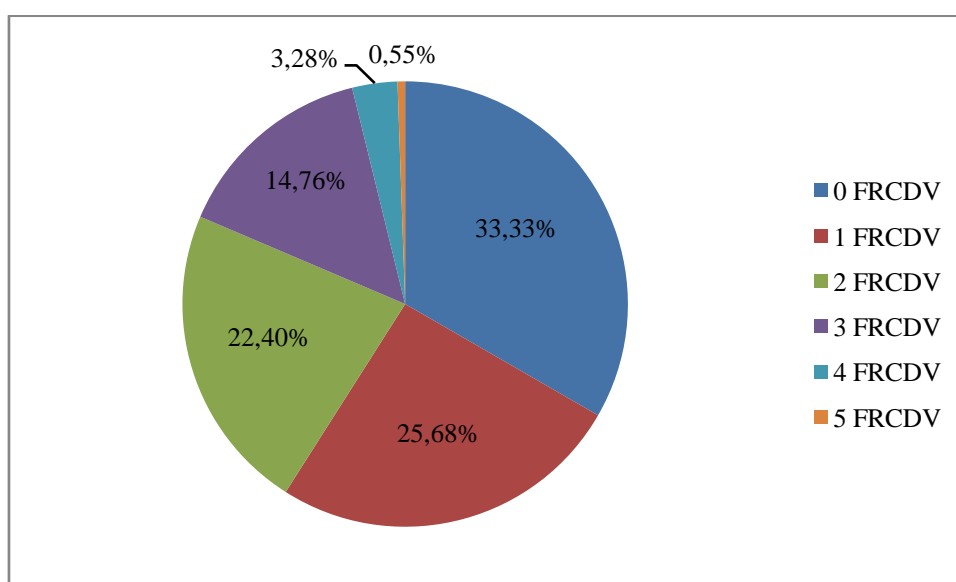


**Figure 29** : Répartition selon la nature des FRCDV

Deux tiers des patients présentaient au moins un FRCDV. L'hypertension artérielle était de loin le facteur le plus représenté totalisant 46.93% des cas suivie par la dyslipidémie (33.92%) et l'obésité (24.26%).

**Tableau 39** : Répartition selon le nombre de FRCDV parmi la population

| Nombre de FRCDV | Effectif(%) | Fréquence (%) |
|-----------------|-------------|---------------|
| 00              | 122         | 33.33         |
| 01              | 94          | 25.68         |
| 02              | 82          | 22.40         |
| 03              | 54          | 14.76         |
| 04              | 12          | 03.28         |
| 05              | 02          | 00.55         |
| Total           | 366         | 100           |



**Figure 30** : Répartition selon le nombre de FRCDV parmi la population

66.67 % de nos patients avait au moins un FRCDV et 40.99% en présentaient au moins deux.

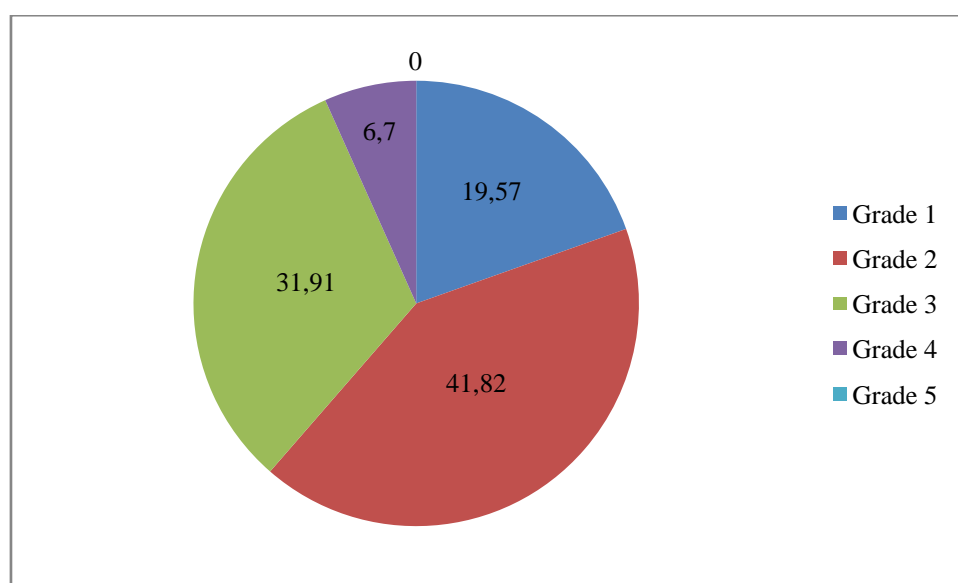
**Tableau 40** : Répartition selon le pied touché

| Pied       | Effectif | Fréquence (%) |
|------------|----------|---------------|
| Droit      | 218      | 53.83         |
| Gauche     | 166      | 40.99         |
| Deux pieds | 21       | 05.18         |

53.83 % des plaies siégeaient au niveau du pied droit. Une atteinte bilatérale des pieds était présente chez 05.18% de nos patients.

**Tableau 41** : Répartition selon le grade Wagner de la plaie

| Grade Wagner | Effectif | Fréquence (%) |
|--------------|----------|---------------|
| 1            | 73       | 19.57         |
| 2            | 156      | 41.82         |
| 3            | 119      | 31.91         |
| 4            | 25       | 06.70         |
| 5            | 00       | 00            |
| Total        | 373      | 100           |

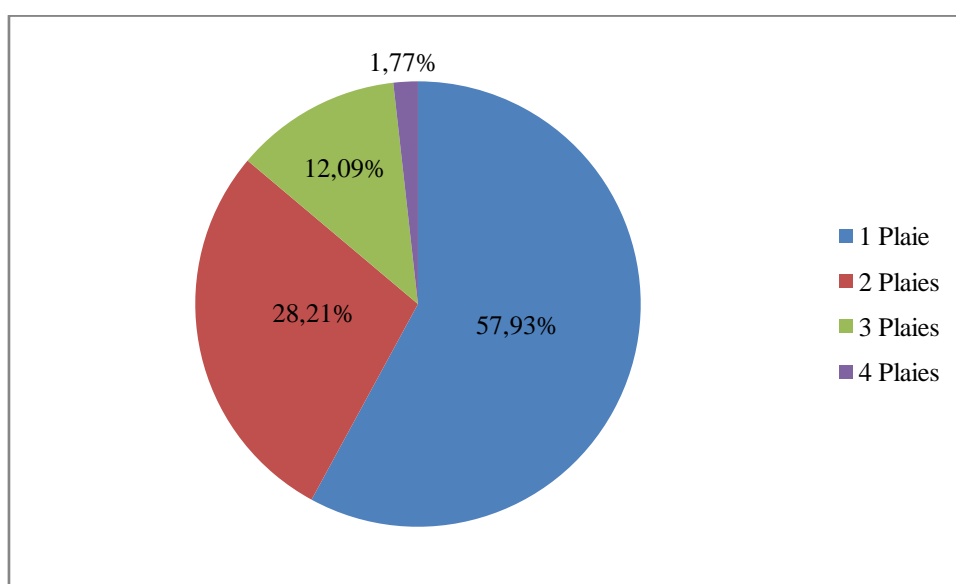


**Figure 31** : Répartition selon le grade Wagner de la plaie

Représentant respectivement 41.82% et 31.91% des plaies, les grades 2 et 3 de Wagner étaient les plus fréquemment observés dans notre série. Le grade 1 totalisait 19.57% des cas alors que le grade 5 était absent chez tous nos patients.

**Tableau 42 : Répartition selon le nombre de plaies**

| Nombre plaies | Effectif | Fréquence (%) |
|---------------|----------|---------------|
| 01            | 230      | 57.93         |
| 02            | 112      | 28.21         |
| 03            | 48       | 12.09         |
| 04            | 07       | 01.77         |
| Total         | 397      | 100           |

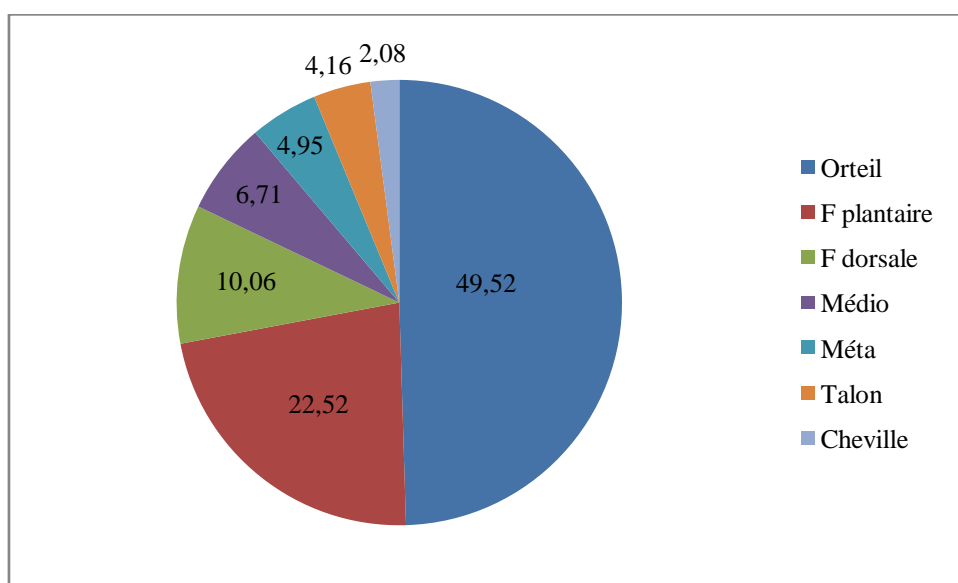


**Figure 32 : Répartition selon le nombre de plaies**

57.93% de nos patients souffraient d'une plaie unique au moment du diagnostic, 28.21% présentaient 02 plaies et seuls 01.77% avaient 04 plaies.

**Tableau 43** : Répartition selon la localisation des plaies

| Localisation plaie | Effectif | Fréquence (%) |
|--------------------|----------|---------------|
| Orteil             | 310      | 49.52         |
| Face plantaire     | 141      | 22.52         |
| Face dorsale       | 63       | 10.06         |
| Médio pied         | 42       | 06.71         |
| Méta               | 31       | 04.95         |
| Talon              | 26       | 04.16         |
| Cheville           | 13       | 02.08         |
| Total              | 626      | 100           |



**Figure 33** : Répartition selon la localisation des plaies

Les orteils représentaient la localisation prédominante de nos IPD (49.52%) suivie de la face plantaire (22.52%). La face dorsale arrivait en 3e position (10.06%) et la cheville était le site le moins fréquemment affecté (02.08%).

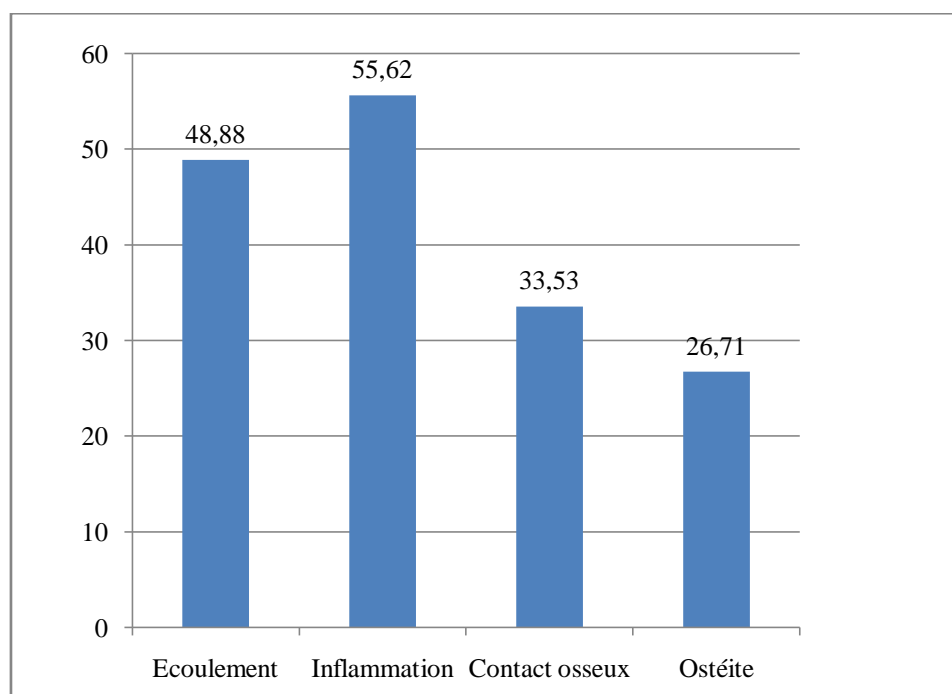
**Tableau 44 :** Durées moyennes de lésion et de séjour (en jours)

| Durée  | Minimum | Maximum | Médiane | Moyenne | Ecart Type |
|--------|---------|---------|---------|---------|------------|
| Lésion | 3       | 210     | 13      | 17.32   | 14.14      |
| Séjour | 8       | 148     | 22      | 25.59   | 14.39      |

La durée moyenne d'évolution de la plaie au moment du diagnostic était de  $17.32 \pm 14.14$  jours. La durée moyenne d'hospitalisation s'élevait à  $25.59 \pm 14.39$  jours.

**Tableau 45 :** Répartition selon les signes cliniques

| Caractéristique | Effectif | Fréquence (%)  |
|-----------------|----------|----------------|
| Écoulement      | 174      | 48.88% (n=356) |
| Inflammation    | 198      | 55.62% (n=356) |
| Contact osseux  | 113      | 33.53 (n=337)  |
| Ostéite         | 90       | 26.71 (n=337)  |



**Figure 34:** Répartition selon les signes cliniques

Un écoulement purulent était noté chez 48.88 de nos patients et une atteinte osseuse diagnostiquée chez 26.71% d'entre eux.

**Tableau 46 :** Durée moyenne de l'antibiothérapie

| <b>Durée</b>    | <b>Minimum</b> | <b>Maximum</b> | <b>Médiane</b> | <b>Moyenne</b> | <b>Ecart Type</b> |
|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------|
| Antibiothérapie | 07             | 92             | 21             | 24.56          | 12.79             |

La durée moyenne de l'antibiothérapie prescrite à l'hôpital était de 24.56±12.79 jours.

**Tableau 47 :** Répartition selon la durée de l'antibiothérapie

| <b>Durée (jours)</b> | <b>Effectif</b> | <b>Fréquence (%)</b> |
|----------------------|-----------------|----------------------|
| <15                  | 100             | 24.69                |
| 15-30                | 178             | 43.95                |
| >30                  | 127             | 31.36                |
| Total                | 405             | 100                  |

Presque la moitié des patients (48.95%) avaient reçu une antibiothérapie pour une durée entre 15 et 30 jours, environ un tiers des patients (31.36%) pour une durée supérieure à 30 jours contre 24.69% pour une durée inférieure à 15 jours.

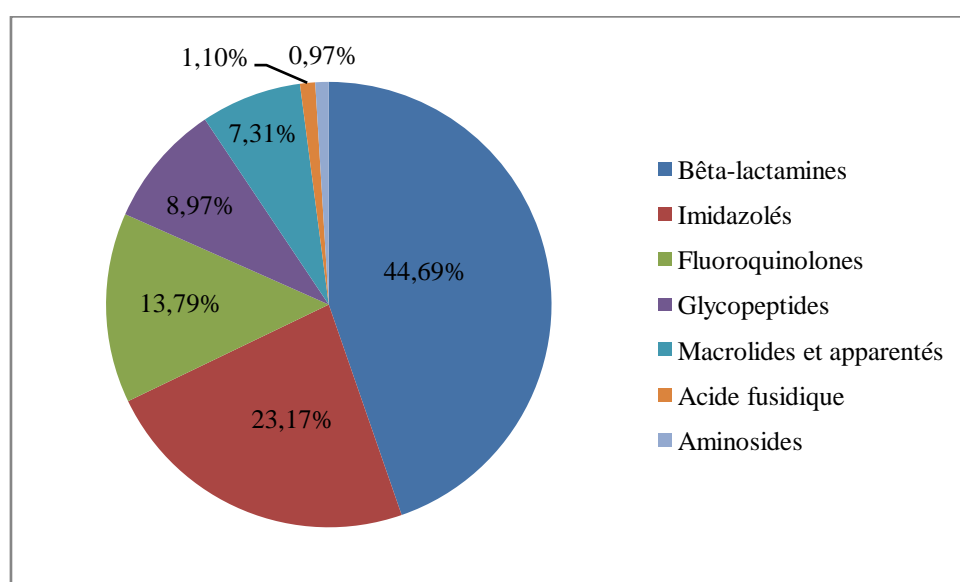
**Tableau 48:** Répartition selon le nombre d'antibiotiques prescrits en traitement empirique

| <b>Nombre d'ATB</b> | <b>Effectif</b> | <b>Fréquence (%)</b> |
|---------------------|-----------------|----------------------|
| 01                  | 171             | 42.22                |
| 02                  | 148             | 36.54                |
| 03                  | 86              | 21.24                |
| 04                  | 00              | 00                   |
| Total               | 405             | 100                  |

En antibiothérapie empirique, une monothérapie était prescrite chez 42.22% de nos patients contre 36.54% et 21.24% pour la bithérapie et la trithérapie respectivement. Aucun patient n'avait reçu de quadrithérapie d'emblée.

**Tableau 49** : Répartition par classes d'antibiotiques prescrits en traitement empirique

| Molécules                | Effectif | Fréquence |
|--------------------------|----------|-----------|
| Bêta-lactamines          | 324      | 44.69%    |
| Imidazolés               | 168      | 23.17     |
| Fluoroquinolones         | 100      | 13.79     |
| Glycopeptides            | 65       | 08.97     |
| Macrolides et apparentés | 53       | 07.31     |
| Acide fusidique          | 08       | 01.1      |
| Aminosides               | 07       | 00.97     |
| Total                    | 725      | 100       |



**Figure 35** : Répartition par classes d'antibiotiques prescrits en traitement empirique

Les  $\beta$ -lactamines étaient les antibiotiques les plus prescrits (44.69%) suivis des imidazolés (23.17%) et des fluoroquinolones (13.79%). Les glycopeptides représentaient 08.97% et les aminosides 00.97% des antibiotiques utilisés.

**Tableau 50:** Répartition selon les molécules d'antibiotiques prescrites en traitement empirique

| <b>Molécules</b>            | <b>Effectif</b> | <b>Fréquence</b> |
|-----------------------------|-----------------|------------------|
| C3G(céfotaxime+ceftizoxime) | 202             | 27.86            |
| Métronidazole               | 168             | 23.17            |
| Ciprofloxacine              | 100             | 13.79            |
| Oxacilline                  | 73              | 10.07            |
| Vancomycine                 | 65              | 08.97            |
| Pristinamycine              | 53              | 07.31            |
| Céfalexine                  | 18              | 02.48            |
| Amoxicilline-clavualnante   | 15              | 02.07            |
| Imipénème                   | 15              | 02.07            |
| Acide fusidique             | 08              | 01.10            |
| Gentamicine                 | 04              | 00.56            |
| Amikacine                   | 03              | 00.41            |
| Amoxcilline                 | 01              | 00.14            |
| Total                       | 725             | 100              |

Les (C3G) parentérales, le métronidazole (23.17%), la ciprofloxacine (13.79%) et l'oxacilline (10.07%) constituaient l'essentiel de l'antibiothérapie empirique.

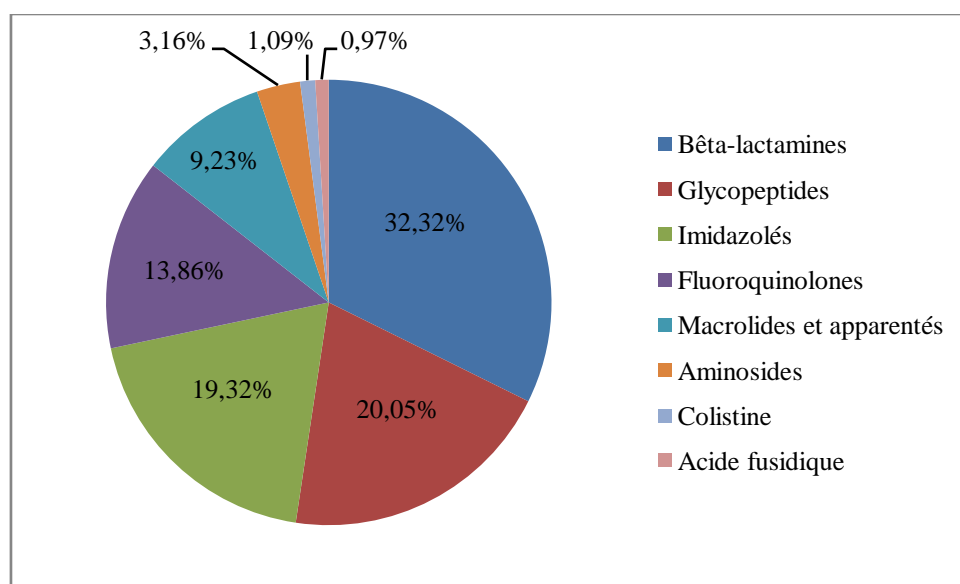
**Tableau 51 :** Répartition selon le nombre d'antibiotiques prescrits après documentation microbiologique

| <b>Nombre d'antibiotiques</b> | <b>Antibiothérapie documentée</b> | <b>Fréquence (%)</b> |
|-------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| 01                            | 142                               | 35.06                |
| 02                            | 127                               | 31.36                |
| 03                            | 117                               | 28.89                |
| 04                            | 19                                | 04.69                |
| Total                         | 405                               | 100                  |

Après documentation microbiologique, 35.06% des patients avaient reçu une monothérapie, 31.36% une bithérapie et 28.89% une trithérapie. Une quadrithérapie avait dû être utilisée dans 04.69% des cas.

**Tableau 52** : Répartition par classes d'antibiotiques prescrits après documentation microbiologique

| Classe                   | Effectif | Fréquence(%) |
|--------------------------|----------|--------------|
| Bêta-lactamines          | 266      | 32.32        |
| Glycopeptides            | 165      | 20.05        |
| Imidazolés               | 159      | 19.32        |
| Fluoroquinolones         | 114      | 13.86        |
| Macrolides et apparentés | 76       | 09.23        |
| Aminosides               | 26       | 03.16        |
| Colistine                | 09       | 01.09        |
| Acide fusidique          | 08       | 00.97        |
| Total                    | 823      | 100          |



**Figure 36** : Répartition par classes d'antibiotiques prescrits après documentation microbiologique

Les  $\beta$ -lactamines (32.32%), les glycopeptides (20.05%), les imidazolés (19.32%) et les fluoroquinolones (13.86%) étaient majoritairement prescrits après documentation microbiologique. Les macrolides comptaient moins de 10% des prescriptions (09.23 %).

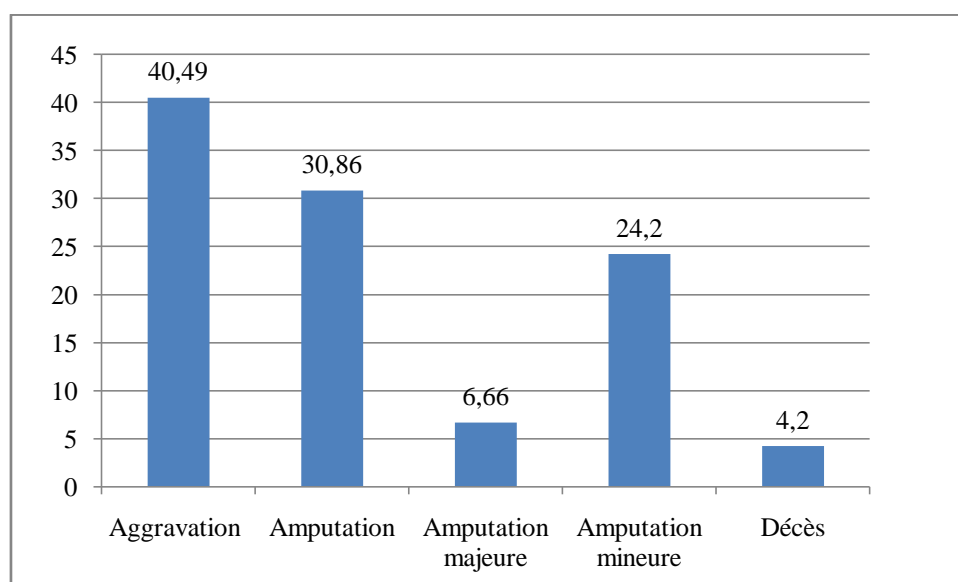
**Tableau 53** : Répartition selon les molécules d'antibiotiques prescrites après documentation microbiologique

| <b>Molécules</b>            | <b>Effectif (%)</b> | <b>Fréquence (%)</b> |
|-----------------------------|---------------------|----------------------|
| Vancomycine                 | 165                 | 20.05                |
| Métronidazole               | 159                 | 19.32                |
| Ciprofloxacine              | 114                 | 13.86                |
| Imipénème                   | 102                 | 12.39                |
| C3G(céfotaxime+ceftizoxime) | 91                  | 11.05                |
| Pristinamycine              | 76                  | 09.23                |
| Oxacilline                  | 31                  | 03.77                |
| Gentamicine                 | 25                  | 03.04                |
| Amoxicilline-clavualnante   | 18                  | 02.19                |
| Amoxcilline                 | 12                  | 01.46                |
| Céfalexine                  | 12                  | 01.46                |
| Colistine                   | 09                  | 01.09                |
| Acide fusidique             | 08                  | 00.97                |
| Amikacine                   | 01                  | 00.12                |
| Total                       | 823                 | 823                  |

La vancomycine (20.05%) et le métronidazole (19.32%) figuraient en tête des molécules prescrites après documentation microbiologiques. Les autres antibiotiques les plus utilisées étaient par ordre décroissant : la ciprofloxacine (13.86%), l'imipénème (12.39%) et les C3G (céfotaxime+ceftizoxime) (11.05%).

**Tableau 54** : Répartition selon l'évolution de l'IPD

| Caractéristique    | Effectif | Fréquence (%)  |
|--------------------|----------|----------------|
| Aggravation        | 164      | 40.49 (n=405)  |
| Amputation         | 125      | 30.86% (n=405) |
| Amputation majeure | 27       | 06.66 (n=405)  |
| Amputation mineure | 98       | 24.20 (n=405)  |
| Décès              | 17       | 04.20% (n=405) |



**Figure 37** : Répartition selon l'évolution de l'IPD

L'aggravation (évolution vers une infection plus profonde et extension, atteinte ostéo-articulaire, pied de Charcot) de la lésion concernait 40.49% des cas.

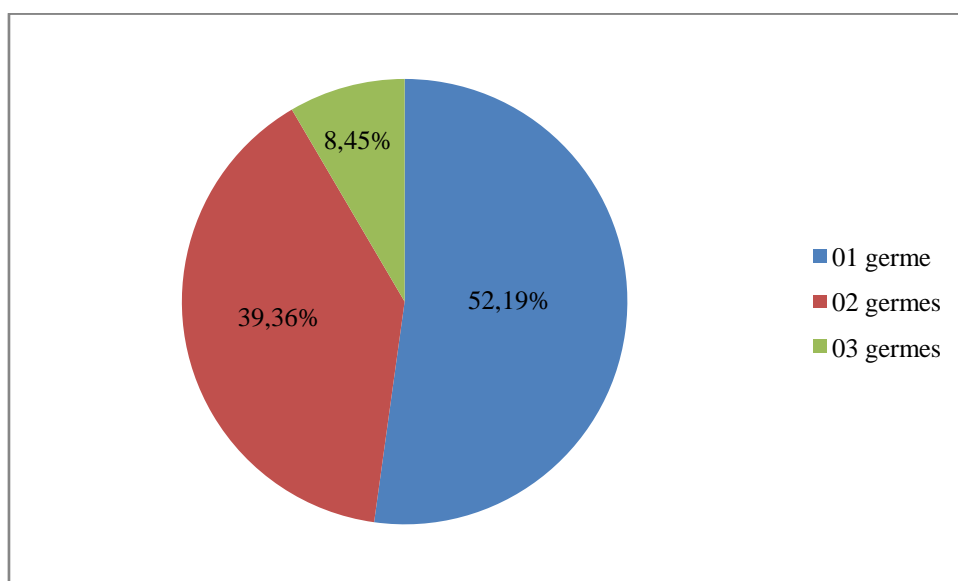
30.86% de nos patients avaient subi une amputation ; les amputations mineures représentant 78.4% des cas contre 21.6% pour les amputations majeures.

Une ostéite compliquait 26.71% des cas et le taux de mortalité était de 04.20%.

#### 1.4. Profil bactériologique :

**Tableau 55** : Répartition selon le nombre de germes isolés

| Nombre de germes | Effectif | Fréquence (%) |
|------------------|----------|---------------|
| 01 germe         | 179      | 52.19         |
| 02 germes        | 135      | 39.36         |
| 03 germes        | 29       | 08.45         |
| Total            | 343      | 100           |

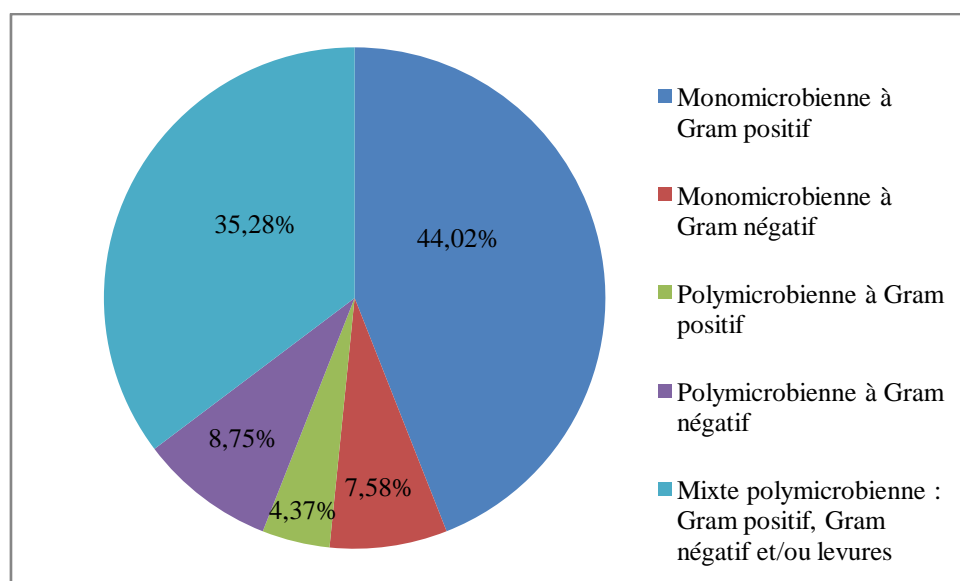


**Figure 38** : Répartition selon le nombre de germes isolés

52.19% des IPD étaient monomicrobiennes. Les cultures positives à 02 germes représentaient 39.36% des cas et seuls 08.45% des IPD renfermaient 03 germes.

**Tableau 56** : Répartition selon la nature des bactéries isolées

| Nature bactérie  | Effectif | Fréquence (%) |
|--|----------|---------------|
| Monomicrobienne à Gram positif                                   | 151      | 44.02         |
| Monomicrobienne à Gram négatif                                   | 26       | 07.58         |
| Polymicrobienne à Gram positif                                   | 15       | 04.37         |
| Polymicrobienne à Gram négatif                                   | 30       | 08.75         |
| Mixte polymicrobienne : Gram positif, Gram négatif et/ou levures | 121      | 35.28         |
| Total  | 343      | 100           |

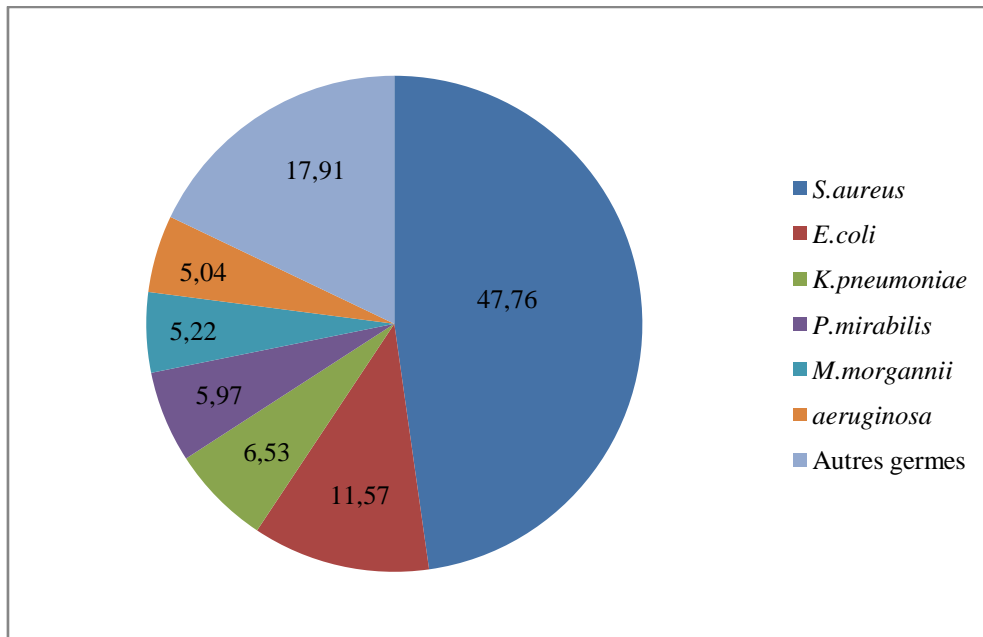


**Figure 39** : Répartition selon la nature des bactéries isolées

Selon la nature des bactéries isolées, les cultures positives étaient majoritairement monomicrobiennes à Gram positif (44.02%) ou polymicrobiennes mixtes composées de Gram positif, Gram négatif et/ou levure (35.28%).

**Tableau 57** : Répartition des germes isolés des IPD (n=536)

| <b>Germes isolés</b>                           | <b>Effectif</b> | <b>Fréquence (%)</b> |
|--|-----------------|----------------------|
| <b>Cocci à Gram positif</b>                    |                 |                      |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                   | 256             | 47.76                |
| <i>S. agalactiae</i>                           | 14              | 02.61                |
| <i>S. pyogenes</i>                             | 09              | 01.68                |
| <i>E.faecalis</i>                              | 14              | 02.61                |
| <i>E.faecium</i>                               | 07              | 01.31                |
| <b>Bacilles à Gram négatif</b>                 |                 |                      |
| <b>Entérobactérales</b>                        |                 |                      |
| <i>Escherichia coli</i>                        | 62              | 11.57                |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                   | 35              | 06.53                |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>                      | 03              | 0.56                 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>                  | 02              | 0.38                 |
| <i>Enterobacter cloacae</i>                    | 05              | 0.93                 |
| <i>Citrobacter koseri</i>                      | 01              | 0.19                 |
| <i>Citrobacter freundii</i>                    | 03              | 0.55                 |
| <i>Serratia marcescens</i>                     | 08              | 01.49                |
| <i>Morganella morgannii</i>                    | 28              | 05.22                |
| <i>Proteus mirabilis</i>                       | 32              | 05.97                |
| <i>Proteus vulgaris</i>                        | 08              | 01.49                |
| <i>Providencia stuartii</i>                    | 02              | 00.38                |
| <b>Bacilles à Gram négatif non fermentants</b> |                 |                      |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                  | 27              | 05.04                |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>                 | 14              | 02.61                |
| <b><i>Candida spp</i></b>                      | <b>06</b>       | <b>01.12</b>         |
| Total  | 536             | 536                  |



**Figure 40** : Répartition des principaux germes isolés des IPD (n=536)

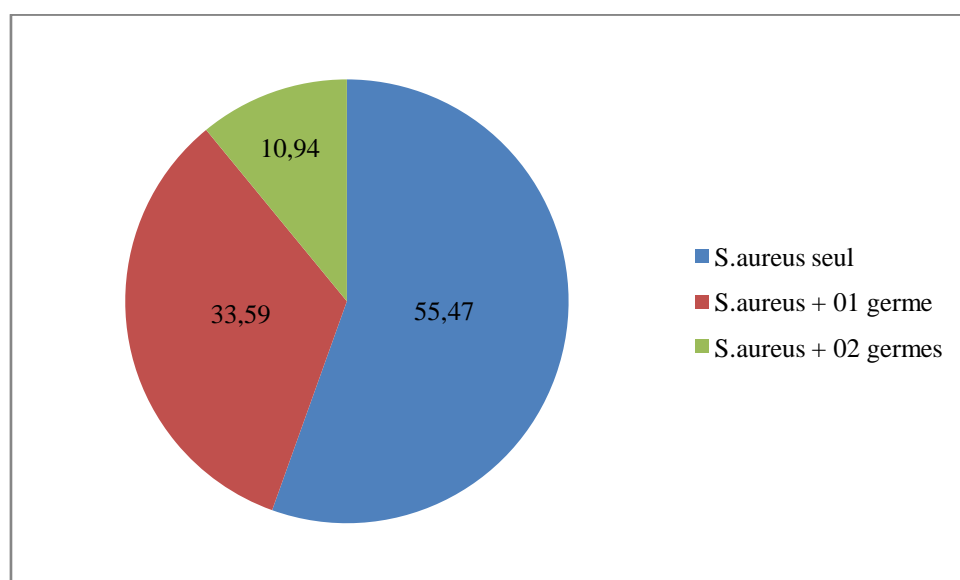
Durant la période d'étude, 536 germes avaient été isolés à partir de suppurations de pied chez 343 patients : 530 bactéries et 06 levures soit un ratio de 1.56 germes par patient.

Les cocci à Gram positif (CGP) représentaient 55.97% (300) des isolats contre 42.91(230) pour les bacilles à Gram négatif (BGN) (230) et enfin 01.12% pour les levures(06).

Les 05 espèces prédominantes étaient, par ordre décroissant, *S.aureus* (47.76%), *E.coli* (11.57%), *K. pneumoniae* (06.53%), *P. mirabilis* (05.97%), *M.morgannii* (05.22%), *P.aeruginosa* (05.04%).

**Tableau 58** : Répartition selon le nombre de germes isolés chez les patients avec IPD à *S.aureus*

| Nombre de germes            | Effectif | Fréquence (%) |
|-----------------------------|----------|---------------|
| <i>S.aureus</i> seul        | 142      | 55.47         |
| <i>S.aureus</i> + 01 germe  | 86       | 33.59         |
| <i>S.aureus</i> + 02 germes | 28       | 10.94         |
| Total                       | 256      | 100           |



**Figure 41** : Répartition selon le nombre de germes isolés chez les patients avec IPD à *S.aureus*

Dans les IPD à *S.aureus* , l'atteinte monomicrobienne concernait 55.47% des cas. *S.aureus* était associé à un germe et à deux germes dans 33.59% et 10.94 % des cas respectivement.

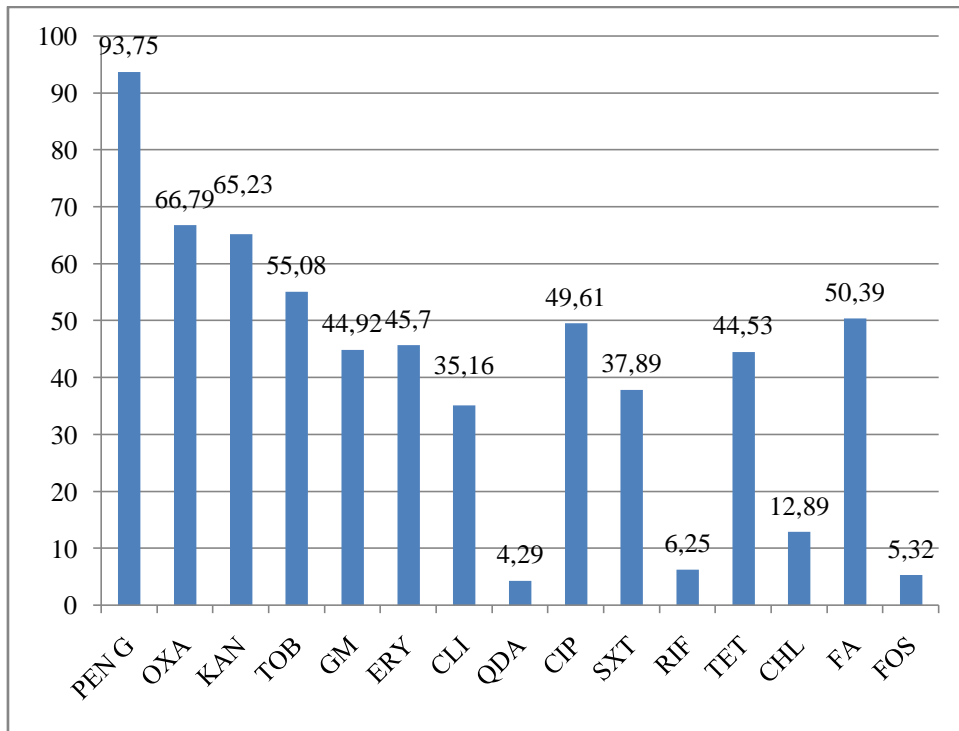
## 1.5. Résistance bactérienne aux antibiotiques :

### 1.5.1 Résistance aux antibiotiques des souches cliniques :

**Tableau 59** : Taux de résistance des souches cliniques de *S.aureus* aux antibiotiques (n=256)

| Antibiotique | Effectif | Taux (%)     |
|--------------|----------|--------------|
| PEN G        | 240      | 93.75        |
| OXA          | 171      | 66.79        |
| KAN          | 167      | 65.23        |
| TOB          | 141      | 55.08        |
| GM           | 115      | 44.92        |
| ERY          | 117      | 45.7         |
| CLI          | 90       | 35.16        |
| QDA          | 11       | 04.29        |
| CIP          | 127      | 49.61        |
| SXT          | 97       | 37.89        |
| RIF          | 16       | 06.25        |
| TET          | 114      | 44.53        |
| CHL          | 33       | 12.89        |
| FA *         | 129      | 50.39        |
| FOS          | 05       | 05.32 (n=94) |
| MUP          | 00       | 00 (n=94)    |
| LZD          | 00       | 00 (n=94)    |
| DAP          | 00       | 00(n=94)     |
| VAN          | 00       | 00           |

\* : Interprétation selon le CA-SFM 2023 [375]

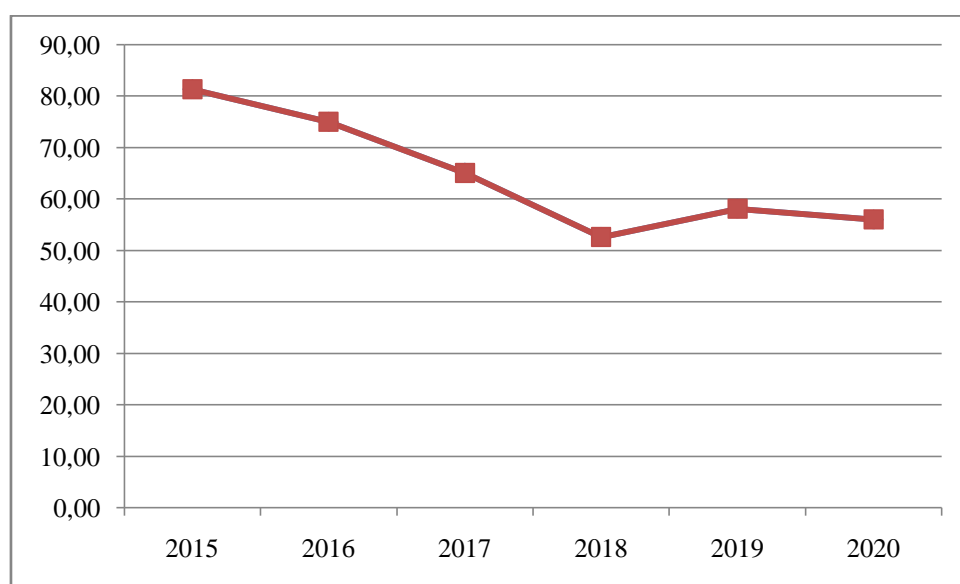


**Figure 42 :** Taux de résistance des souches cliniques de *S.aureus* aux antibiotiques

Le taux de résistance à la méticilline était le plus important (66.79%) derrière celui de la pénicilline G (93.75%). Les aminosides, les fluoroquinolones, les macrolides, les cyclines et le cotrimoxazole étaient par ordre décroissant les molécules les plus affectées par la résistance acquise. Aucune souche résistante ou de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides (VISA ou VRSA) n'avait été signalée. De même, toutes les souches isolées étaient sensibles à la mupirocine, au linézolide, et à la daptomycine.

**Tableau 60** : Evolution annuelle du taux de résistance à la méticilline des souches cliniques de *S.aureus*

| Année | Effectif SARM | Effectif <i>S.aureus</i> | Taux de SARM (%) |
|-------|---------------|--------------------------|------------------|
| 2015  | 48            | 59                       | 81.35            |
| 2016  | 36            | 48                       | 75               |
| 2017  | 28            | 43                       | 65.12            |
| 2018  | 20            | 38                       | 52.63            |
| 2019  | 25            | 43                       | 58.14            |
| 2020  | 14            | 25                       | 56               |



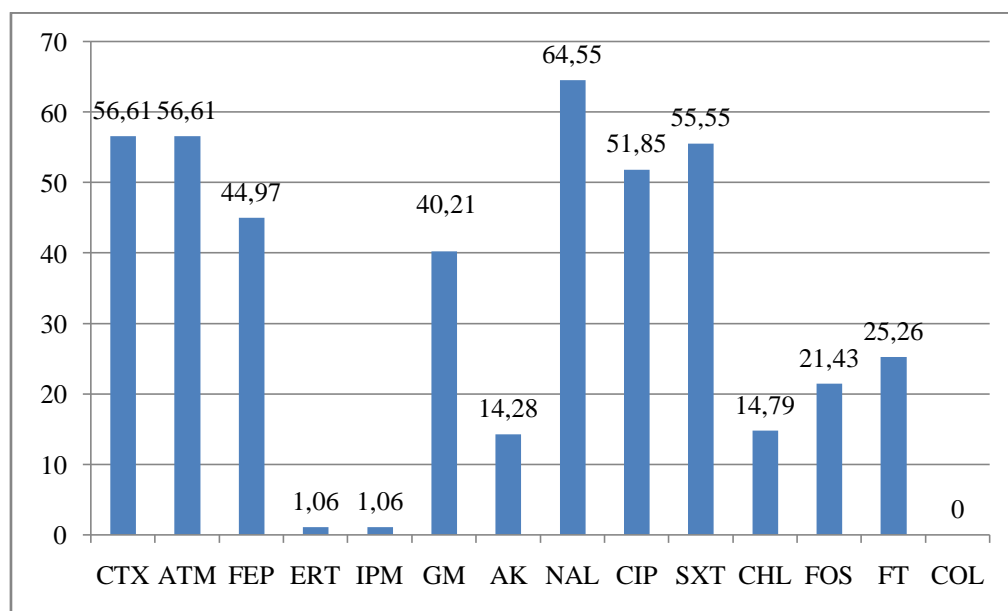
**Figure 43** : Evolution annuelle du taux de résistance à la méticilline des souches cliniques de *S.aureus*

La proportion des SARM avait nettement diminué depuis 2015. Elle était passée de 81.35% en 2015 ; à moins de 60% pour la période 2018-2020.

**Tableau 61** : Taux de résistance des *Entérobactérales* aux antibiotiques (n=189)

| Antibiotique | Effectif | Taux (%) |
|--------------|----------|----------|
| CTX          | 107      | 56.61    |
| ATM          | 107      | 56.61    |
| FEP          | 85       | 44.97    |
| ERT          | 02       | 01.06    |
| IPM          | 02       | 01.06    |
| GM           | 76       | 40.21    |
| AK           | 27       | 14.28    |
| NAL          | 122      | 64.55    |
| CIP          | 98       | 51.85    |
| SXT          | 105      | 55.55    |
| CHL          | 21       | 14.79    |
| FOS          | 30       | 21.43    |
| FT           | 24       | 25.26    |
| COL*         | 00*      | 00       |

\* : Les souches avec résistance naturelle à la colistine ont été exclues.

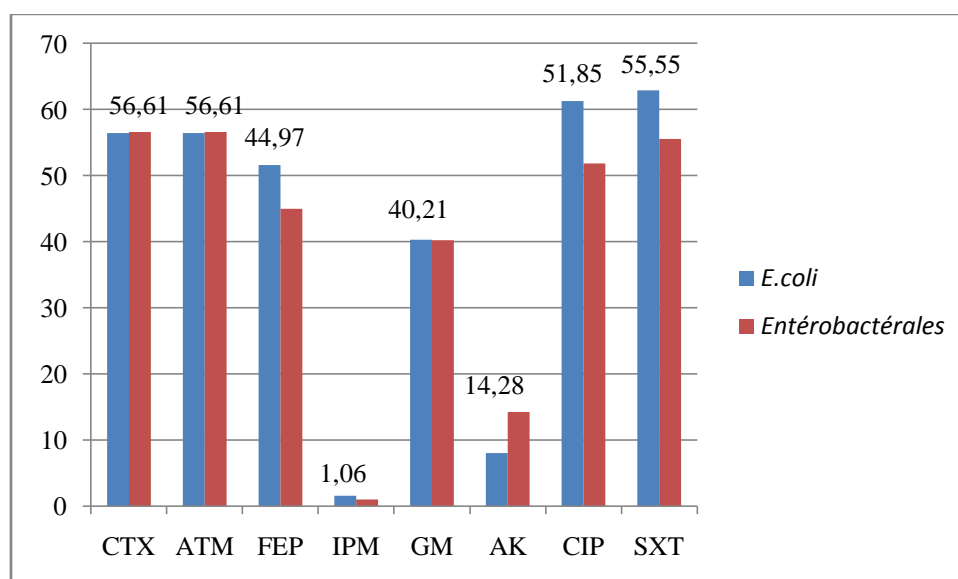


**Figure 44** : Taux de résistance des *Entérobactérales* aux antibiotiques

Le taux de résistance des *Entérobactérales* aux C3G (56.61%) était le plus important parmi les antibiotiques prescrits suivi par celui du cotrimoxazole (55.55%) et de la ciprofloxacine (51.85%). Affichant un faible taux de résistance de 01.06%, les carbapénèmes retenaient une excellente activité sur nos souches.

**Tableau 62 :** Taux de résistance des souches d'*E.coli* aux antibiotiques (n=62)

| Antibiotique | Effectif | Taux (%)     |
|--------------|----------|--------------|
| AMP          | 51       | 82.26        |
| CZ           | 43       | 69.35        |
| AMC          | 24       | 38.71        |
| FOX          | 03       | 04.84        |
| ATM          | 35       | 56.45        |
| CTX          | 35       | 56.45        |
| FEP          | 32       | 51.61        |
| ERT          | 01       | 01.61        |
| IPM          | 01       | 01.61        |
| GM           | 25       | 40.32        |
| AK           | 05       | 08.06        |
| NAL          | 45       | 72.58        |
| CIP          | 38       | 61.29        |
| SXT          | 39       | 62.90        |
| CHL          | 09       | 14.52        |
| FOS          | 06       | 13.04 (n=46) |
| COL          | 00       | 00           |

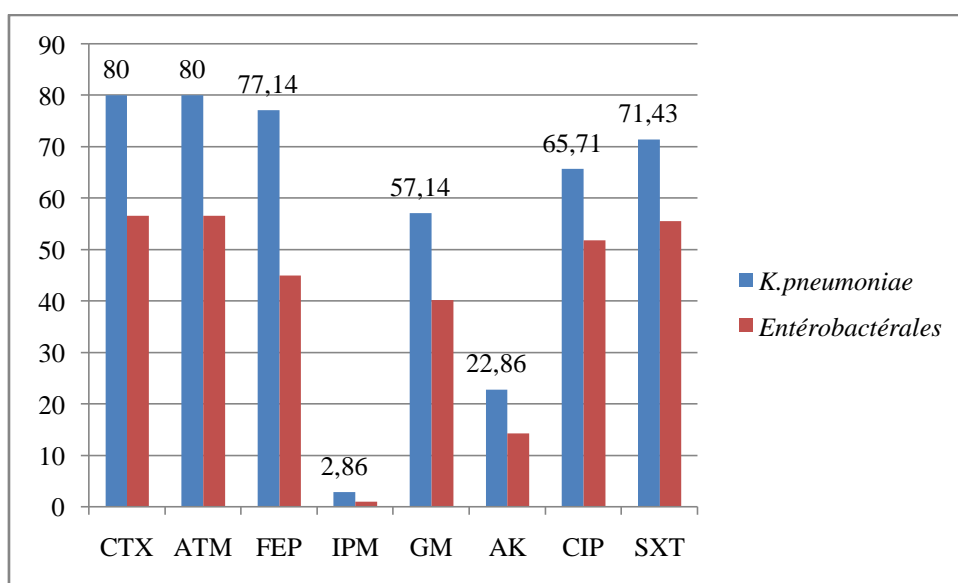


**Figure 45 :** Taux de résistance des souches d'*E.coli* aux principaux antibiotiques

La résistance aux C3G (56.45%) était équivalente à celle décrite pour les *Entérobactérales*. En revanche elle était plus importante pour le cotrimoxazole (62.90 %) et la ciprofloxacine (61.29%).

**Tableau 63 :** Taux de résistance des souches de *K.pneumoniae* aux antibiotiques (n=35)

| Antibiotique | Effectif | Taux (%)     |
|--------------|----------|--------------|
| CZ           | 29       | 82.86        |
| AMC          | 16       | 45.71        |
| FOX          | 01       | 02.86        |
| ATM          | 28       | 80           |
| CTX          | 28       | 80           |
| FEP          | 27       | 77.14        |
| ERT          | 01       | 02.86        |
| IPM          | 01       | 02.86        |
| GM           | 20       | 57.14        |
| AK           | 08       | 22.86        |
| NAL          | 25       | 71.43        |
| CIP          | 23       | 65.71        |
| SXT          | 25       | 71.43        |
| CHL          | 07       | 22.58 (n=31) |
| FOS          | 07       | 26.92 (n=26) |
| COL          | 00       | 00           |

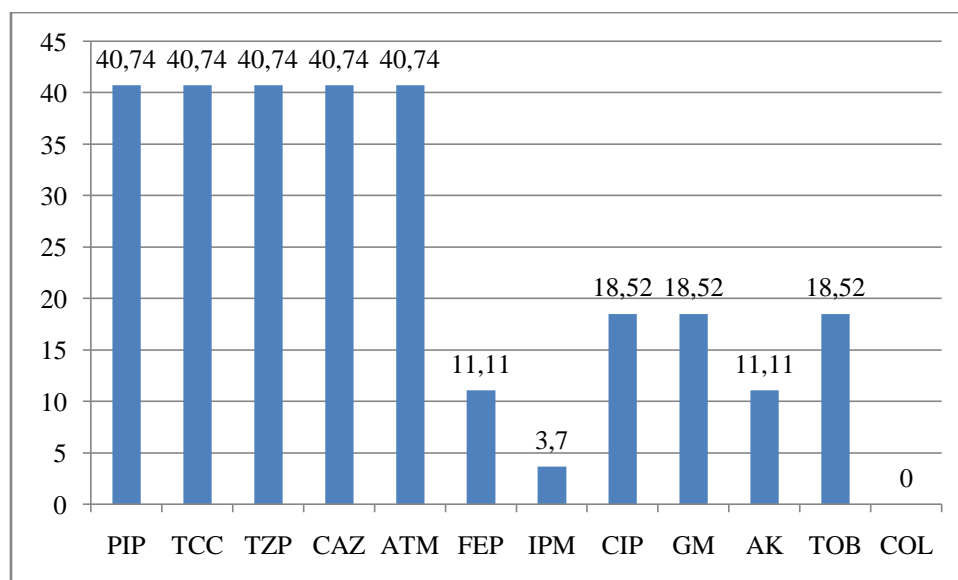


**Figure 46 :** Taux de résistance des souches de *K.pneumoniae* aux principaux antibiotiques

La résistance aux C3G était nettement plus importante chez *K.pneumoniae* comparée à *E.coli* et à l'ensemble des *Entérobactérales*. Cette tendance était similaire pour la gentamicine, les fluoroquinolones et le cotrimoxazole.

**Tableau 64 :** Taux de résistance aux antibiotiques des souches de *P. aeruginosa* (n=27)

| Antibiotique | Effectif | Taux (%) |
|--------------|----------|----------|
| PIP          | 11       | 40.74    |
| TCC          | 11       | 40.74    |
| TZP          | 11       | 40.74    |
| ATM          | 11       | 40.74    |
| CAZ          | 11       | 40.74    |
| FEP          | 03       | 11.11    |
| IPM          | 01       | 03.70    |
| CIP          | 05       | 18.52    |
| GM           | 05       | 18.52    |
| AK           | 03       | 11.11    |
| TOB          | 05       | 18.52    |
| COL          | 00       | 00       |



**Figure 47 :** Taux de résistance aux antibiotiques des souches de *P. aeruginosa*

Avec un taux de résistance de 03.70%, l'imipénème retenait une excellente activité sur nos souches de *P.aeruginosa* contrairement aux C3G dont l'efficacité était grandement affectée (40.74% d'antibiorésistance). Aucune souche résistante à la colistine n'avait été isolée.

**Tableau 65** : Répartition des BMR et BHRe parmi les souches cliniques (n=530):

| Bactéries               | BMR      |              | BHRe     |               |
|-------------------------|----------|--------------|----------|---------------|
|                         | Effectif | Fréquence(%) | Effectif | Fréquence (%) |
| <i>Entérobactérales</i> | 121      | 22.83        | 02       | 0.27          |
| <i>P.aeruginosa</i>     | 05       | 0.94         | 00       | 00            |
| <i>A.baumannii</i>      | 03       | 0.57         | 08       | 01.51         |
| <i>S.aureus</i>         | 171      | 32.26        | -        | -             |
| Total                   | 300      | 56.60        | 10       | 01.88         |

**Tableau 66** : Répartition des BMR et BHRe chez les *Entérobactérales* (n=189) :

| Phénotype de résistance | Effectif | Fréquence (%) |
|-------------------------|----------|---------------|
| C3GR                    | 107      | 56.61         |
| BLSE                    | 82       | 43.39         |
| CHN                     | 25       | 13.22         |
| ERC                     | 02       | 01.06         |
| Autres que C3GR         | 14       | 07.41         |
| BMR                     | 121      | 64.02         |
| BHRe                    | 02       | 01.06         |

**Tableau 67** : Répartition des BMR chez *P.aeruginosa* (n=27)

| Phénotype de résistance | Effectif | Fréquence(%) |
|-------------------------|----------|--------------|
| CAZR                    | 11       | 40.74        |
| BLSE                    | 00       | 00           |
| CHN                     | 11       | 40.74        |
| PARC                    | 01       | 03.70        |
| BMR                     | 05       | 18.52        |

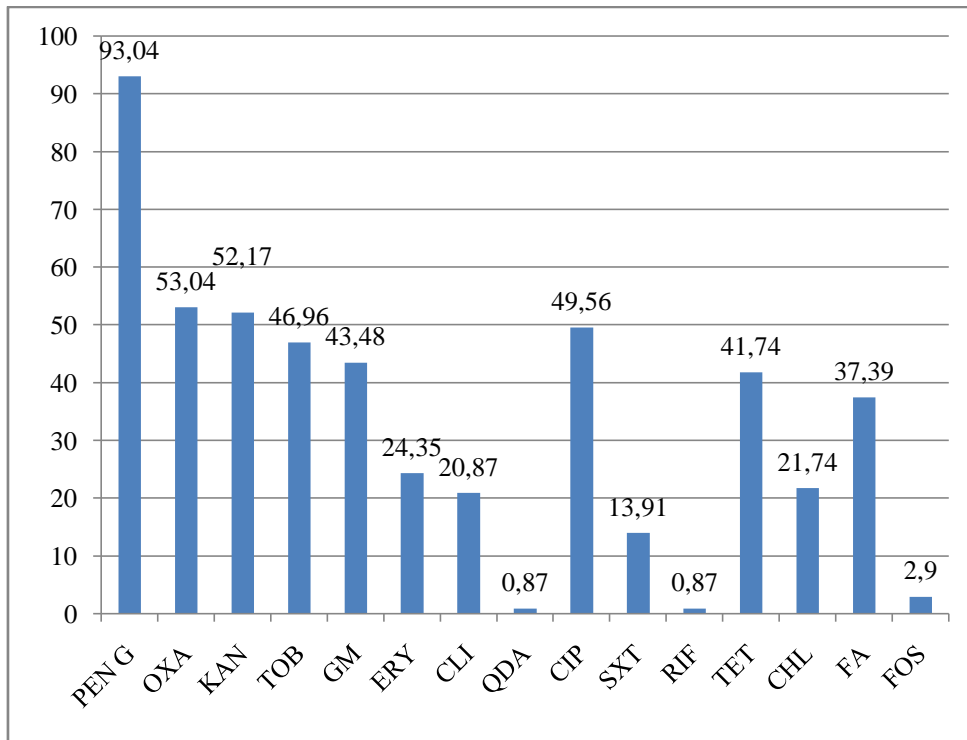
Plus de la moitié de nos souches étaient des BMR (56.60%). La fréquence des BHRe demeurait faible n'atteignant pas 2%.

La fréquence des BMR parmi nos *Entérobactérales* était très élevée 64.02% contrairement à *P.aeruginosa* (18.52%). Les souches productrices de BLSE prédominaient (43.39%) chez les *Entérobactérales*.

### 1.5.2. Résistance aux antibiotiques des souches de portage :

**Tableau 68** : Taux de résistance aux antibiotiques des souches nasales de *S.aureus* (n=115)

| <b>Antibiotique</b> | <b>Effectif</b> | <b>Taux (%)</b> |
|---------------------|-----------------|-----------------|
| PEN G               | 107             | 93.04           |
| OXA                 | 61              | 53.04           |
| KAN                 | 60              | 52.17           |
| TOB                 | 54              | 46.96           |
| GM                  | 50              | 43.48           |
| ERY                 | 28              | 24.35           |
| CLI                 | 24              | 20.87           |
| QDA                 | 01              | 0.87            |
| CIP                 | 57              | 49.56           |
| SXT                 | 16              | 13.91           |
| RIF                 | 01              | 0.87            |
| TET                 | 48              | 41.74           |
| CHL                 | 25              | 21.74           |
| FA                  | 43              | 37.39           |
| FOS                 | 02              | 02.90 (n=69)    |
| MUP                 | 00              | 00 (n=69)       |
| LZD                 | 00              | 00 (n=69)       |
| DAP                 | 00              | 00 (n=69)       |
| VAN                 | 00              | 00 (n=69)       |



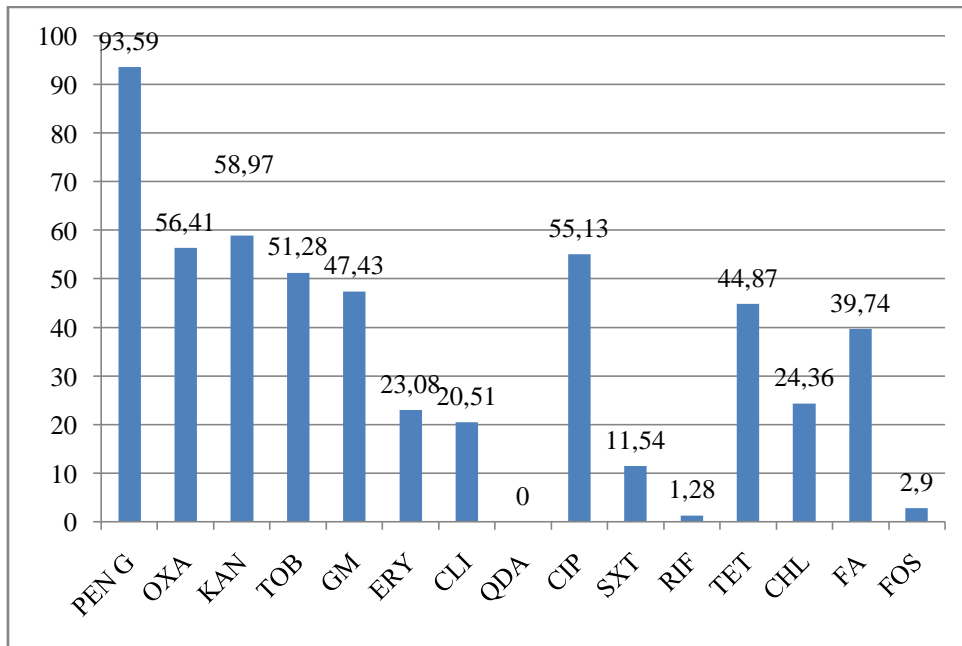
**Figure 48 :** Taux de résistance aux antibiotiques des souches nasales de *S.aureus*

Même si la méticillino-résistance était moins marquée chez les souches nasales (53.04%) par rapport aux souches cliniques (66.79%), la forte résistance à d'autres classes d'antibiotiques et notamment aux aminosides (> 40%), aux fluoroquinolones (49.56%) aux cyclines (41.74%) et à l'acide fusidique (37.39%) constituait également un trait caractéristique de nos isolats issus du nez. Aucune souche de VISA, hétéro-VISA ou VRSA n'avait été isolée.

**Tableau 69:** Taux de résistance aux antibiotiques des souches nasales de *S.aureus* avec le même antibiotype que les souches cliniques (n=78)

Parmi les 115 souches nasales obtenues de *S.aureus*, 78 étaient isolées chez des patients avec IPD à *S.aureus* et affichaient le même profil de sensibilité aux antibiotiques que les souches clinique chez le même patient. Les taux de résistance aux antibiotiques de ces 78 souches étaient les suivants :

| <b>Antibiotique</b> | <b>Effectif</b> | <b>Taux (%)</b> |
|---------------------|-----------------|-----------------|
| PEN G               | 73              | 93.59           |
| OXA                 | 44              | 56.41           |
| KAN                 | 46              | 58.97           |
| TOB                 | 40              | 51.28           |
| GM                  | 37              | 47.43           |
| ERY                 | 18              | 23.08           |
| CLI                 | 16              | 20.51           |
| QDA                 | 00              | 00              |
| CIP                 | 43              | 55.13           |
| SXT                 | 09              | 11.54           |
| RIF                 | 01              | 01.28           |
| TET                 | 35              | 44.87           |
| CHL                 | 19              | 24.36           |
| FA                  | 31              | 39.74           |
| FOS                 | 02              | 02.90 (n=69)    |
| MUP                 | 00              | 00 (n=69)       |
| LZD                 | 00              | 00 (n=69)       |
| DAP                 | 00              | 00 (n=69)       |
| VAN                 | 00              | 00 (n=69)       |



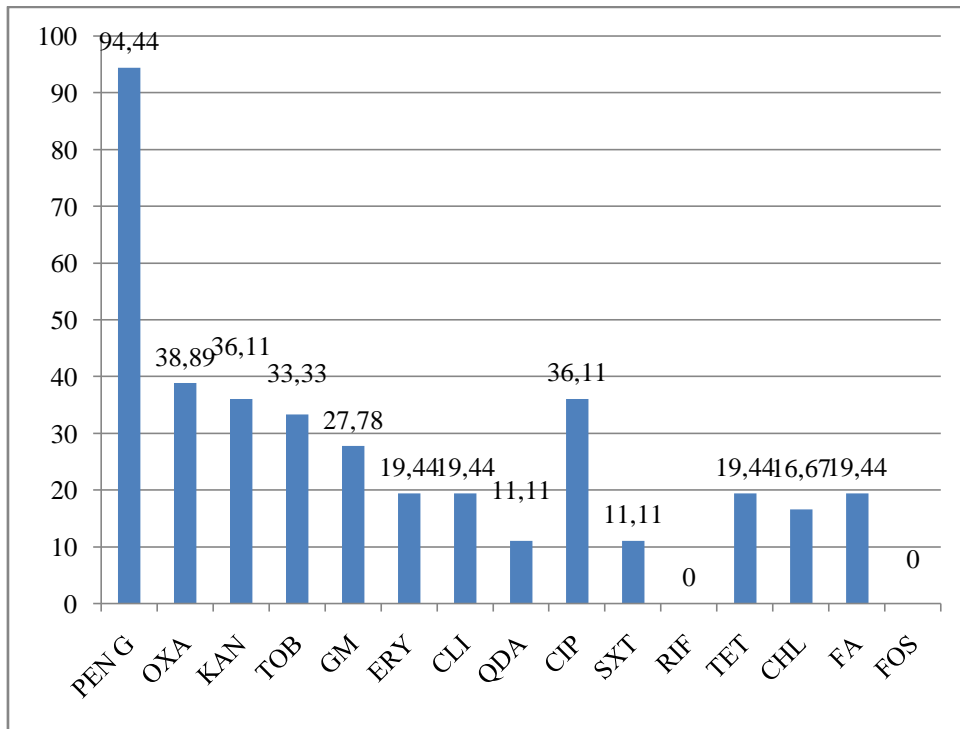
**Figure 49 :** Taux de résistance aux antibiotiques des souches nasales de *S.aureus* avec le même antibiotype que les souches cliniques

Les taux de résistance aux antibiotiques suivants étaient inférieurs à ceux observés avec les souches cliniques : l'oxacilline, l'érythromycine, la clindamycine, le cotrimoxazole et l'acide fusidique. La résistance aux fluoroquinolones y était en revanche plus importante.

La mupirocine retenait une activité intacte sur nos isolats. Aucune souche résistante ou de sensibilité diminuée à la vancomycine n'avait été détectée.

**Tableau 70** : Taux de résistance aux antibiotiques des souches digestives de *S.aureus* (n=36) :

| <b>Antibiotique</b> | <b>Effectif</b> | <b>Taux (%)</b> |
|---------------------|-----------------|-----------------|
| PEN G               | 34              | 94.44           |
| OXA                 | 14              | 38.89           |
| KAN                 | 13              | 36.11           |
| TOB                 | 12              | 33.33           |
| GM                  | 10              | 27.78           |
| ERY                 | 07              | 19.44           |
| CLI                 | 07              | 19.44           |
| QDA                 | 04              | 11.11           |
| CIP                 | 13              | 36.11           |
| SXT                 | 04              | 11.11           |
| RIF                 | 00              | 00              |
| TET                 | 07              | 19.44           |
| CHL                 | 06              | 16.67           |
| FA                  | 07              | 19.44           |
| FOS                 | 00              | 00 (n=27)       |
| MUP                 | 00              | 00 (n=27)       |
| LZD                 | 00              | 00(n=27)        |
| DAP                 | 00              | 00(n=27)        |
| VAN                 | 00              | 00(n=27)        |



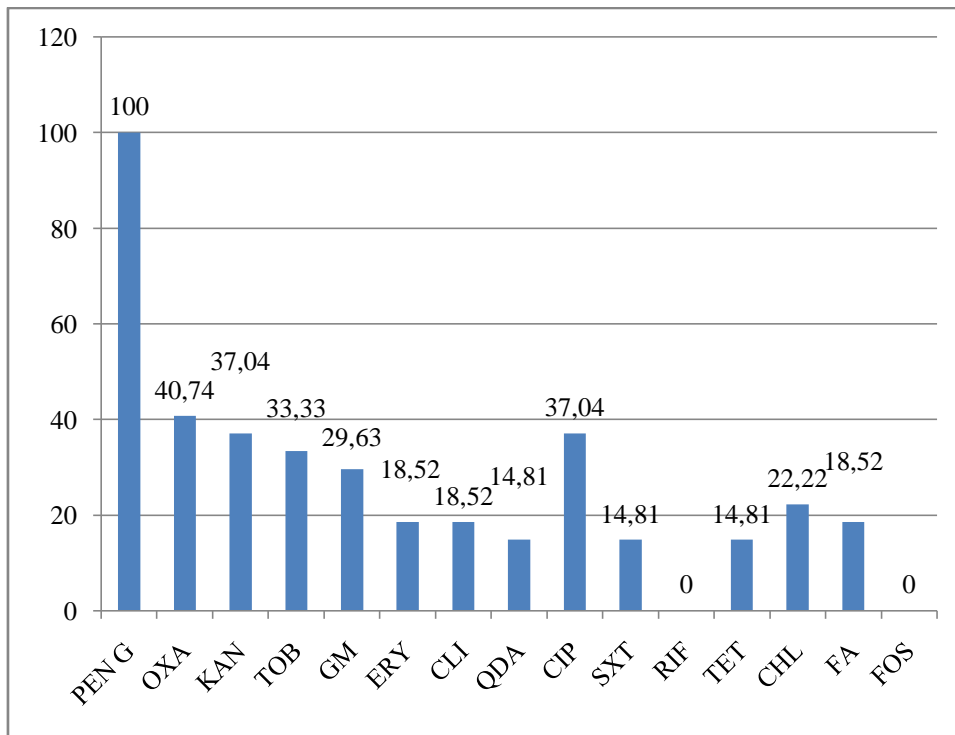
**Figure 50 :** Taux de résistance aux antibiotiques des souches digestives de *S.aureus* (n=36)

Le taux de SARM parmi les souches digestives (38.89%) était largement inférieur à celui observé chez les souches cliniques et nasales. Il en était de même avec les autres classes d'antibiotiques.

**Tableau 71** : Taux de résistance aux antibiotiques des souches digestives de *S.aureus* avec le même antibiotype que les souches cliniques (n=27)

Parmi les 36 souches digestives obtenues de *S.aureus*, 27 étaient isolées chez des patients avec IPD à *S.aureus* et affichaient le même profil de sensibilité aux antibiotiques que les souches clinique chez le même patient. Les taux de résistance aux antibiotiques de ces 27 souches étaient les suivants :

| <b>Antibiotique</b> | <b>Effectif</b> | <b>Taux (%)</b> |
|---------------------|-----------------|-----------------|
| PEN G               | 27              | 100             |
| OXA                 | 11              | 40.74           |
| KAN                 | 10              | 37.04           |
| TOB                 | 09              | 33.33           |
| GM                  | 08              | 29.63           |
| ERY                 | 05              | 18.52           |
| CLI                 | 05              | 18.52           |
| QDA                 | 04              | 14.81           |
| CIP                 | 10              | 37.04           |
| SXT                 | 04              | 14.81           |
| RIF                 | 00              | 00              |
| TET                 | 04              | 14.81           |
| CHL                 | 06              | 22.22           |
| FA                  | 05              | 18.52           |
| FOS                 | 00              | 00              |
| MUP                 | 00              | 00              |
| LZD                 | 00              | 00              |
| DAP                 | 00              | 00              |
| VAN                 | 00              | 00              |



**Figure 51 :** Taux de résistance aux antibiotiques des souches digestives de *S.aureus* avec le même antibiotype que les souches cliniques

Ces souches étaient également plus sensibles aux antibiotiques que les souches nasales et cliniques. L'oxacilline, l'amikacine et la ciprofloxacine étaient les antibiotiques les moins actifs.

**Tableau 72 :** Taux de résistance des souches de *S.aureus* du double portage nasal-digestif aux antibiotiques (n=09)

| <b>Antibiotique</b> | <b>Effectif</b> |
|---------------------|-----------------|
| PEN G               | 09/09           |
| OXA                 | 03/09           |
| KAN                 | 03/09           |
| TOB                 | 03/09           |
| GM                  | 03/09           |
| ERY                 | 02/09           |
| CLI                 | 02/09           |
| QDA                 | 00/09           |
| CIP                 | 03/09           |
| SXT                 | 00/09           |
| RIF                 | 00/09           |
| TET                 | 03/09           |
| CHL                 | 03/09           |
| FA                  | 03/09           |
| FOS                 | 00/09           |
| MUP                 | 00/09           |
| LZD                 | 00/09           |
| DAP                 | 00/09           |
| VAN                 | 00/09           |

Les souches issues du double portage nasal-digestif étaient les plus sensibles aux antibiotiques parmi toutes les souches isolées (clinique et de portage). La résistance aux antibiotiques concernait au maximum un tiers de ces isolats toutes molécules confondues.

### 1.5.3. Phénotypes de résistance aux antibiotiques des souches de *S.aureus* :

**Tableau 73** : Principaux phénotypes de résistance aux antibiotiques des souches cliniques de *S.aureus*

| Phénotype de résistance        | Effectif |
|--------------------------------|----------|
| Sensible                       | 16       |
| P                              | 59       |
| P-K                            | 05       |
| P-KTG-MLSB-SXT-FQ              | 02       |
| MRSA                           | 03       |
| MRSA-K                         | 02       |
| MRSA-SXT                       | 02       |
| MRSA-FQ                        | 03       |
| MRSA-KT-TE-FQ                  | 02       |
| MRSA-KT-MLSB-TE-SXT-FQ-FA      | 02       |
| MRSA-KT-TE                     | 02       |
| MRSA-KT-E TE-SXT-FA            | 02       |
| MRSA-KTG-MLSB                  | 03       |
| MRSA-KTG-FQ                    | 02       |
| MRSA-KTG-MLSB-TE-SXT-FA        | 02       |
| MRSA-KTG-MLSB-TE-SXT-FQ-FA     | 24       |
| MRSA-KTG-MLSB-TE-FQ-FA         | 04       |
| MRSA-KTG-MLSB-TE-SXT-FQ-FA-FOS | 02       |
| MRSA-KTG-MLSB-TE-SXT-FQ-RIF-FA | 03       |
| MRSA-KTG-MLSB-TE-CHL-FQ-FA     | 07       |
| MRSA-KTG-MLSB-SXT-FQ-FA        | 05       |
| MRSA-KTG-MLSB-PT-CHL-SXT-FQ    | 02       |
| MRSA-KTG-TE-FQ                 | 09       |
| MRSA-KTG-TE-FQ-FA              | 02       |
| MRSA-KTG-TE-CHL-FQ-FA          | 07       |
| MRSA-KTG-TE-SXT-FQ-FA          | 03       |

Les phénotypes de résistance aux antibiotiques des souches cliniques de *S.aureus* se distinguaient par leur grande hétérogénéité. Les phénotypes suivants étaient les plus fréquents : P, MRSA-KTG-MLSB-TE-SXT-FQ-FA, MRSA-KTG-TE-FQ.

**Tableau 74** : Phénotype de résistance aux antibiotiques des souches nasales de *S.aureus* avec le même antibiotype que les souches cliniques (n=78)

| <b>Phénotype de résistance</b> | <b>Effectif</b> |
|--------------------------------|-----------------|
| Sensible                       | 05              |
| P                              | 21              |
| P-K                            | 04              |
| P-FA                           | 03              |
| MRSA-K                         | 01              |
| MRSA-FQ                        | 04              |
| MRSA-SXT                       | 01              |
| FQ-FA                          | 01              |
| MRSA-K-FQ-E                    | 01              |
| MRSA-KT-FQ-FA                  | 02              |
| MRSA-KT-FQ-TE                  | 02              |
| MRSA-KTG-TE                    | 02              |
| MRSA-KTG-FQ-TE                 | 10              |
| MRSA-KTG-FQ-FA                 | 02              |
| MRSA-KTG-FQ-TE-FA              | 03              |
| MRSA-KTG-FQ- MLSb-TE           | 02              |
| MRSA-KTG-FQ- MLSb-TE-FA        | 02              |
| MRSA-KTG-FQ-MLSb-SXT-FOS       | 01              |
| MRSA-KTG- MLSb-TE-SXT-FA       | 01              |
| MRSA-KTG-FQ-MLSb-TE-SXT-FA     | 02              |
| MRSA-KTG-FQ- MLSb-TE- -FA-CHL  | 08              |
| Total                          | 78              |

Les phénotypes P,MRSA-KTG-FQ-TE et MRSA-KTG-FQ- MLSb-TE- -FA-CHL dominaient les profils de résistance aux antibiotiques des souches nasales de *S.aureus* avec le même antibiotype que les souches cliniques.

**Tableau 75** : Phénotypes de résistance aux antibiotiques des souches digestives de *S.aureus* avec le même antibiotique que les souches cliniques (n=27)

| Phénotype de résistance       | Effectif |
|-------------------------------|----------|
| P                             | 15       |
| P-AK-FA                       | 01       |
| MRSA-FQ                       | 01       |
| MRSA-TE                       | 01       |
| MRSA-KT-FQ-SXT                | 01       |
| MRSA-KTG-FQ- PT               | 01       |
| MRSA-KTG-FQ-E-PT              | 01       |
| MRSA-KTG-FQ- PT-SXT-CHL       | 01       |
| MRSA-KTG-FQ- TE-FA-CHL        | 01       |
| MRSA-KTG-FQ-E- PT-SXT-CHL     | 02       |
| MRSA-KTG-FQ- MLSb-TE- -FA-CHL | 02       |
| Total                         | 27       |

Le phénotype P était très largement majoritaire parmi les phénotypes de résistance aux antibiotiques des souches digestives de *S.aureus* avec le même antibiotique que les souches cliniques.

**Tableau 76** : Phénotype de résistance aux antibiotiques des souches de *S.aureus* du double portage nasal-digestif aux antibiotiques

| Phénotype de résistance       | Effectif |
|-------------------------------|----------|
| P                             | 06       |
| MRSA-KTG-FQ- TE-FA-CHL        | 01       |
| MRSA-KTG-FQ- MLSb-TE- -FA-CHL | 02       |
| Total                         | 09       |

Comme pour les souches digestives, les souches du double portage nasal-digestif affichaient principalement le phénotype P (06 souches sur 09).

## 1.6. Biologie moléculaire :

### Légendes pour l'interprétation des résultats de la PCR:

MT : Marqueur de taille (1000 pb).

T+ : Témoin positif,

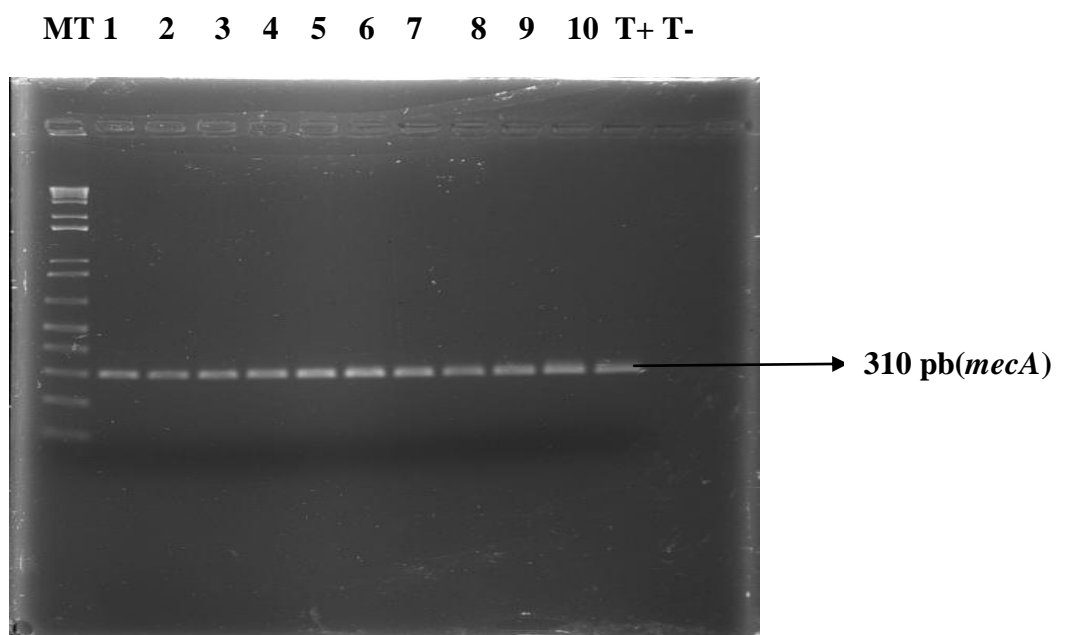
T - : Témoin négatif,

1, 2, 3... : Numéro de la souche bactérienne testée.

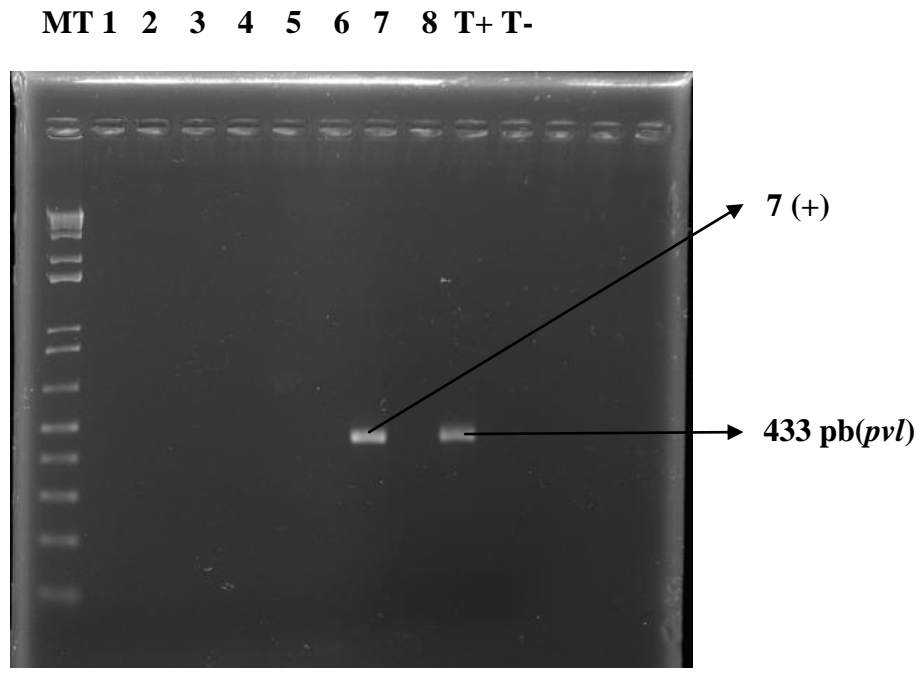
### 1.6.1. Caractérisation moléculaire des gènes *mecA*, *pvl* et *tst* :

**Tableau 77** : Répartition des gènes *mecA*, *pvl* et *tst* chez les patients avec souches de *S.aureus* avec antibiotype identique au niveau du portage et du pied (n=96)

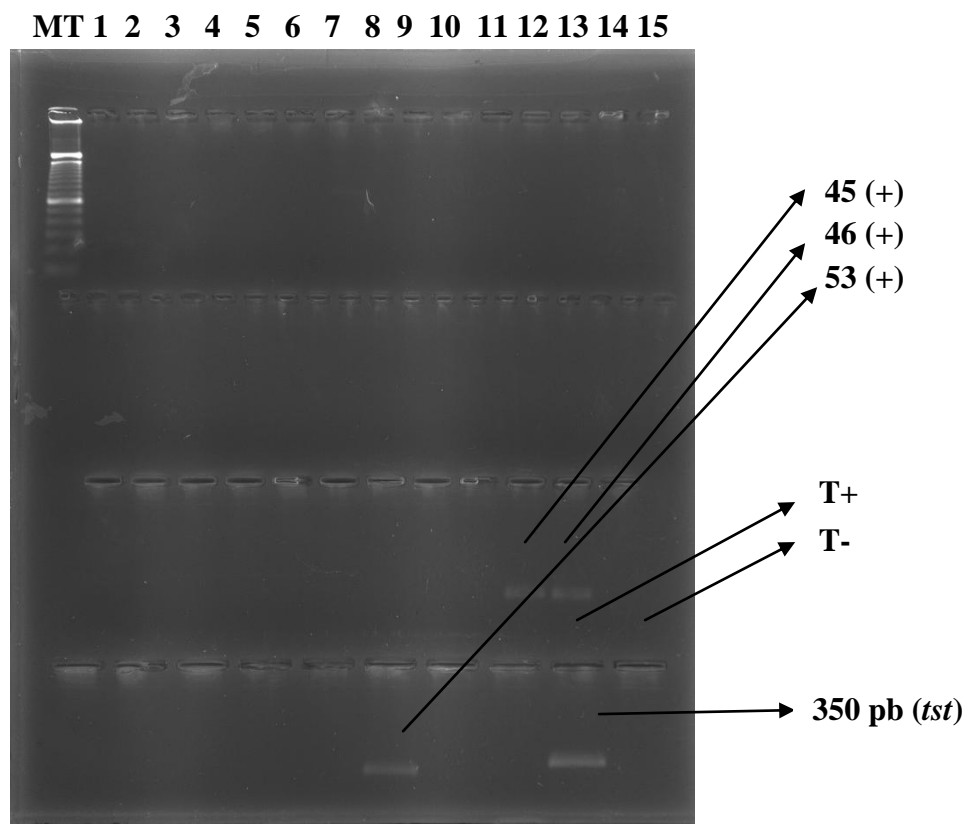
| Gène        | Nez (n=78) |               | Selles (n=27) |               | Pied (n=96) |               |
|-------------|------------|---------------|---------------|---------------|-------------|---------------|
|             | Effectif   | Fréquence (%) | Effectif      | Fréquence (%) | Effectif    | Fréquence (%) |
| <i>mecA</i> | 44         | 56.41         | 11            | 40.74         | 52          | 54.17         |
| <i>pvl</i>  | 05         | 06.41         | 01            | 03.70         | 05          | 05.21         |
| <i>tst</i>  | 01         | 01.28         | 01            | 03.70         | 02          | 02.08         |



**Figure 52** : Résultats de l'amplification par PCR du gène *mecA*



**Figure 53 :** Résultats de l'amplification par PCR du gène *pvl*



**Figure 54 :** Résultats de l'amplification par PCR du gène *tst*

### 1.6.2. Typage moléculaire par MLST des souches de portage combiné nasal-digestif et des souches cliniques avec même antibiotype :

**Tableau 78 :** Profil moléculaire, selon le site d'isolement, établi par MLST des souches de double portage nasal-digestif et des souches cliniques présentant le même antibiotype (n=27)

| Site        | <i>mec A</i> | <i>pvl</i> | <i>tst</i> | CC  |
|-------------|--------------|------------|------------|---|
| Nez n=09    | 03/09        | 00/09      | 00/09      | CC5 : 04/09<br>CC8 : 02/09<br>ND* : 03/09                                     |
| Selles n=09 | 03/09        | 00/09      | 00/09      | CC1 : 01/09<br>CC5 : 03/09<br>CC8 : 02/09<br>Singleton : 01/09<br>ND* : 02/09 |
| Pied n=09   | 03/09        | 00/09      | 00/09      | CC5 : 01/09<br>CC8 : 02/09<br>Singleton : 03/09<br>ND* : 03/09                |
| Total n=27  | 09/27        | 00/27      | 00/27      | CC1 : 02/27<br>CC5 : 08/27<br>CC8 : 06/27<br>Singleton : 04/27<br>ND* : 07/27 |

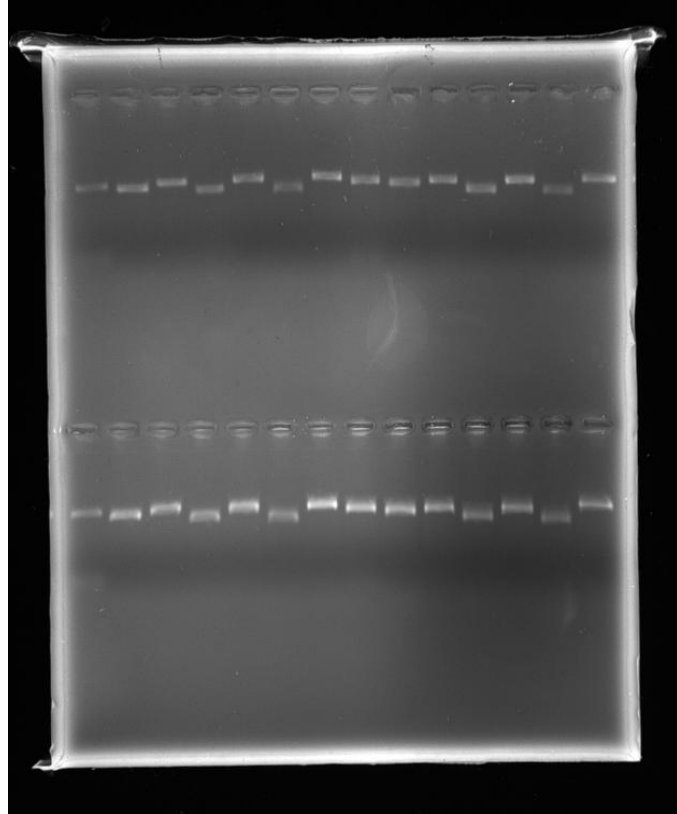
ND\* : MLST effectuée mais génotype non déterminé (test ininterprétable)

Le typage moléculaire des 27 souches étudiées par MLST avait donné les résultats suivants : le CC5 (08 souches) était le génotype le plus fréquent suivi par le CC8 (06 souches). 02 souches appartenaient au CC1 et 04 souches étaient des singletons.

**Tableau 79** : Profil moléculaire , selon le patient, établi par MLST des souches de double portage nasal-digestif et des souches cliniques présentant le même antibiotype (n=27)

| <b>Patient</b> | <b>Site</b> | <i>mec A</i> | <i>pvl</i> | <i>tst</i> | <b>CC</b> | <b>Phénotype de résistance aux ATB</b> |
|----------------|-------------|--------------|------------|------------|-----------|--|
| 01             | Nez         | Présence     | Absence    | Absence    | ND        | MRSA-KTG-FQ- TE-FA-CHL                 |
|                | Selles      | Présence     | Absence    | Absence    | CC8       | MRSA-KTG-FQ- TE-FA-CHL                 |
|                | Pied        | Présence     | Absence    | Absence    | CC8       | MRSA-KTG-FQ- TE-FA-CHL                 |
| 02             | Nez         | Présence     | Absence    | Absence    | CC8       | MRSA-KTG-FQ-MLSb-TE- -FA-CHL           |
|                | Selles      | Présence     | Absence    | Absence    | CC8       | MRSA-KTG-FQ-MLSb-TE- -FA-CHL           |
|                | Pied        | Présence     | Absence    | Absence    | CC8       | MRSA-KTG-FQ-MLSb-TE- -FA-CHL           |
| 03             | Nez         | Absence      | Absence    | Absence    | CC5       | P                                      |
|                | Selles      | Absence      | Absence    | Absence    | CC5       | P                                      |
|                | Pied        | Absence      | Absence    | Absence    | CC5       | P                                      |
| 04             | Nez         | Absence      | Absence    | Absence    | ND        | P                                      |
|                | Selles      | Absence      | Absence    | Absence    | Singleton | P                                      |
|                | Pied        | Absence      | Absence    | Absence    | ND        | P                                      |
| 05             | Nez         | Absence      | Absence    | Absence    | CC1       | P                                      |
|                | Selles      | Absence      | Absence    | Absence    | CC5       | P                                      |
|                | Pied        | Absence      | Absence    | Absence    | Singleton | P                                      |
| 06             | Nez         | Absence      | Absence    | Absence    | CC1       | P                                      |
|                | Selles      | Absence      | Absence    | Absence    | CC5       | P                                      |
|                | Pied        | Absence      | Absence    | Absence    | Singleton | P                                      |
| 07             | Nez         | Absence      | Absence    | Absence    | ND        | P                                      |
|                | Selles      | Absence      | Absence    | Absence    | ND        | P                                      |
|                | Pied        | Absence      | Absence    | Absence    | ND        | P                                      |
| 08             | Nez         | Présence     | Absence    | Absence    | CC8       | MRSA-KTG-FQ-MLSb-TE- -FA-CHL           |
|                | Selles      | Présence     | Absence    | Absence    | ND        | MRSA-KTG-FQ-MLSb-TE- -FA-CHL           |
|                | Pied        | Présence     | Absence    | Absence    | ND        | MRSA-KTG-FQ-MLSb-TE- -FA-CHL           |
| 09             | Nez         | Absence      | Absence    | Absence    | CC5       | P                                      |
|                | Selles      | Absence      | Absence    | Absence    | CC1       | P                                      |
|                | Pied        | Absence      | Absence    | Absence    | Singleton | P                                      |

Le lien génétique, établi par l'identification du même complexe clonal, entre les souches du double portage (nasal –digestif) et la souche issue du pied chez le même patient était confirmé chez 02 patients sur 09.



**Figure 55 :** Résultats de l'amplification par PCR des gènes de ménage pour MLST

## 2. Partie analytique :

### 2.1. Evaluation des dépistages nasal et digestif dans l'identification des IPD à *S.aureus* :

**Tableau 80** : Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative du portage nasal

|                   | <b>IPD SA +</b>     | <b>IPD SA -</b>     | <b>Total</b> |               |
|-------------------|---------------------|---------------------|--------------|---------------|
| <b>Nez SA +</b>   | 92                  | 23                  | 115          | VPP : 80%     |
| <b>Nez SA -</b>   | 147                 | 91                  | 238          | VPN : 38.23%  |
| <b>Total</b>      | 239                 | 114                 | 353          |               |
|                   | Sensibilité :38.49% | Spécificité :79.82% |              |               |
|                   | <b>IPD SARM +</b>   | <b>IPD SARM -</b>   | <b>Total</b> |               |
| <b>Nez MRSA +</b> | 50                  | 14                  | 64           | VPP : 78.12%  |
| <b>Nez MRSA -</b> | 110                 | 179                 | 279          | VPN : 64.16 % |
| <b>Total</b>      | 160                 | 193                 | 353          |               |
|                   | Sensibilité :31.25% | Spécificité :92.75% |              |               |

La VPP du dépistage nasal du *S.aureus* chez les patients avec IPD à *S.aureus* dans notre série était élevée (80%) et confirme le rôle important du dépistage nasal pour l'identification des patients avec IPD à *S.aureus*. En revanche notre VPN était faible (38.49%) et ne permet pas d'exclure avec une forte probabilité le risque de survenue d'IPD à *S.aureus*.

**Tableau 81** : Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative du portage digestif

|                      | <b>IPD SA +</b>     | <b>IPD SA -</b>   | <b>Total</b>        |              |
|----------------------|---------------------|-------------------|---------------------|--------------|
| <b>Selles SA +</b>   | 30                  | 06                | 36                  | VPP : 83.33  |
| <b>Selles SA -</b>   | 148                 | 48                | 196                 | VPN: 24.49   |
| <b>Total</b>         | 178                 | 54                | 232                 |              |
|                      | Sensibilité :16.85% |                   | Spécificité :88.89% |              |
|                      | <b>IPD SARM +</b>   | <b>IPD SARM -</b> | <b>Total</b>        |              |
| <b>Selles MRSA +</b> | 12                  | 02                | 14                  | VPP : 85.71% |
| <b>Selles MRSA -</b> | 114                 | 104               | 218                 | VPN : 47.71% |
| <b>Total</b>         | 126                 | 106               | 232                 |              |
|                      | Sensibilité :09.52% |                   | Spécificité :98.11% |              |

Comme pour le dépistage nasal, la forte VPP (83.33%) du dépistage digestif du *S.aureus* chez les patients avec IPD à *S.aureus* permet de prédire avec forte probabilité la survenue d'IPD à *S.aureus* alors que la faible VPN ne permet pas d'en écarter le diagnostic.

## 2.2. Evaluation des facteurs de risque associés aux IPD à *S.aureus* :

Les variables associées à une p-value significative (<0.05) sont dépeintes en rouge

### 2.2.1. Facteurs de risque associés aux IPD à *S.aureus* parmi la population d'étude :

**Tableau 82** : Principaux facteurs de risque associés aux IPD à *S.aureus* parmi la population d'étude (n=405=

| Variable        | Pied<br><i>S.aureus</i><br>(n=256) | Pied<br>+<br><i>S.aureus</i> –<br>(n=149) | p-value            | Odds<br>Ratio | 95% CI              |
|-----------------|------------------------------------|---|--------------------|---------------|---------------------|
| Durée diabète   | 15,29±1,41                         | 15,46±5,66                                | 0,648              | -             | -                   |
| HbA1c admission | 8,30±0,56                          | 8,31±0,85                                 | 0,905              | -             | -                   |
| ATCD hosp.      | 92                                 | 47  | 0,429              | 1,193         | 0,771-1,846         |
| ATCD ATB        | 106                                | 54  | 0,424              | 1,199         | 0,769-1,868         |
| Aggravation     | <b>113</b>                         | <b>50</b>                                 | <b>0,037</b>       | <b>1,565</b>  | <b>1,028-2,382</b>  |
| Durée de séjour | <b>27,04±1,41</b>                  | <b>23,13±7,78</b>                         | <b>&lt; 0,0001</b> | -             | -                   |
| Néphropathie    | 96                                 | 48  | 0,325              | 1,246         | 0,804-1,933         |
| Neuropathie     | 100                                | 58  | 0,971              | 0,992         | 0,636-1,547         |
| Rétinopathie    | 64                                 | 31  | 0,492              | 1,194         | 0,720-1,978         |
| HTA             | 110                                | 56  | 0,511              | 1,158         | 0,747-1,795         |
| Obésité         | 46                                 | 34  | 0,159              | 0,692         | 0,415-1,155         |
| Tabac           | 53                                 | 26  | 0,401              | 1,253         | 0,351-8,859         |
| Orteil          | 185                                | 125                                       | 0,112              | 0,768         | 0,555-1,063         |
| Face plantaire  | <b>99</b>                          | <b>42</b>                                 | <b>0,039</b>       | <b>1,531</b>  | <b>1,022-2,294</b>  |
| Face dorsale    | 37                                 | 26  | 0,484              | 0,827         | 0,487-1,406         |
| Contact osseux  | <b>80</b>                          | <b>32</b>                                 | <b>0,045</b>       | <b>1,648</b>  | <b>1,010-2,689</b>  |
| Ostéite         | 64                                 | 26  | 0,101              | 1,549         | 0,918-2,613         |
| Amputation      | <b>90</b>                          | <b>35</b>                                 | <b>0,015</b>       | <b>1,766</b>  | <b>1,118-2,790</b>  |
| 02 germes       | <b>84</b>                          | <b>49</b>                                 | <b>0,0001</b>      | <b>0,379</b>  | <b>0,230-0,623</b>  |
| 03 germes       | <b>29</b>                          | <b>01</b>                                 | <b>0,0018</b>      | <b>10,987</b> | <b>1,474-81,907</b> |
| BMR+BHRe        | <b>187</b>                         | <b>44</b>                                 | <b>0,0001</b>      | <b>2,649</b>  | <b>1,602-4,379</b>  |

Dans notre série, les IPD à *S.aureus* constituaient un facteur de risque d'amputation ; elles étaient caractérisées par une plus grande tendance vers l'aggravation, une durée de séjour (27.04±1.41 jours) et une durée d'antibiothérapie (25.96±0.71jours) plus importantes par rapport aux autres IPD. Elles étaient surtout localisées au niveau de la face plantaire, se distinguaient par la présence d'un contact osseux, une plus grande multirésistance aux antibiotiques et pouvait être associées à la présence d'autres germes que le *S.aureus*.

### 2.2.2. Facteurs de risque associés au portage nasal de *S.aureus* avec le même antibiotype que les souches cliniques :

**Tableau 83:** Principaux facteurs de risque associés au portage nasal de *S.aureus* avec le même antibiotype que les souches cliniques (n=78)

| Variable         | <i>S.aureus</i><br>nez<br>(n=78) | <i>S.aureus</i><br>pied<br>(n=239) | p-value      | Odds Ratio   | CI 95%             |
|------------------|----------------------------------|------------------------------------|--------------|--------------|--------------------|
| Durée diabète    | 14.81±08.48                      | 15.12±01.41                        | 0.587        | -            | -                  |
| HbA1c admission  | <b>08.49±0.71</b>                | <b>08.29±0.57</b>                  | <b>0.031</b> | -            | -                  |
| ADO              | 48                               | 149                                | 0.899        | 0.966        | 0.571-1.635        |
| INS              | 16                               | 45                                 | 0.743        | 1.112        | 0.588-2.106        |
| ATCD hosp        | 27                               | 84                                 | 0.956        | 0.985        | 0.571-1.697        |
| ATCD AMP         | 15                               | 40                                 | 0.536        | 1.234        | 0.634-2.401        |
| ATCD ATB         | 30                               | 94                                 | 0.803        | 0.932        | 0.537-1.619        |
| Durée de lésion  | <b>19.92±09.89</b>               | <b>17.59±02.12</b>                 | <b>0.002</b> | -            | -                  |
| PEC initiale     | 46                               | 134                                | 0.789        | 1.074        | 0.635-1.816        |
| Aggravation      | <b>21</b>                        | <b>102</b>                         | <b>0.014</b> | <b>0.495</b> | <b>0.282-0.868</b> |
| Macroangiopathie | 22                               | 65                                 | 0.886        | 1.044        | 0.583-1.869        |
| Néphropathie     | 31                               | 88                                 | 0.624        | 1.145        | 0.666-1.967        |
| Neuropathie      | 31                               | 90                                 | 0.559        | 1.184        | 0.672-2.088        |
| Rétinopathie     | 22                               | 56                                 | 0.352        | 1.332        | 0.728-2.436        |
| HTA              | 32                               | 100                                | 0.689        | 0.896        | 0.523-1.534        |
| Obésité          | 15                               | 41                                 | 0.673        | 1.155        | 0.591-2.257        |
| Tabac            | 22                               | 49                                 | 0.131        | 1.586        | 0.872-2.884        |
| Ostéite          | 17                               | 57                                 | 0.797        | 0.920        | 0.488-1.734        |
| Amputation       | 14                               | 84                                 | 0.005        | 0.404        | 0.214-0.763        |
| 01 germe         | 40                               | 137                                | 0.351        | 0.784        | 0.469-1.309        |
| 02 germes        | 29                               | 77                                 | 0.420        | 1.245        | 0.730-2.123        |
| 03 germes        | 09                               | 25                                 | 0.833        | 1.116        | 0.497-2.507        |
| BMR+BHRe         | 51                               | 170                                | 0.338        | 0.767        | 0.445-1.321        |
| MRSA             | 44                               | 160                                | 0.093        | 0.639        | 0.379-1.077        |

Dans notre série, une association statistiquement significative entre le portage nasal de *S.aureus* et l'IPD par le même germe avec le même antibiotype était établie pour les facteurs suivants : l' HbA1c d'admission, la durée d'évolution de la lésion et une évolution vers l'aggravation de la lésion.

### 2.2.3. Facteurs de risque associés au portage digestif de *S.aureus* avec le même antibiotype que les souches cliniques :

**Tableau 84** : Facteurs de risque associés au portage de souches digestives de *S.aureus* avec le même antibiotype que les souches cliniques (n=27)

| Variable         | <i>S.aureus</i><br>selles<br>(n=27) | <i>S.aureus</i><br>Pied<br>(n=178) | p-value      | OR           | 95%CI               |
|------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--------------|--------------|---------------------|
| Durée diabète    | <b>16.81±7.07</b>                   | <b>15.23±1.41</b>                  | <b>0.008</b> | -            | -                   |
| HbA1c admission  | 8.22±0.85                           | 8.39±0.57                          | 0.241        | -            | -                   |
| ATCD Hosp        | 10                                  | 68                                 | 1.000        | 1.020        | 0.433-2.401         |
| ATCD AMP         | 06                                  | 33                                 | 0.599        | 1.292        | 0.478-3.489         |
| ATCD ATB         | 09                                  | 69                                 | 0.821        | 0.863        | 0.348-2.137         |
| Durée de lésion  | <b>16.50±11.31</b>                  | <b>18.77±2.12</b>                  | <b>0.028</b> | -            | -                   |
| PEC initiale     | 15                                  | 101                                | 0.757        | 0.878        | 0.388-1.990         |
| Aggravation      | 09                                  | 73                                 | 0.530        | 0.719        | 0.306-1.689         |
| Macroangiopathie | 05                                  | 49                                 | 0.619        | 0.672        | 0.235-1.925         |
| Néphropathie     | 10                                  | 66                                 | 1.000        | 1.039        | 0.435-2.480         |
| Neuropathie      | 13                                  | 72                                 | 0.483        | 1.372        | 0.566-3.325         |
| Rétinopathie     | 09                                  | 43                                 | 0.204        | 1.903        | 0.735-4.923         |
| HTA              | 11                                  | 78                                 | 0.828        | 0.857        | 0.362-2.029         |
| Tabac            | 07                                  | 37                                 | 0.607        | 1.380        | 0.532-3.581         |
| Ostéite          | 05                                  | 43                                 | 0.620        | 0.691        | 0.241-1.979         |
| Amputation       | 04                                  | 58                                 | 0.073        | 0.360        | 0.119-1.089         |
| 01 germe         | 17                                  | 98                                 | 0.442        | 1.388        | 0.602-3.199         |
| 02 germes        | 07                                  | 62                                 | 0.512        | 0.655        | 0.262-1.634         |
| 03 germes        | 03                                  | 18                                 | 0.744        | 1.111        | 0.304-4.058         |
| BMR+BHRe         | <b>14</b>                           | <b>131</b>                         | <b>0.024</b> | <b>0.386</b> | <b>0.169-0.882</b>  |
| SARM             | <b>11</b>                           | <b>126</b>                         | <b>0.003</b> | <b>0.284</b> | <b>0.1234-0.653</b> |

Chez nos patients, les facteurs de risque identifiés de colonisation digestive chez les patients avec IPD à *S.aureus* avec le même antibiotype étaient les suivants : l'isolement d'un SARM, l'isolement d'une BMR , une durée d'évolution du diabète de 16.81±7.07 jours , une durée d'évolution de la lésion de 16.50±11.31 jours.

## **Chapitre 03 : Discussion**

## **1. Prévalence des IPD :**

La prévalence des IPD dans le service d'endocrinologie dans notre série était de 39.32%.

Dans la littérature, elle varie selon zone géographique, la méthodologie appliquée. Elle évolue également dans le temps à l'intérieur d'un pays [13].

Dans notre série, cette prévalence concernait seulement les patients diagnostiqués, hospitalisés et suivis au niveau du service d'endocrinologie. Elle ne reflétait pas la prévalence globale de tous les cas d'IPD dans notre région qui étaient diagnostiqués et suivis en ambulatoire. Il est ainsi difficile de comparer notre résultat avec les chiffres décrits dans la littérature mais on peut conclure que les IPD constituent une part conséquente de l'activité du service d'endocrinologie dans notre hôpital puisqu'ils représentent environ 40% des motifs de prise en charge des diabétiques.

A l'échelle mondiale, Zhang et al avait publié en 2017 [66] une méta-analyse évaluant la prévalence de l'IPD en analysant les données issues de 67 études totalisant plus de 800000 patients diabétiques à travers 05 continents (Amérique du Nord, Europe, Afrique, Asie et Océanie). La prévalence mondiale de l'IPD était de 6.3% et l'Amérique du Nord affichait la plus forte prévalence (13%). En Europe la prévalence était de 5.1% contre 5.5% en Asie.

En Afrique, la méta-analyse réalisée par Rigato et al [376] sur une série de 34 études publiées concluait à une prévalence africaine de 13% avec une très forte hétérogénéité. A titre d'exemple, deux travaux effectués en Ouganda trouvaient des prévalences de 4 et 54%. L'Afrique du Nord et l'Afrique subsaharienne avaient des prévalences similaires estimées à 12.6 et 13.1% respectivement. Rigato et al notait également que la prévalence des IPD augmentait régulièrement au cours des 15 dernières années.

Une autre méta-analyse conduite par Abbas et al [133] en Afrique subsaharienne situait la prévalence des IPD dans cette région entre 4 et 61%.

En Afrique du Nord, les prévalences sont également très hétérogènes et varient au sein d'un même pays. Les prévalences rapportées étaient de 10.1% en Algérie [377], 29.3% et 61.3% en Egypte [378] [379] ;et 56% en Libye [380].

En Europe , nous citerons les prévalences suivantes : 9.7% en Italie [381] ,14.5% en France [98], 10.4% en Norvège [382] et 16.6 % en Belgique [383]

**Tableau 85** : Prévalence de l'IPD selon les études

| <b>Auteur [Réf]</b>       | <b>Année</b> | <b>Lieu</b>            | <b>Prévalence</b> |
|---------------------------|--------------|------------------------|-------------------|
| Van Acker et al [383]     | 2000         | Belgique               | 16.6              |
| Benotmane et [377]        | 2004         | Algérie                | 10.1              |
| Richard et al [98]        | 2008         | France                 | 14.5              |
| Iversen et al [382]       | 2008         | Norvège                | 10.4              |
| Hu et al [384]            | 2014         | Arabie Saoudite        | 9.9               |
| Demirseren et al [385]    | 2014         | Turquie                | 3.1               |
| Assaad Khalil et al [378] | 2015         | Egypte                 | 29.3              |
| Chiwanga et al [386]      | 2015         | Tanzanie               | 15                |
| Benkhadoura et al [380]   | 2016         | Libye                  | 56                |
| Zhang et al [66]          | 2017         | Monde (méta-analyse)   | 6.3               |
| Acquati et al [381]       | 2016         | Italie                 | 9.7               |
| Tindong et al [387]       | 2018         | Cameroun               | 11.8              |
| Rigato et al [376]        | 2018         | Afrique (méta-analyse) | 13                |
| Khalifa et al [379]       | 2019         | Egypte                 | 61.3              |
| Mané et al [388]          | 2019         | Sénégal                | 46.67             |
| Negash [389]              | 2022         | Ethiopie               | 11.2              |
| <b>Notre série</b>        | <b>2023</b>  | <b>Algérie</b>         | <b>39.32</b>      |

## **2. Caractères cliniques et épidémiologiques de la population d'étude :**

### **2.1. Age :**

La moyenne d'âge de nos patients était de  $59.31 \pm 12.2$  (min : 19 ; max : 93). 80.74% des patients étaient âgés de 50 ans et plus.

En accord avec la plupart des études, les IPD surviennent plus fréquemment chez des adultes âgés de sexes masculins avec un mauvais contrôle glycémique [390][391].

La fréquence élevée des IPD parmi les personnes âgées est la conséquence de multiples raisons : la plus grande fréquence du DT2 qui se distingue par un âge de survenue plus tardif que le DT1 (à partir de 40 voire 50 ans pour le DT2) et une durée d'évolution plus longue, la présence de multiples comorbidités (dont les complications métaboliques chroniques) et un état immunitaire réduit chez cette catégorie d'âge [44][131][392].

L'âge avancé est considéré comme un facteur de risque indépendant de développement d'IPD. Le risque d'ulcération du pied augmente de 02 à 04 fois avec l'âge chez les diabétiques [393][394].

Une étude rétrospective conduite à Liverpool montrait que l'âge avancé prédisait une survie plus courte chez les patients diabétiques avec de nouveaux épisodes d'IPD [395]

La fréquence élevée d'IPD parmi les sujets âgés d'au moins 50 ans était rapportée au Koweït [396] ; en Chine[391]et en Malaisie [397].

### **2.2. Sexe :**

Notre population d'étude était majoritairement composée de patients de sexe masculin (69.38%) avec un sex-ratio de 2.27.

La majorité des études dans la littérature démontraient une nette prédominance d'IPD parmi les hommes [13][398][399][400]. Le sexe masculin et le mauvais contrôle glycémique sont des facteurs de risqué indépendant d'infection et de non guérison des IPD [401] [402].

Certaines caractéristiques pourraient expliquer la faible fréquences chez les femmes : une neuropathie moins sévère, une mobilité articulaire augmentée, une plus faible pression sur le pied, une meilleure tendance à assurer soi-même des soins et une bonne hygiène des pieds comparés aux hommes [110][403][404].

En revanche, la prépondérance des IPD chez les hommes serait liée au fait que les hommes pratiquent des activités physiques et des métiers qui exercent plus de pression sur les pieds et les exposent davantage aux lésions et aux traumatismes répétés[66][105][399][405].

### **2.3. Type de diabète :**

En concordance avec les données de la littérature [75][376][406] [407] le DT2 était largement prédominant parmi nos patients représentant 83.7% des cas.

En effet, le DT2 est la forme de DT prépondérante parmi la population générale représentant jusqu'à 80% des types de DT en Afrique et 90% aux Etats-Unis expliquant ainsi la plus grande fréquence des UPD parmi les diabétiques de type 2 [44].

De plus, la longue durée d'évolution qui caractérise le DT2 majore le risque de complications métaboliques chroniques qui participent à la physiopathologie de l'UPD[44][131].

### **2.4. Durée d'évolution du diabète :**

La durée moyenne d'évolution du DT chez nos patients était assez importante évaluée à  $15.35 \pm 9.67$ . Elle était compatible avec le type de DT prédominant dans notre population et concordait globalement avec celle décrite dans la littérature [75][98][104][402][408]

De surcroît, plus la durée d'évolution du diabète est longue plus les patients développeront des complications métaboliques chroniques qui aboutiront à la formation d'UPD [44][131]

L'âge avancé de notre population rend compte de la prépondérance des patients avec une durée de diabète > 10 ans (61.73 %).

Les tableaux ci-dessous décrivent, selon la littérature, l'âge moyen, le sexe ratio H/F, la prévalence du DT2, la durée d'évolution du DT (dont une durée d'évolution) ainsi que la fréquence des patients avec UPD dont la durée du diabète dépasse 10 ans.

**Tableau 86** : Age moyen, sexe ratio H/F, prévalence du DT2, durée d'évolution du DT chez les patients avec IPD selon les études

| <b>Auteur [Réf]</b>   | <b>Année</b> | <b>Lieu</b>        | <b>Age moyen (ans)</b> | <b>Sexe (H/F) ratio</b> | <b>Prévalence DT2</b> | <b>Durée DT</b>     |
|-----------------------|--------------|--------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------|
| Richard et al [98]    | 2008         | France             | 68                     | 2.3                     | 14.89                 | 17                  |
| Mendes et al [402]    | 2012         | Portugal           | 62.7 ±12.7             | 5.12                    | -                     | 23.0 ±12.8          |
| Islam et al [409]     | 2013         | Trinidad et Tobago | 56.9±12.4              | -                       | -                     | -                   |
| Pemayun et al [410]   | 2015         | Indonésie          | 52.6± 7.0              | 0.68                    | -                     | 05                  |
| Benmoussa et al [411] | 2016         | Tunisie            | 59.5                   | 2.4                     | -                     | -                   |
| Ertugrul et al [406]  | 2017         | Turquie            | 61.11± 11.75           | 2.46                    | 93.3                  | 09(5-19)            |
| Pemayun et al [412]   | 2017         | Indonésie          | 54.3 ± 8.6             | 1.03                    |                       | 6.4 ± 4.9           |
| Jia et al [75]        | 2017         | Australie          | 62.9                   | 2.12                    | 90.9                  | 19.7(±11.)          |
| Son et al [413]       | 2017         | Corée(Sud)         | 62±12.1                | 2.63                    | -                     | -                   |
| Sanchez et al [414]   | 2017         | Mexique            | 58.9 ± 11.5            | 1.53                    |                       | 15.8 ± 7.6          |
| Sekhar et al [415]    | 2018         | Inde               | 61.4 ± 9.7             | 2.51                    | 88.8                  | 18.1 ± 4.5          |
| Saltoglu et al [416]  | 2018         | Turquie            | 62                     | 2.04                    | -                     | 15                  |
| Rigato et al [376]    | 2018         | Afrique            | 55.8±11.9              | 1.79                    | 88.6                  | 9.5±5.9             |
| Jouhar et al [407]    | 2020         | Liban              | 66.9± 12.2             | 2.24                    | 98                    | -                   |
| Zhang et al [417]     | 2020         | Chine              | -                      | 1.61                    | -                     | 13.15 ± 8.064       |
| Hamid et al [418]     | 2020         | Soudan             | -                      | 2.73                    | 86.4                  | -                   |
| Machado et al [419]   | 2020         | Portugal           | 63.2 (± 11.8)          | 3.92                    | 73.2                  | 18.5                |
| Bundo et al [420]     | 2021         | Espagne            | 72.2 (12.7)            | 2.28                    | -                     | -                   |
| Yan et al [421]       | 2022         | Chine              | 49.81                  | 1.75                    | -                     | 10.13               |
| Tosun et al [422]     | 2022         | Turquie            | 59.71 (9.31)           | -                       | -                     | 19.29 (9.83)        |
| Negash et al [389]    | 2022         | Ethiopie           | -                      | 1.24                    | 74.2                  | -                   |
| <b>Notre série</b>    | <b>2023</b>  | <b>Algérie</b>     | <b>59.31±12.02</b>     | <b>2.27</b>             | <b>83.7</b>           | <b>15.35 ± 9.67</b> |

**Tableau 87** : Durée d'évolution de DT supérieure à 10 ans chez les patients avec IPD selon les études

| <b>Auteur [Réf]</b>     | <b>Année</b> | <b>Lieu</b>     | <b>Prévalence (%)</b> |
|-------------------------|--------------|-----------------|-----------------------|
| Sugandhi et al [113]    | 2014         | Inde            | 58                    |
| Hu et al [384]          | 2014         | Arabie Saoudite | 41.2                  |
| Garcia et al [106]      | 2015         | Mexique         | 44                    |
| Benkhadoura et al [380] | 2016         | Libye           | 65.5                  |
| Lin et al [341]         | 2018         | Taiwan          | 57.91                 |
| Megallaa et al [423]    | 2019         | Egypte          | 64.4                  |
| Hamid et al [418]       | 2020         | Soudan          | 70.8                  |
| <b>Notre série</b>      | <b>2023</b>  | <b>Algérie</b>  | <b>61.73</b>          |

### **2.5. Antécédents :**

Une histoire d'hospitalisation pour IPD dans l'année précédente concernait 36.65% de nos patients. Parmi eux 56.43% avaient une lésion au même pied dont 36.71% présentaient la même lésion. Une prise d'antibiotiques dans les 06 derniers mois était connue chez 46.99% des patients et 20.05% des patients avaient déjà subi une amputation.

Une histoire d'ulcération ou d'amputation antérieures pouvait prédire l'amputation selon certaines études [424][425][426]. De la même manière, une consommation antérieure d'antibiotiques était un facteur de risque de sélection de bactéries multirésistantes[427]

La fréquence d'amputation antérieure chez les patients avec un nouvel épisode d'IPD est extrêmement variable dans la littérature. Si certaines séries trouvaient des prévalences extrêmement faibles de l'ordre de 1% (travaux de Stoekenbroek et al. [428] ; Abbot et al [429] avec 1% et 1.3% respectivement) ; d'autres en rapportaient des taux très importants : 24.4% selon Ertugrul et al [406] , 29.1% selon Jia et al [75] et 39% selon Machado et al[419]. En effet, la prévalence des amputations était différente d'un pays à l'autre et variait même au sien d'un même pays [430][431].

**Tableau 88 : Antécédents rapportés chez les patients avec IPD selon les études**

| Auteur [Réf]         | Année       | Lieu            | IPD          | AMP          | ATB          |
|----------------------|-------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|
| Mendes et al [402]   | 2012        | Portugal        | -            | -            | 65.3         |
| Pemayan et al [410]  | 2015        | Indonésie       | 34.0         | 14.8         | -            |
| Reveles et al [14]   | 2016        | Etats unis      | -            | -            | 58           |
| Ertugrul et al [406] | 2017        | Turquie         | 52.2         | 24.4         |              |
| Jia et al [75]       | 2017        | Australie       | 67.8         | 29.1         | -            |
| Son et al [413]      | 2017        | Corée du sud    | -            | -            | 71.7         |
| Najari et al [109]   | 2019        | Iran            | -            | -            | 83.8         |
| Fournier et al [432] | 2020        | Canada          | 36.9         | 30.6         | -            |
| Jouhar et al [407]   | 2020        | Liban           | -            | -            | 66           |
| Machado et al [419]  | 2020        | Portugal        | -            | 39           | 60.2         |
| Carro et al [67]     | 2020        | Amérique Latine | 62.8         | 39           | 52           |
| Bundo et al [420]    | 2021        | Espagne         | 27.3         | 08.9         | -            |
| <b>Notre étude</b>   | <b>2023</b> | <b>Algérie</b>  | <b>36.65</b> | <b>20.05</b> | <b>46.99</b> |

## 2.6. Valeurs moyennes de l'HbA1c :

Dubsky et al [135] avait montré qu'une valeur de HbA1c supérieure à 7.5% était un facteur de risque important de récurrence de l'UPD. Il confirmait également qu'un mauvais contrôle glycémique à long terme était un facteur d'émergence de bactéries multirésistantes aux antibiotiques. Plusieurs études trouvaient qu'une valeur de HbA1c  $\geq 10\%$  était associée aux récurrences de l'UPD et aux infections du pied [433][434].

**Tableaux 89:** Valeurs moyennes de l'HbA1c dans les IPD selon les études

| <b>Auteur</b>        | <b>Année</b> | <b>Lieu</b>     | <b>HbA1c (%)</b> |
|----------------------|--------------|-----------------|------------------|
| Richard et al [98]   | 2008         | France          | 7.2              |
| Hu et al [384]       | 2014         | Arabie Saoudite | 9.2±2.2          |
| Pemayun et al [410]  | 2015         | Indonésie       | 11.3±2.8         |
| Ertugrul et al [406] | 2017         | Turquie         | 08(6-9)          |
| Jia et al [75]       | 2017         | Australie       | 8.4±2            |
| Son et al [413]      | 2017         | Corée du Sud    | 8.0±1.8          |
| Saltoglu et al [416] | 2018         | Turquie         | 8.9              |
| Rigato et al [376]   | 2018         | Afrique         | 9.1±2.3          |
| Machado et al [419]  | 2020         | Portugal        | 8.0              |
| Yan et al [421]      | 2022         | Chine           | 8.86             |
| <b>Notre étude</b>   | <b>2023</b>  | <b>Algérie</b>  | <b>8.31±1.31</b> |

## **2.7. Complications microangiopathiques du diabète :**

### **2.7.1. Neuropathie :**

La prévalence de la neuropathie parmi les diabétiques avec UPD est assez élevée, variant entre 16 et 66% dans la littérature [389]. Notre prévalence était légèrement inférieure à la moyenne africaine décrite dans la méta-analyse de Rigato et al (52.7%) [376]. Des valeurs dépassant 80% avaient été rapportées par certains auteurs en Australie [75], en Egypte [379][423] , en Chine [435] et au Portugal [419].

### **2.7.2. Néphropathie:**

L'incidence de la microalbuminurie était significativement associée avec la présence de la rétinopathie et la neuropathie périphérique selon Bhavya et al [436].

Hurley et al dans une étude prospective des facteurs de risqué d'IPD conduite en Irlande, trouvait une association statistiquement significative entre la baisse du débit de filtration

glomérulaire et la probabilité d'avoir des troubles sensoriels ou des anomalies vasculaires lors du dépistage des pieds à risque [437].

La prévalence de la néphropathie dans la littérature est hautement hétérogène. Elle oscillait entre des valeurs faibles (7% en Australie [75] , et 12.26% aux Etats-Unis [13] et des valeurs extrêmement élevées (65.42% en France [98] et 86.1% en Egypte [423]. Notre prévalence dépassait la moyenne africaine estimée à 15.8% [376].

### **2.7.3. Rétinopathie:**

L'importance de la rétinopathie diabétique comme facteur de risque de développement des UPD avait été rapporté par bien des investigations depuis 1975 quand Walsh et al. présumait une possible association entre ces deux complications [438].

Karam et al retrouvait également une association significative entre la présence de la rétinopathie et les grades avancés de l'UPD. La sévérité de la rétinopathie était plus importante chez les patients avec des grades avancés de l'UPD [439].

Si la prévalence de la rétinopathie dans notre population était équivalente à la moyenne Africaine [376] , elle était largement inférieure à la plupart des études rapportées dans la littérature (France[98] ; Indonésie [410], Egypte [423], Portugal [419],Chine [421][435].

Dans la méta-analyse de Zhang et al , la rétinopathie diabétique était présente chez 33% et 64% des patients sans et avec IPD respectivement [66].

Des taux atteignant même 90% avaient été décrits par certains auteurs. La rétinopathie diabétique était présente chez 94% des patients avec IPD dont 31% d'atteinte proliférative selon Sellman et al [440]. De façon similaire Hwang et al [441] rapportait 90% de rétinopathie diabétique avec 55% de rétinopathie proliférative dans une cohorte Coréenne de patients avec IPD.

La faible prévalence dans notre série, pourrait peut être expliquée par le retard au diagnostic de la rétinopathie et peut être par une plus grande fréquence des visites ophtalmologiques de dépistage dans les autres pays.

Le tableau ci-dessous décrit les prévalences des complications du diabète chez les patients avec IPD dans la littérature.

**Tableau 90** : Complications macro- et microvasculaires chez les patients avec IPD selon les études

| <b>Auteur</b>        | <b>Année</b> | <b>Lieu</b>    | <b>NPHD</b>  | <b>NPD</b>   | <b>RD</b>    | <b>AVC</b>   | <b>IDM</b>   | <b>AOMI</b>  |
|----------------------|--------------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Richard et al [98]   | 2008         | France         | 65.42        | -            | 62.8         | -            | 5.3          | 63.3         |
| Pemayun et al [410]  | 2015         | Indonésie      | 54.3         | 68.1         | 92.6         | 6.4          |              |              |
| Reveles et al [14]   | 2016         | Etats-Unis     | 12.26        | 70.44        | 13.52        | 9.43         | 8.18         | 37.11        |
| Zhang et al [66]     | 2017         | Méta-analyse   | -            | -            | 63.6         | -            | -            | -            |
| Kateel et al [110]   | 2017         | Inde           | 25           | 35           | 28.3         | 3.3          | 26.75        | 39.15        |
| Jia et al [75]       | 2017         | Australie      | 07           | 85           | -            | -            | -            | -            |
| Rigato et al [376]   | 2018         | Afrique        | 15.8         | 52.7         | 26.8         | -            | -            | 27.4         |
| Saltoglu et al [416] | 2018         | Turquie        | 29           | -            | 22           | -            | 25           | -            |
| Khalifa et al [379]  | 2018         | Egypte         | 22.6         | 88.2         | 36.6         | -            | 51.6         | -            |
| Megallaa et al [423] | 2019         | Egypte         | 86.1         | 82           | 90           | -            | -            | -            |
| Jouhar et al [407]   | 2020         | Liban          | 34           | 62           | -            | 10           | -            | 76           |
| Machado et al [419]  | 2020         | Portugal       | 62.6         | 100          | 75.6         | 18.7         | 28.5         | 61.8         |
| Zhang et al [417]    | 2020         | Chine          | 26.7         | 20.8         | 34.3         | 21.4         | 27.6         | /-           |
| Bundo et al [420]    | 2021         | Espagne        | 57.8         | 64.5         | 32           | 14.5         | 21.5         | -            |
| Li et al [435]       | 2022         | Chine          | 64.2         | 85.6         | 42.8         | 15.9         | 33.8         | /-           |
| Yan et al [421]      | 2022         | Chine          | 51.61        | 40.32        | 51.61        | -            | -            | -            |
| <b>Notre série</b>   | <b>2023</b>  | <b>Algérie</b> | <b>39.08</b> | <b>46.98</b> | <b>29.12</b> | <b>05.83</b> | <b>06.11</b> | <b>21.67</b> |

### 2.8. Grade Wagner des ulcères de pied diabétique:

Le grade traduit la sévérité et la profondeur de l'atteinte et impacte la durée d'hospitalisation [93]. La durée d'hospitalisation est prolongée pour les grades avancés et induits des coûts de prise en charge supplémentaires [391].

Dans le travail de Wu et al la durée d'hospitalisation avait augmenté de  $11.5 \pm 6.1$  pour le grade 1 à  $22.3 \pm 13.4$  pour le grade 5 [391]. Le grade constitue aussi un facteur prédictif d'amputation du membre inférieur. Dans la cohorte Turque de Yesil et al [442], les grades

Wagner 4 et 5 constituaient des marqueurs prédictifs puissants d'amputation des membres inférieurs.

Au Pakistan, Imran et al [443] rapportait une augmentation de la fréquence des amputations à partir du grade 3 de Wagner.

De la même manière, Pemayun et al [410], montrait que le risque d'amputation était 10 fois supérieur pour les patients avec grade 4 et 5 de Wagner à l'admission par rapport aux patients avec grades 1 et 2.

La différence entre les données disponibles dans la littérature portant sur le grade est liée aux différences dans les pratiques de prise en charge des patients avec IPD. Les pays ou hôpitaux qui pratiquaient une hospitalisation même pour les grades 1 (c'est le cas dans notre pays) rapportaient des taux appréciables voire élevés pour ce grade contrairement à ceux qui n'hospitalisaient leurs patients que pour des grades avancés et prenaient en charge les grades 0 et 1 en ambulatoire.

#### **Grades 2 et 3 :**

Les grades 2 et 3, majoritaires dans notre travail représentaient ensemble 73.72% des cas. Ce chiffre était largement supérieur à la moyenne Africaine. La méta-analyse de Rigato et al[376] regroupant 56 173 patients diabétiques issus de 19 pays africains estimait à 58.3% les patients avec grades Wagner 3-5.

En revanche, nos données étaient semblables à d'autres séries décrites ailleurs notamment au Mexique [414], au Soudan [418] et en Indonésie [444] et bien d'autres.

#### **Grade 1 :**

Le grade 1 défini par une atteinte superficielle et légère était minoritaire dans la plupart des séries [109][407][410][418][421][435].

#### **Grade 4 :**

Les résultats étaient variables selon les séries. Les nôtres étaient similaires à ceux décrits au Mexique [414], en Inde [399] et en Ethiopie [389] mais inférieurs à bien d'autres [391][407][412][421][435].

#### **Grade 5 :**

L'absence de patients pris en charge pour IPD avec grade 5 avait été mentionnée dans de nombreuses études et notamment en Inde [113][399] , au Mexique[414] , Iran [109] et en Chine [421].

**Tableau 91 : Grades Wagner des UPD selon les études**

| <b>Auteur [Réf]</b>     | <b>Année</b> | <b>Lieu</b>    | <b>Grade 1</b> | <b>Grade2</b> | <b>Grade3</b> | <b>Grade4</b> | <b>Grade5</b> |
|-------------------------|--------------|----------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Sugandhi et al [113]    | 2014         | Inde           | 70             | 28            | 02            | 0             | 0             |
| Radji et al [444]       | 2014         | Indonésie      | 11.4           | 25.7          | 31.4          | 17.3          | 14.2          |
| Garcia et al [106]      | 2015         | Mexique        | 00             | 22            | 30            | 31            | 17            |
| Benkhadoura et al [380] | 2016         | Libye          | 23             | 25            | 31            | 17            | 4             |
| Pemayun et al [412]     | 2017         | Indonésie      | 2.3            | 23.7          | 33            | 32.5          | 6.0           |
| Sanchez et al [414]     | 2017         | Mexique        | 8.83           | 53.95         | 32.55         | 04.65         | 0             |
| Sekhar et al [415]      | 2018         | Inde           | 49.6           | 33.9          | 11.5          | 05.0          | 0             |
| Wu et al [391]          | 2018         | Chine          | 08.4           | 26.6          | 36.2          | 24.5          | 04.3          |
| Najari et al [109]      | 2019         | Iran           | 0              | 19            | 45.7          | 35.2          | 0             |
| Jouhar et al [407]      | 2020         | Liban          | 7              | 24            | 19            | 40            | 8             |
| Hamid et al [418]       | 2020         | Soudan         | 4.5            | 34.9          | 36.6          | 22.7          | 1.3           |
| Li et al [435]          | 2021         | Chine          | 5              | 29.9          | 18.9          | 42.3          | 4             |
| Yan et al [421]         | 2022         | Chine          | 4.1            | 38.36         | 19.18         | 38.36         | 00            |
| Negash et al [389]      | 2022         | Ethiopie       | 40             | 26.8          | 06.60         | 06.60         | 10            |
| <b>Notre série</b>      | <b>2023</b>  | <b>Algérie</b> | <b>19.57</b>   | <b>41.82</b>  | <b>31.91</b>  | <b>06.70</b>  | <b>00</b>     |

### 2.9. Localisation de la plaie :

Très peu d'études fournissaient des informations sur la localisation de la plaie chez les patients avec IPD. Les travaux décrits dans la littérature identifiaient également les orteils et la face plantaire comme localisations prédominantes parfois en ordre inversé.

Les orteils occupaient la première place dans bien des séries et notamment en : Tunisie [411], Libye [380], Espagne [420], Turquie [406] et Inde [110][415]

Dans la cohorte de l'étude Eurodiale, la face plantaire était majoritaire avec 48.2% [445]

Elle représentait 80.6% des cas selon Khalifa et al [379] en Egypte.

D'autres travaux décrivaient également de fortes prévalences pour la localisation plantaire [135][136][446].

Les fréquences élevées des orteils et de la face plantaire pourraient s'expliquer par l'exposition répétée de ces deux régions aux blessures et aux traumatismes.

De plus, le mauvais chaussage rend les orteils plus vulnérables et la région plantaire subit fortement l'hyperpression exercée sur le pied particulièrement avec certains métiers ou habitudes de vie (travaux exigeant une forte activité physique, marche pieds nus) [379][399].

**Tableau 92 : Localisation de la plaie dans les IPD selon les études**

| Auteur [Réf]            | Année | Lieu    | Orteil | Plantaire | Dorsale | Méta  | Talon | Cheville |
|-------------------------|-------|---------|--------|-----------|---------|-------|-------|----------|
| Benmoussa et al [411]   | 2016  | Tunisie | 47     | -         | -       | 17    | -     | -        |
| Benkhadoura et al [380] | 2016  | Libye   | 52.40  | -         | 04.80   | 19.40 | 18.50 | -        |
| Ertugrul et al [406]    | 2017  | Turquie | 27.8   | 17.8      | 15.6    | 13.3  | 25.6  | 0        |
| Kateel et al [110]      | 2017  | India   | 24     | 20        | 18      | 17    | 13    | 08       |
| Khalifa et al [379]     | 2018  | Egypte  | -      | 80.6      | 19.4    | -     | -     | -        |
| Sekhar et al [415]      | 2018  | Inde    | 45.4   | 23.8      | 17.3    | 3.1   | 10.4  | 0        |
| Bundo et al [420]       | 2021  | Espagne | 55.9   | 8.9       | 20.7    | 0     | 14.5  | 0        |
| <b>Notre étude</b>      | 2023  | Algérie | 49.52  | 22.52     | 10.06   | 04.95 | 04.16 | 02.08    |

### 2.10. Durée d'évolution de la plaie :

Chez nos patients, le délai moyen entre l'apparition présumée des symptômes et l'admission pour IPD était de  $17.32 \pm 14.14$  jours. Peu d'études avaient relevé la durée d'évolution de l'IPD au moment de la consultation ou de l'admission. Le tableau ci-dessous en rapporte les résultats [447].

**Tableau 93 : Durée d'évolution de l'UPD à l'admission selon les études**

| <b>Auteur</b>         | <b>Année</b> | <b>Lieu</b>    | <b>Durée de la plaie</b>                |
|-----------------------|--------------|----------------|---|
| Zubair et al [448]    | 2011         | Inde           | <01 mois : 61.76%<br>≥ 01 mois : 36.27% |
| Mendes et al [402]    | 2012         | Portugal       | 30.6±31.9 jours                         |
| Sugandhi et al [113]  | 2014         | Inde           | ≤ 03 mois : 82%<br>> 03 mois : 18%      |
| Messenger et al [449] | 2018         | Koweït         | < 01mois : 43%                          |
| Hamid et al [418]     | 2020         | Soudan         | <01 mois : 36%<br>≥ 01 mois : 64%       |
| Bundo et al [420]     | 2021         | Espagne        | 08±12.8 jours                           |
| Liu et al [447]       | 2022         | Chine          | 08 semaines                             |
| <b>Notre série</b>    | <b>2023</b>  | <b>Algérie</b> | <b>17.32±14.14 jours</b>                |

### 2.11. Durée d'hospitalisation :

La longue durée d'hospitalisation dans notre série (25.59 jours ±14.39) serait principalement dûe à la proportion importante des patients avec un grade Wagner avancé  $\geq 2$  (80.43%) ce qui prolonge la durée de guérison de l'ulcère. La fréquence élevée de complications qui nécessitent une correction (déséquilibre glycémique, néphropathie, artériopathie) chez une population âgée avec un diabète ancien se conjuguerait avec la profondeur de la lésion pour allonger la durée de séjour à l'hôpital.

Currie et al [450] rapportait que les diabétiques avait une durée d'hospitalisation double que les patients non diabétiques.

Les patients avec les grades Wagner 2-5 avait une durée d'hospitalisation plus longue que ceux de grade 1 [391][451]

Les données étaient différentes selon les séries décrites.

L'étude Eurodiale [445] , étude multicentrique menée dans 14 centres européens entre 2003-2004, évaluait la durée de séjour moyenne à l'hôpital à deux semaines.

En Algérie, le travail de Benotmane et al[451] conduit à Oran en 2001 trouvait une durée d'hospitalisation moyenne avoisinant les 45 jours, ce qui était largement supérieur à nos résultats.

La durée moyenne d'hospitalisation dans le travail de Pemayun 2017 [412] était de 17.8%. Ozkara et al [452] en rapportait une moyenne de 17.2 jours.

Des études au Royaume-Uni, en Tanzanie et au Nigeria retrouvaient respectivement des durées de 22.2, 36.2, et 60.3 jours [453][454][455].

Les variations entre les études pourraient être liées à la différence dans les protocoles de prise en charge, à la sévérité de l'ulcère, ainsi qu'à la disponibilité des moyens de prise en charge dans les structures de santé.

La précocité de la prise en charge réduit la nécessité de prolonger l'hospitalisation et améliore le pronostic de l'IPD [412][456][457].

**Tableau 94:** Durée d'hospitalisation pour IPD en jours selon les études

| <b>Auteur [Réf]</b>     | <b>Année</b> | <b>Lieu</b>    | <b>Durée Hosp.(jours)</b> |
|-------------------------|--------------|----------------|---------------------------|
| Alyamani et al [457]    | 2000         | Jordanie       | 32                        |
| Yekta et al [456]       | 2011         | Iran           | 09.5                      |
| Pemayun et al [410]     | 2015         | Indonésie      | 15.5                      |
| Benkhadoura et al [380] | 2016         | Libye          | 20                        |
| Sekhar et al [415]      | 2018         | Inde           | 14.9 ± 4.8                |
| Khalifa et al [379]     | 2018         | Egypte         | 10.24±1.95                |
| Li et al [435]          | 2022         | Chine          | 28.49±23.83               |
| <b>Notre série</b>      | <b>2023</b>  | <b>Algérie</b> | <b>25.59±14.39</b>        |

## 2.12. Durée de l'antibiothérapie :

Notre durée moyenne d'antibiothérapie était nettement supérieure à celle habituellement recommandée dans les infections même sévères et se rapprochait de la durée pratiquée dans le cadre des ostéomyélites selon l'IWGDF.

Cette longue durée pourrait s'expliquer par la sévérité des infections (grade de l'UPD) ainsi que par l'ancienneté du diabète et des complications associées (neuropathie, artériopathie et insuffisance rénale) qui retardent la cicatrisation, entretiennent l'infection et exposent au risque d'aggravation.

**Tableau 95:** Durée d'antibiothérapie en jours dans les IPD selon les études

| Auteur [Réf]       | Année       | Lieu           | Durée               |
|--------------------|-------------|----------------|---------------------|
| Jouhar et al [407] | 2020        | Liban          | 22±16               |
| Li et al [435]     | 2022        | Chine          | 23.66±17.09         |
| <b>Notre série</b> | <b>2023</b> | <b>Algérie</b> | <b>24.56 ±12.79</b> |

## 2.13. Evolution de l'UPD (amputation, atteinte osseuse, décès) :

### 2.13.1. Amputation :

Plusieurs facteurs de risque peuvent être associés à une amputation du membre inférieur en cas d'IPD. Le travail de Pemayun et al [410], en identifiait les éléments suivants : une valeur d'HbA1c >8% , l'artériopathie, l'hypertriglycéridémie, l'HTA. Par conséquent, un bon contrôle glycémique, une détection précoce de l'artériopathie et une prise en charge adéquate des comorbidités comme l'hypertriglycéridémie et l'HTA sont à même de réduire le risque d'amputation [410].

Abbas et al [133] avait effectuée une méta-analyse étudiant l'UPD sur le continent africain. Tous les travaux publiés sur une période de 60 ans entre 1960 et 2020 avaient été inclus. La plupart des études trouvaient des taux d'amputation oscillant entre 3 et 61%. Le taux d'amputation rapporté en Tunisie était de 24% [458].

Il atteignait 79% au Maroc [459] et même jusqu'à 81% en Afrique du Sud [460].

Le travail de Rigato et al [376] publié en 2018 est le seconde méta-analyse africaine traitant la thématique. Elle concernait 10,894 patients avec UPD issus de 19 pays africains. Elle estimait la prévalence des amputations majeures à 15.5%.

Si nos résultats étaient cohérents avec la moyenne africaine, notre taux d'amputation était très élevé il concernait environ un tiers des patients. Diverses mesures d'ordre organisationnel et thérapeutique s'imposent afin de réduire ce chiffre.

Le travail d'Icer et al [461] mené en Turquie, décrivait un taux d'amputation de 41.4% chez les patients avec UPD.

Dans les pays en voie de développement comme le nôtre, l'éducation thérapeutique est un élément d'intervention crucial pour la réduction des amputations du membre inférieur. Cet outil simple et peu coûteux doit cibler à la fois le personnel médical, le patient et son entourage. Il permet d'instruire le patient des bonnes pratiques d'hygiène podologique et des recommandations à suivre en cas de suspicion de plaie [153].

Dans cette optique, le programme pilote Step by Step Foot Project conduit en Tanzanie et en Inde, et qui avait donné des résultats intéressants, en illustre l'importance [462].

### **2.13.2. Atteinte osseuse :**

L'atteinte osseuse est un facteur de risque d'amputation du membre inférieur chez les patients avec UPD [88] La fréquence de l'atteinte osseuse était variable dans la littérature. Si elle peut aggraver plus de 60% des UPD selon IWGDF [93] . Certaines revues en rapportaient des taux bien plus bas (10–15% selon Giurato et al. [463].

Le travail de Sanchez et al [414] effectué au Mexique décrivait une prévalence de 13.4%. Celui de Sannathimmappa à Oman [464] l'estimait à 24% alors qu'en Turquie, Ertugrul et al [406] l'évaluait à 34.8%.

### **2.13.3. Mortalité:**

Selon Nelzen et al [465], les diabétiques avec UPD avaient une espérance de vie à 05 ans plus réduite comparées aux non diabétiques avec UPD (56%) et à la population générale (68%).

Le taux de mortalité pour UPD variaient entre 10% après 16 mois de suivi [466] et jusqu'à 24 % après 05 ans [467].

Une étude réalisée dans une clinique spécialisée dans le pied à Liverpool indiquait une mortalité à 44% dans les 05 ans suivant une UPD [395].

Une étude norvégienne plus large avec un suivi sur 10 ans retrouvait une mortalité de 49% chez les patients avec une histoire d'UPD alors qu'elle ne dépassait pas 35.2% chez les patients sans antécédents d'UPD [468].

Dans la littérature, la mortalité liée à l'UPD en Afrique était très importante ; supérieure à celle observée chez nos patients. Elle était évaluée à 14.2% en moyenne selon Rigato et al [376]. D'après Abbas et al [133] , elle pouvait atteindre jusqu'à 55 % au Kenya . On notait des taux élevés en **Tanzanie** (16.7%) et au Nigeria (40.5%).

**Tableau 96:** Evolution des IPD selon les études

| <b>Auteur [Réf]</b>     | <b>Année</b> | <b>Lieu</b>    | <b>Ostéite</b> | <b>AMP</b>   | <b>AMP majeure</b> | <b>Décès</b> |
|-------------------------|--------------|----------------|----------------|--------------|--------------------|--------------|
| Richard et al [98]      | 2008         | France         | -              | 17           | 12.5               | 5.3          |
| Aziz et al [114]        | 2011         | Singapore      | 15.4           | 28           | -                  | -            |
| Zubair et al [469]      | 2011         | Inde           | 26.4           | 22.5         | -                  | 4.9          |
| Mendes et al [402]      | 2012         | Portugal       | 30.6           | -            | -                  | -            |
| Benkhadoura et al [380] | 2016         | Libye          | -              | 34.2         | -                  | -            |
| Reveles et al [14]      | 2016         | USA            | 48             | -            | -                  | -            |
| Pemayun et al [412]     | 2017         | Indonésie      | -              | -            | -                  | 10.7         |
| Saltoglu et al [416]    | 2018         | Turquie        | 37             | 22           | 17                 | 3            |
| Rigato et al [376]      | 2018         | Afrique        | -              | -            | 15.5               | 14.2         |
| Messenger et al [449]   | 2018         | Koweït         | 30             | 37           | -                  | -            |
| Fournier [432]          | 2020         | Canada         | -              | 36.9         | -                  | 30.6         |
| Jouhar et al [407]      | 2020         | Liban          | 50             | 42.70        | 20.40              | -            |
| Zhang et al [417]       | 2020         | Chine          | -              | 08.2         | -                  | -            |
| Li et al [435]          | 2021         | Chine          | -              | 41.8         | -                  | -            |
| Yan et al [421]         | 2022         | Chine          | 08.06          | -            | -                  | -            |
| <b>Notre étude</b>      | <b>2023</b>  | <b>Algérie</b> | <b>26.71</b>   | <b>30.86</b> | <b>21.6</b>        | <b>4.2</b>   |

### 3. Profil bactériologique et résistance aux antibiotiques :

#### 3.1. Profil bactériologique

La répartition par espèce met en lumière la prédominance nette du *S.aureus* (47.76%) dans notre série.

L'hétérogénéité de l'épidémiologie microbienne et de la sensibilité aux antibiotiques des bactéries impliquées dans les IPD rendent l'élaboration de recommandations consensuelles relatives à l'antibiothérapie empirique difficile à établir.

##### 3.1.1. Ratio de bactéries :

Dans la littérature, le nombre de bactéries isolés par patient est équivalent à nos résultats. Globalement, ce ratio se situait entre un et deux dans la majorité des études.

Des résultats similaires étaient observés en Malaisie (1.5) [470] et en Inde (1.5 ; 1.8) [471][472].

Le travail de Najari et al [109] en Iran rapportait un ratio de 0.90. En Inde, Gadepalli et al [390] publiait un rapport supérieur à 2 (2.3)

**Tableau 97:** Ratio des bactéries isolées des IPD selon les études

| Auteur [Réf]           | Année       | Lieu           | Ratio bactéries/patient |
|------------------------|-------------|----------------|-------------------------|
| Mendes et al [402]     | 2012        | Portugal       | 3.00                    |
| Sanchez et al [414]    | 2017        | Mexique        | 1.14                    |
| Son et al [413]        | 2017        | Corée du Sud   | 1.12                    |
| Wu et al [391]         | 2018        | Chine          | 1.30                    |
| Neves et al [102]      | 2019        | Portugal       | 1.44                    |
| Goh et al [397]        | 2020        | Malaisie       | 1.90                    |
| Mac Donald et al [108] | 2021        | Ecosse         | 2.74                    |
| <b>Notre série</b>     | <b>2023</b> | <b>Algérie</b> | <b>1.56</b>             |

### 3.1.2. Infection mono microbienne vs polymicrobienne :

La répartition entre infections monomicrobiennes et polymicrobiennes était équivalente chez nos patients. Si les IPD étaient souvent décrites comme polymicrobiennes, les travaux de Wu et al [391] (56.8%), Carro et al [67] (69.4 %), et Li et al [435] (88.1%) indiquait une prédominance des infections monomicrobiennes.

**Tableau 98:** Répartition selon la nature mono ou polymicrobienne de l'IPD

| <b>Auteur [Réf]</b>  | <b>Année</b> | <b>Lieu</b>    | <b>Monomicrobienne</b> | <b>Polymicrobienne</b> |
|----------------------|--------------|----------------|------------------------|------------------------|
| Tascini et al [473]  | 2011         | Italie         | 60.5                   | 39.5                   |
| Zubair et al [448]   | 2011         | Inde           | 32                     | 68                     |
| Aziz et al [114]     | 2011         | Singapore      | 48                     | 52                     |
| Mendes et al [402]   | 2012         | Portugal       | 16.3                   | 83.7                   |
| Sugandhi et al [113] | 2014         | Inde           | 78.57                  | 21.43                  |
| Garcia et al [106]   | 2015         | Mexique        | 36.36                  | 63.64                  |
| Rastogi et al [105]  | 2016         | Inde           | 93.2                   | 06.8                   |
| Hassan et al [474]   | 2019         | Egypte         | 77.3                   | 22.7                   |
| Alhubail et al [475] | 2020         | Koweit         | 57.3                   | 34.8                   |
| Jouhar et al [407]   | 2020         | Liban          | 46                     | 54                     |
| <b>Notre série</b>   | <b>2023</b>  | <b>Algérie</b> | <b>52.9</b>            | <b>47.1</b>            |

### 3.1.3. Répartition selon le groupe de bactéries :

La fréquence des CGP dans notre série était supérieure à celle rapportée en en Turquie [406]; Maroc [476] , Malaisie [397]. Elle était comparable à celle décrite en France [98] et en Italie [473] mais inférieure à celle décrite au Brésil [477].

Concernant les BGN, notre taux était en dessous de la plupart des études recueillies notamment au Maroc [476] ,Tunisie[411] , Liban [407] , Inde [105][415][448] , Turquie [104], Malaisie [397] , Chine [391][421] , Amérique Latine [67][414].

### Répartition selon les bactéries:

Dans la littérature, L'épidémiologie bactérienne des IPD est variable selon la localisation géographique.

*S.aureus* demeure un pathogène important dans les IPD de par le monde.

Dans une méta analyse récente (2021) totalisant 122 études évaluant le profil bactériologique des IPD et portant sur 16159 patients , Mac Donald et al [108] rapportait la prédominance du *S.aureus* (23.4%) . La répartition des principales autres espèces était la suivante : *P.aeruginosa* (11.1), *E.coli* (11), *Proteus spp* (08.3%), *K.pneumoniae* (6.9), *Enterococcus spp* (5.4%).

Dans les pays occidentaux, *S.aureus* est le germe prédominant dans les IPD. Aux Etats-Unis, en Europe et en Australie, il représente plus de 40% des pathogènes identifiés [15][141][478].

Aux Etats –Unis, Henig et al [479] estimaient à 55% le taux des IPD à *S.aureus* alors que Reveles et al l'évaluait à 46% [13].

A travers l'Asie et en Turquie, le rôle du *S.aureus* dans les IPD est moins prépondérant. Il était isolé dans moins de 20% des cas au cours de la dernière décennie. Inversement, les BGN étaient nettement plus fréquemment isolés que les CGP [104][395][406][416].

Si l'épidémiologie microbienne des *Entérobactérales* est différente selon les régions en Asie et en Turquie, *P.aeruginosa* reste l'espèce la plus constamment isolée [396][406][415][416]. L'Inde et le Koweït rapportaient les taux le plus élevés de *P.aeruginosa* à travers le continent (25-43%) [396][415].

Dans les pays occidentaux, *P.aeruginosa* compte parmi les agents les plus fréquemment isolés mais les taux variaient considérablement selon les études [13][141][479][480].

Aux Etats-Unis les *Entérobactérales* étaient plus fréquemment observées que *P.aeruginosa* (48.6% vs 13.6%) [13] [141] [479].

En Amérique Latine, Carro al [67] décrivait dans son article le profil bactériologique des IPD dans 17 centres spécialisés relevant de 04 pays (Argentine, Guatemala, Salvador, Chili). *S.aureus* (26.3) était l'espèce prédominante suivie par *Enterococcus spp* (15.3) et *Streptococcus spp* (08.1%).

Au Mexique, *S.aureus* était la principale espèce suivie d'*Enterobacter spp* et *Streptococcus spp* [414]. Au Brésil [477] *Enterococcus spp* devançait *S.aureus* au premier rang des espèces isolées et *P.aeruginosa* était l'espèce la plus fréquente parmi les BGN.

Au Maghreb , le travail de Belefquih et al au Maroc [476] rapportait une prédominance des *Entérobactérales* 31.8% suivies par *S.aureus* (12.6%), *Streptococcus* 12.3% et les BNF 11.7%. En Tunisie, les résultats de 03 études décrites étaient plutôt contradictoires: les *entérobactérales* prédominaient dans les travaux de Benmoussa et al [411] et Benkhalifa et al [481] alors que le *S.aureus* était l'espèce majeure dans la 3<sup>e</sup> [482].

Les streptocoques ne semblent pas être des bactéries fréquemment isolées des IPD en dépit de leur rôle important dans les infections cutanées. Les taux rapportés étaient variables : 00% au Mexique [106] ;6.5% en Corée du Sud [413]; 7% en Malaise [397] , 8.5% en France [98] , 8.9% en Arabie Saoudite [483] ; 10.4% au Portugal [102] , 21% à Singapour [114] .

Les entérocoques infectent habituellement les plaies chroniques et particulièrement après traitement par les céphalosporines. La fréquence des entérocoques était également variable selon les séries : 1.6% aux Etats-Unis [14] , 4% en Malaisie[397]et Inde [113] , 8.1 % en France [98] , 12% au Portugal [102] , 15.2% en Iran [109].

La recherche des bactéries anaérobies n'avait pas été effectuée chez nos patients faute de moyens. Les taux observés dans la littérature pour les anaérobies pouvaient varier entre 01% au Liban [407] ; 12 % en Malaisie [397] , 1.4% en Corée du Sud [413] ; 3.4% en Turquie [406] ; 2.6% en Amérique Latine [67] ; 10.06 % en Inde [448].

**Tableau 99** : Profil bactériologique des IPD selon les études

| <b>Auteur [Réf]</b>     | <b>Année</b> | <b>Lieu</b>     | <b>SA</b>    | <b>PA</b>   | <b>EC</b>    | <b>MIR</b>  | <b>KP</b>   | <b>ENT</b>  |
|-------------------------|--------------|-----------------|--------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| Richard et al [98]      | 2008         | France          | 36.5         | 09.6        | 08.5         | 04.4        | 01.1        | 08.1        |
| Tascini et al [473]     | 2011         | Italie          | 29.9         | 10.3        | -            | -           | -           | -           |
| Mendes et al [402]      | 2012         | Portugal        | 36.7         | 4.8         | 0.7          | -           | -           | -           |
| Sugandhi et al [113]    | 2014         | Inde            | 41           | 35          | 4            | -           | -           | 4           |
| Garcia et al [106]      | 2015         | Mexique         | 42           | 03          | 36           | -           | -           | -           |
| Benkhadoura et al [380] | 2016         | Libye           | 45.3         | 36.2        | -            | -           | -           | -           |
| Hatipoglu et al [104]   | 2016         | Turquie         | 11.4         | 12.4        | 15           | -           | -           | -           |
| Reveles et al [14]      | 2016         | Etats-Unis      | 46           | 08          | -            | -           | -           | -           |
| Son et al [413]         | 2017         | Corée du Sud    | 26.3         | 9.4         | 7.2          | 2.0         | 3.2         | 1.6         |
| Kateel et al [110]      | 2017         | Inde            | 40.81        | 30.61       | 34.69        | -           | 12.63       | 05.1        |
| Saltoglu et al [416]    | 2018         | Turquie         | 20           | 19          | 12           | -           | -           | -           |
| Sekhar et al [415]      | 2018         | Inde            | 29.9         | 25.7        | 9.89         | 5.08        | -           | -           |
| Al Ayed et al [483]     | 2018         | Arabie Saoudite | 35           | 15.6        | -            | -           | 6.7         | -           |
| Najari et al [109]      | 2019         | Iran            | 39.5         | -           | 17.1         | -           | -           | 15.2        |
| Mutonga et al [115]     | 2019         | Kenya           | 16           | 7           | 15           | 11          | -           | -           |
| Neves et al [102]       | 2019         | Portugal        | 35.2         | 12          | 5.6          | -           | 3.2         | 12          |
| Alhubail et al [475]    | 2020         | Koweït          | 17.9         | 14.6        | 6.1          | 4.4         | 8.1         | -           |
| <b>Notre série</b>      | <b>2023</b>  | <b>Algérie</b>  | <b>47.76</b> | <b>5.04</b> | <b>11.57</b> | <b>5.97</b> | <b>6.53</b> | <b>3.92</b> |

### **3.2. Résistance aux antibiotiques :**

#### **3.2.1. Résistance aux antibiotiques des souches cliniques :**

##### **3.2.1.1. Résistance du *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques :**

###### **▪ $\beta$ -lactamines :**

###### **Pénicilline G :**

La fréquence de la résistance à la pénicilline G dans notre série (93.75%) était équivalente à la moyenne nationale décrite dans le 20ème rapport d'évaluation AARN de 2019 (97.52%) [484]. Elle était cohérente avec de plusieurs études concernant l'IPD et avec l'évolution de la résistance à la pénicilline G depuis de nombreuses années qui considère que pas moins de 90% des souches de *S.aureus* y sont résistantes

###### **Méticilline :**

Depuis sa découverte en 1961, le *S.aureus* résistant à la méticilline est devenu un pathogène redoutable d'abord à l'hôpital et ensuite dans la communauté avec l'émergence au début des années 1990 des souches communautaires CA-MRSA portant le gène de la toxine de Pantone-Valentine leukocidine (PVL). Les souches de SARM ont largement diffusé dans l'ensemble des continents et sont devenues endémiques dans de nombreux pays. Ce qui est particulièrement préoccupant dans les établissements de soins vu que le SARM est une bactérie multirésistante (BMR) par excellence [18][264].

Le taux de SARM isolés du pied dans notre étude était de 66.79%. La proportion de SARM avait nettement diminué dans notre institution. Elle était passée de 81.35% en 2015 ; à 52.63% en 2018.

Le travail de notre collègue Djahmi et al [485] conforte nos résultats. Dans son travail consacré également au *S.aureus* isolé des IPD dans le même service que le notre et publié en 2013, la fréquence des MRSA était de 85.9%. La diminution de la pression de sélection à l'oxacilline, par non disponibilité de cette molécule à partir de 2018, ne saurait expliquer à elle seule cette évolution car la tendance baissière avait été amorcée avant la non disponibilité de la molécule. Le remplacement clonal par diffusion et implantation de nouveaux génotypes plus sensibles à l'oxacilline, paraîtrait bien plus plausible.

Seule une étude moléculaire exhaustive étudiant les clones en circulation durant cette période pouvait apporter une explication à cette réduction dans la fréquence des SARM.

Néanmoins, notre taux global de SARM est effarant et demeure largement supérieur aux chiffres décrits de par le monde.

Ce taux était nettement plus important que la moyenne nationale rapportée dans le 20ème rapport AARN 2019 qui l'évaluait à 36.96% [484].

La prévalence des SARM dans le monde varie selon la localisation géographique.

En Europe, le rapport de l'ECDC 2022 [486], situait la prévalence des SARM entre 01.4-49.1%. Parmi les 40 pays faisant partie du réseau, aucun n'avait rapporté un taux moyen supérieur à 50% et seulement 10 pays (25%) présentaient des taux supérieurs à 25%.

Aux Etats-Unis, le rapport du CDC 2019 [487], ne fournissait pas de prévalence, mais donnait le nombre d'infections et de décès à SARM. Ainsi, 323700 infections et 10600 décès y avaient été recensés.

Cependant, ces chiffres avaient baissé en Europe comme aux Etats-Unis en raison des mesures de lutte contre les BMR. On notait ainsi une diminution du taux de SARM par rapport à 2014 en Europe (0.9-56%)[486] et 2013 aux Etats-Unis (401000cas et 13600 décès soit une baisse de 21%) [487].

Selon la littérature, 10 à 32% des IPD sont dues aux SARM [488]. Hormis le travail de Djahmi et al [485] , nos résultats étaient nettement supérieurs à ceux rapportés dans toutes les études que nous avons pu consulter et à travers tous les continents.

Dans une méta-analyse de 2021 qui englobait 18 études couvrant différentes régions du monde (Asie, Inde , Europe, Etats unis, Australie, Moyen orient, Turquie), Hawkins et al [13] situait la prévalence du SARM dans les IPD entre 16-44%.

Zenelaj et al [489] dans une revue de 50 travaux publiés entre 2000-2014 issus de tous les continents retrouvait un taux de SARM de 11%.

En Amérique Latine, une cohorte de 17 centres spécialisés dans la prise en charge du pied diabétique relevant de 04 pays (Argentine, Chili, Guatemala, Salvador) analysée par Carro et al en 2020 estimait la prévalence du SARM à 37% [67].

Aux Etats Unis ; Reveles et al [14] rapportait un taux de 15 % en 2016 et Henig et al un taux de 31.4% en 2018 .Les taux du SARM dans les IPD sont en augmentation constante dans certaines régions aux Etats-Unis dépassant ceux du SASM [479].

Au Maghreb ; ce taux était estimé à 40% en Tunisie en 2022 [482] ; et 04.7% au Maroc en 2016 [476].

Notre taux de SARM était également largement supérieur à ceux mentionnées dans d'autres études en : Afrique : Soudan[418], Kenya [115] , Europe : France [98][343], Portugal[102][402][419],Ecosse [108], Turquie [104][406][416], Asie : Arabie Saoudite[483], Koweït [396], Liban [407], Iran [109], Inde [105][113][415], Singapour [114], Corée du Sud [413] , Chine [391], Amérique Latine [67] ; Mexique [106]; Brésil [477].

#### ▪ **Résistance aux autres classes d'antibiotiques :**

Globalement, la moitié de nos souches étaient résistantes aux aminosides, aux fluoroquinolones, à l'acide fusidique ,aux macrolides et aux tétracyclines.

Nos isolats étaient par conséquent plus résistants pour ces antibiotiques que la moyenne nationale rapportée dans le 20ème rapport AARN 2019 [484].

De même, nos souches étaient également plus résistantes que celles isolées des IPD dans plusieurs études décrites dans la littérature.

Le tableau 100 décrit la sensibilité aux antibiotiques des souches de *S.aureus* isolées des IPD dans la littérature.

Les SARM sont associés à un risque plus important d'échec thérapeutique, de morbidité, et de surcoûts liés à l'hospitalisation [488]. Elles peuvent même retarder la guérison de l'ulcère [490].

Les conséquences thérapeutiques de la méticillincorésistance sont bien connues.Les souches MRSA sont résistantes à toutes les bêta-lactamines disponibles en Algérie (y compris les carbapénèmes). Ceftaroline et ceftobiprole, deux nouvelles céphalosporines de 5<sup>e</sup> génération pouvant être actives sur les SARM, ne sont pas encore commercialisées dans notre pays[657] [658].

Le traitement des IPD à *S.aureus* pose un défi majeur dans notre institution au regard du niveau effarant de la méticillincorésistance et de la forte multirésistance de nos isolats.

Les glycopeptides, la pristinaamycine, la fosfomycine et la rifampicine sont les molécules les plus efficaces pour le traitement de nos IPD à *S.aureus*.

Le recours à la vancomycine devient presque systématique particulièrement devant des infections sévères ou chez des patients fragiles, ce qui augmente la pression de sélection sur les glycopeptides et augmente le risque d'apparition de VISA , hétéro-VISA voire de VRSA [16].

**Tableau 100 :** Taux de résistance aux antibiotiques des souches de *S.aureus* isolées des IPD selon les études

| <b>Auteur [Réf]</b>      | <b>Année</b> | <b>Lieu</b>     | <b>SARM</b>  | <b>GM</b>    | <b>CIP</b>   | <b>SXT</b>   | <b>QDA</b>   | <b>E</b>    | <b>FA</b>    |
|--------------------------|--------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|--------------|
| Tascini et al [473]      | 2011         | Italie          | 22           | 27           | 30           | 05           | -            | -           | -            |
| Mendes et al [402]       | 2012         | Portugal        | 21.8         | -            | -            | -            | -            | -           | -            |
| Radji et al [444]        | 2014         | Indonésie       | -            | 10           | 40           | -            | -            | 40          | -            |
| Dunyach-Rémy et al [343] | 2017         | France          | 09.8         | -            | -            | -            | -            | -           | -            |
| Sanchez et al [414]      | 2017         | Mexique         | -            | 35           | 42           | 37           | -            | 66          | -            |
| Sekhar et al [415]       | 2018         | Inde            | 04.8         | -            | -            | -            | -            | -           | -            |
| Wu et al [391]           | 2018         | Chine           | 21.1         | 27.6         | 18.8         | 18.8         | 00           | 51.8        | -            |
| Hamid et al [418]        | 2020         | Soudan          | 08.4         | -            | -            | -            | -            | -           | -            |
| AlHubail et al [475]     | 2020         | Koweït          | 06.7         | 22           | 27           | -            | -            | 53.6        | -            |
| Goh et al [396]          | 2020         | Malaisie        | 51.7         | 44.8         | -            | 25.8         | -            | 56          | 51.7         |
| Carro et al [67]         | 2020         | Amérique Latine | 37           | -            | -            | -            | -            | -           | -            |
| Shahrokh et al [491]     | 2021         | Iran            | 38.49        | 51.30        | 47.62        | 67.27        | 00           | 64.56       | -            |
| Sannathimmappa [464]     | 2021         | Oman            | 59.09        | 08.5         | 22.5         | 00           | -            | 20          | -            |
| Arfaoui et al [482]      | 2022         | Tunisie         | 40%          | -            | -            | -            | -            | -           | -            |
| Li et al [435]           | 2022         | Chine           | 27.5         | 25.5         | 23.5         | -            | 2            | 58.8        | -            |
| Du et al [103]           | 2022         | Chine           | 39           | 38.5         | 50           | 21.7         | -            | 67.6        | -            |
| <b>Notre série</b>       | <b>2023</b>  | <b>Algérie</b>  | <b>66.79</b> | <b>44.92</b> | <b>49.61</b> | <b>37.89</b> | <b>04.29</b> | <b>45.7</b> | <b>50.39</b> |

### **3.2.1.2. Résistance des Bacilles à Gram négatif aux ATB :**

A côté du *S.aureus*, les Entérobactérales, particulièrement *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, ainsi que *Pseudomonas aeruginosa* sont les principales bactéries impliquées dans les IPD de par le monde. Nous nous intéresserons à discuter leur résistance aux antibiotiques.

#### **A. Résistance des Entérobactérales aux antibiotiques :**

Comme pour le *S.aureus*, nos souches d'Entérobactérales se distinguaient par une forte multirésistance aux principaux antibiotiques utilisés pour le traitement des infections. La résistance globale aux antibiotiques suivants dépassait 50% : aminopénicillines, céphalosporines de 1<sup>e</sup> génération (C1G), céphalosporines de 3<sup>e</sup> (C3G), amoxicilline-clavulanate, cotrimoxazole, fluoroquinolones. La résistance à la gentamicine était également importante, elle concernait 40% de nos souches.

Fait encourageant, la résistance aux carbapénèmes demeurait constamment faible ne dépassant pas 1% mais la pression de sélection exercée sur ces molécules à cause de la résistance alarmante de nos souches aux C3G doit nous inciter à une surveillance régulière et continue pour détecter le plus précocement possible l'apparition de souches productrices de carbapénémases et d'endiguer leur diffusion.

La résistance des Entérobactérales aux C3G est un fléau sanitaire aux conséquences dramatiques. La dissémination des souches BLSE par voie manuportée et les échecs thérapeutiques y afférents compliquent la prise en charge des patients [486].

Aux Etats-Unis, le rapport du CDC2019[487] recensait 197 400 infections à Entérobactérales BLSE responsables de 9100 décès. La proportion de ces souches avait doublé depuis le rapport CDC 2013, lequel rapportait 26 000 cas d'infections associées aux soins dont 1300 décès.

Dans les IPD, nos souches étaient plus résistantes que celles observées au Maroc [635] et en Amérique latine [67]

#### **B. Résistance d'Escherichia coli et de Klebsiella pneumoniae aux antibiotiques :**

La résistance aux antibiotiques d'*E.coli* et de *K.pneumoniae* dans notre série reflétait dans son ensemble le profil précédemment décrit chez les Entérobactérales avec quelques variations qui devraient être signalées :

une résistance aux C3G extrêmement élevée chez *K.pneumoniae* (80%) ainsi que de taux de résistance nettement plus importants (dépassant 60%) pour les fluoroquinolones et le cotrimoxazole chez les 02 espèces.

Nos taux de résistance étaient bien plus importants que ceux mentionnés dans le 20ème rapport national AARN 2019 [484].

Par comparaison à d'autres études portant sur les IPD, nos taux de résistance aux C3G chez *E. coli* et *K.pneumoniae* étaient nettement supérieurs à ceux observés dans les autres pays, à savoir en Italie [473], Turquie [104], Koweït[475], Oman [464], Inde [107] , Chine [391] et Brésil [477] . La tendance était la même pour le cotrimoxazole et les fluoroquinolones.

Les carbapénèmes étaient les plus actives sur les entérobactéries aussi bien dans notre étude que dans la littérature. On rapportait toutefois des proportions importantes chez *K.pneumoniae* à Oman [464] et au Brésil [477].

Les tableaux ci-dessous résument les taux de résistance aux principaux antibiotiques chez *E.coli* et *K.pneumoniae* isolées des IPD.

**Tableau 101** : Taux de résistance aux antibiotiques des souches d'*E.coli* isolées des IPD selon les études

| <b>Auteur [Réf]</b>        | <b>Année</b> | <b>Lieu</b>    | <b>CTX</b>   | <b>IPM</b>   | <b>GM</b>    | <b>SXT</b>   | <b>CIP</b>   |
|----------------------------|--------------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Tascini et al [473]        | 2011         | Italie         | 15           | 02           | 10           | 32           | 19           |
| Hatipoglu et al [104]      | 2016         | Turquie        | 45.45        | 00           | -            | -            | 52.83        |
| Saseedhraan et al [107]    | 2017         | Inde           | 23           | -            | 62           | 15           | 13           |
| Wu et al [391]             | 2018         | Chine          | 37.5         | 06.5         | 53.1         | -            | 69.7         |
| Neves et al [102]          | 2019         | Portugal       | 57           | 00           | 43           | -            | 100          |
| Alhubail et al [475]       | 2020         | Koweït         | 31.6         | 00           | 2.7          | 60.6         | 36.8         |
| Sannathimmappa et al [464] | 2021         | Oman           | 38           | 3            | 17           | 41           | -            |
| Palomo et al [477]         | 2022         | Brésil         | 22.3         | 00           | -            | -            | 45.5         |
| Du et al [103]             | 2022         | Chine          | 04.3         | -            | -            | -            | -            |
| <b>Notre étude</b>         | <b>2023</b>  | <b>Algérie</b> | <b>56.45</b> | <b>01.61</b> | <b>40.32</b> | <b>62.90</b> | <b>61.29</b> |

**Tableau 102 :** Taux de résistance aux antibiotiques des souches de *K.pneumoniae* isolées des IPD selon les études

| <b>Auteur [Réf]</b>        | <b>Année</b> | <b>Lieu</b> | <b>CTX</b> | <b>IPM</b> | <b>GM</b> | <b>SXT</b> | <b>CIP</b> |
|----------------------------|--------------|-------------|------------|------------|-----------|------------|------------|
| Hatipoglu et al [104]      | 2016         | Turquie     | 27.27      | 00         | -         | -          | 18.18      |
| Saseedharan et al [107]    | 2017         | Inde        | 41         | -          | 51        | 10         | 12         |
| Sanchez et al [414]        | 2017         | Mexique     | 40         | -          | 67        | 53         | 53         |
| Wu et al [391]             | 2018         | chine       | 10.8       | 00         | 21.6      | -          | 18.9       |
| Najari et al [109]         | 2019         | Iran        | 77.8       | -          | -         | -          | -          |
| Goh et al [397]            | 2020         | Malaisie    | 07         | 00         | 11        | -          | 14         |
| Alhubail et al [475]       | 2020         | Koweït      | 37.4       | 00         | 09        | 39         | 22.8       |
| Sannathimmappa et al [464] | 2021         | Oman        | 40         | 17         | 17        | 43         | -          |
| Palomo et al [477]         | 2022         | Brésil      | 59.4       | 25         | -         | -          | 66.7       |
| <b>Notre étude</b>         | 2023         | Algérie     | 80         | 02.86      | 57.14     | 71.43      | 65.71      |

### **C. Résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques :**

Clairement reconnu comme un pathogène nosocomial majeur, *P.aeruginosa* est fréquemment isolée d'IPD. Ce germe pose un déficit thérapeutique majeur en raison de sa multirésistance naturelle à de nombreuses classes d'antibiotiques mais aussi sa propension à acquérir facilement divers mécanismes de résistance aux antibiotiques [240].

40.74% de nos souches étaient résistantes à la ceftazidime. Ce taux était bien supérieur à celui publié par le dans le 20ème rapport national AARN 2019 qui l'estimait à 16.41% [484]. La situation est totalement inversée pour l'imipénème et notre taux de résistance était nettement inférieur à celui rapporté dans même rapport (17.05). Les taux de résistance pour la ciprofloxacine et la gentamicine étaient en revanche équivalents.

Concernant les IPD, nos souches étaient nettement plus résistantes à la ceftazidime que celles isolées dans la quasi-totalité des études. Seul le travail de Hamid et al (Soudan) [418] rapportait une résistance de 100% à la ceftazidime.

L'imipénème retenait une excellente activité sur nos souches qui étaient globalement plus sensibles que celles décrites dans la littérature ; des taux de résistance dépassant 20% avaient été rapportés en Italie [473] et au Brésil [477].

Nos taux de résistance à la ciprofloxacine et la gentamicine étaient également plus faibles que ceux rapportés dans la majorité des études. Les taux publiés variaient entre 12.8% [391] et 53% [102] pour la cirpofloxacine ; et entre 08 % [397] et 42.9 % [418] pour la gentamicine.

Le tableau suivant rapporte les taux de résistance de *P.aeruginosa* aux principaux antibiotiques utilisés pour le traitement des IPD.

**Tableau 103:** Résistance aux antibiotiques des souches de *P.aeruginosa* isolées des IPD selon les études

| <b>Auteur [Réf]</b>        | <b>Année</b> | <b>Lieu</b>    | <b>CAZ</b>   | <b>TZP</b>   | <b>IPM</b>   | <b>GM</b>    | <b>CIP</b>   |
|----------------------------|--------------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Tascini et al [473]        | 2011         | Italie         | 17           | 19           | 26           | 26           | 36           |
| Hatipoglu et al [104]      | 2016         | Turquie        | 28.89        | 26.19        | 15.91        | -            | 31.87        |
| Sanchez et al [414]        | 2017         | Mexique        | -            | -            | -            | 27           | 33           |
| Wu et al [391]             | 2018         | Chine          | 12.8         | 00           | 05.7         | 15.4         | 12.8         |
| Sekhar et al [415]         | 2018         | Inde           | 00           | 00           | 00           | 33.3         | 16.7         |
| Neves et al [102]          | 2019         | Portugal       | 20           | 33           | 20           | 13           | 53           |
| Alhubail et al [475]       | 2020         | Koweït         | 34.3         | -            | 15           | 20           | 22.8         |
| Hamid et al [418]          | 2020         | Soudan         | 100          | -            | 03.7         | 42.9         | 29           |
| Goh et al [397]            | 2020         | Malaisie       | 10           | 18           | 09           | 08           | 18           |
| Sannathimmappa et al [464] | 2021         | Oman           | 35           | 12           | 18           | 17           | 30           |
| Palomo et al [477]         | 2022         | Brésil         | 23.9         | 42.9         | 23.9         | -            | 52.4         |
| <b>Notre étude</b>         | <b>2023</b>  | <b>Algérie</b> | <b>40.74</b> | <b>40.74</b> | <b>03.70</b> | <b>18.52</b> | <b>18.52</b> |

#### D. Fréquence des bactéries multirésistantes (BMR) :

La fréquence effarante de nos BMR pourrait s'expliquer non seulement par la dissémination et la transmission manuportée des certaines souches et notamment le SARM et les *Entérobactérales* productrices de BLSE mais également par la pression de sélection exercée par l'utilisation abusive et anarchique des antibiotiques tant en milieu hospitalier qu'en médecine de ville.

**Tableau 104** : Répartition des BMR isolées des IPD selon les études

| Auteur [Réf]               | Année       | Lieu           | BMR          | SARM         | EC3GR              | CRE          | PAMR         | PARC         |
|----------------------------|-------------|----------------|--------------|--------------|--------------------|--------------|--------------|--------------|
| Richard et al [98]         | 2008        | France         | 23.94        | 62.7         | 18.6               | -            | 11.9         | -            |
| Zubair et al [469]         | 2011        | Inde           | 54           | 43.2         | 68.5               | -            | -            | -            |
| Lavery et al [492]         | 2014        | Etats-Unis     | -            | 29.8         | -                  | -            | -            | -            |
| Sugandhi et al [113]       | 2014        | Inde           | -            | 19           | 44                 | -            | -            | -            |
| Benmoussa et al [411]      | 2016        | Tunisie        | 9.5          | -            | -                  | -            | -            | -            |
| Belefequih et al [476]     | 2016        | Maroc          | -            | 04.7         | 14.1               | 03.8         | -            | -            |
| Saseedharan et al [107]    | 2017        | Inde           | -            | -            | -                  | 16.8         | -            | 18.6         |
| Sekhar et al [415]         | 2018        | Inde           | -            | 5            | 5                  | -            | -            | -            |
| Wu et al [384]             | 2018        | Chine          | 32.4         | 47.1         | 40                 | -            | -            | -            |
| Beltran et al [493]        | 2019        | Colombie       | -            | 13.6         | -                  | -            | -            | -            |
| Sannathimmappa et al [464] | 2021        | Oman           | 35.62        | 48.15        | 61.53              | 11.29        | -            | -            |
| Du et al [103]             | 2022        | Chine          | -            | 30.4         | 19.1               | -            | -            | -            |
| Liu et al [447]            | 2022        | Chine          | 51           | 42           | 77%(EC)<br>34%(KP) | -            | 24%          | -            |
| <b>Notre série</b>         | <b>2023</b> | <b>Algérie</b> | <b>56.60</b> | <b>66.79</b> | <b>56.61</b>       | <b>01.06</b> | <b>18.52</b> | <b>03.70</b> |

### **3.2.2. Résistance aux antibiotiques des souches de portage de *Staphylococcus aureus*:**

#### **▪ Résistance des souches de portage nasal de *Staphylococcus aureus* :**

Nos souches du portage nasal présentaient une forte résistance à la méticilline, aux aminosides et aux fluoroquinolones. Nos taux de résistance pour ces antibiotiques étaient supérieurs à ceux décrits pour le *S.aureus* dans le 20ème rapport national AARN 2019 [484].

Pour le cotrimoxazole, l'acide fusidique et la tétracycline, nos taux se situaient dans la moyenne nationale. La rifampicine, les macrolides et les synergistines étaient plus actives sur nos souches.

Aucune souche résistante aux glycopeptides, à la daptomycine, au linézolide, à la mupirocine n'avait été isolée dans notre série.

Le taux de SARM dans notre série était nettement supérieur à celui rapporté dans la littérature chez les diabétiques avec IPD. Il était plus élevé que le taux observés en France [343], au Royaume-Uni [490], en Turquie[23], en Iraq[24], aux Etats-Unis [342] et à Taiwan[341].

L'étude iraquienne de Taha et al [24] retrouvait le taux de MRSA le plus élevé avec 40.85%, les autres travaux montraient tous des taux inférieurs à 20%.

Seuls les travaux de Taha (Iraq) [24] et Lin (Taiwan) [341] avaient décrit le profil de résistance aux autres antibiotiques.

Nos souches étaient globalement plus résistantes que celles étudiées par Taha et al [24]. Elles présentaient une résistance équivalente aux fluoroquinolones que les souches de Lin[341] avec en revanche une meilleure sensibilité aux macrolides et au cotrimoxazole.

Concernant les populations autres que les diabétiques avec IPD, notre taux de SARM était également largement plus important que celui rapporté dans la communauté [494], chez le personnel médical [495], chez des enfants malades [496], dans les urgences[497], chez divers patients hospitalisés[498][499][500] mais également en réanimation[501] et chez les hémodialysés[502].

L'étude de Moschou et al [503] effectuée en Grèce chez des personnes âgées décrivait un taux de MRSA semblable au nôtre. Des taux de SARM supérieurs avaient été rapportés chez des patients externes [504] et des patients avec des infections cutanées [499].

**Tableau 105** : Taux de résistance aux antibiotiques des souches de portage nasal de *S.aureus* dans les IPD selon les études

| Auteur                   | Année       | Lieu           | SARM         | FQ           | ERY          | CLI          | FA           | RIF         | SXT          |
|--------------------------|-------------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|--------------|
| Stanaway et al [490]     | 2007        | Royaume-Uni    | 16.92        | -            | -            | -            | -            | -           | -            |
| Kutlu et al [23]         | 2012        | Turquie        | 9.9          | -            | -            | -            | -            | -           | -            |
| Taha et al [24]          | 2013        | Iraq           | 40.85        | 27.71        | 13.25        | 21.69        | 15.66        | 2.41        | -            |
| Haleem et al [342]       | 2014        | Etats-Unis     | 8.8          | -            | -            | -            | -            | -           | -            |
| Dunyach-Remy et al [343] | 2016        | France         | 16.5         | -            | -            | -            | -            | -           | -            |
| Lin et al [341]          | 2018        | Taiwan         | 5.4          | 47.1         | 88.2         | 88.2         | 8.8          | -           | 35.3         |
| <b>Notre série</b>       | <b>2023</b> | <b>Algérie</b> | <b>53.04</b> | <b>49.56</b> | <b>24.35</b> | <b>20.87</b> | <b>37.39</b> | <b>0.87</b> | <b>13.91</b> |

▪ **Résistance des souches de portage digestif de *Staphylococcus aureus*:**

Nos souches de portage digestif étaient moins résistantes que nos souches cliniques et que celles issues du portage nasal.

Les taux de résistance aux antibiotiques les plus élevés dans notre série étaient par ordre décroissant : pénicilline G (94.44), méticilline (38.89), amikacine (36.11), fluoroquinolones (36.11), tobramcyine (33.33%) et gentamicine (27.78%).

Les autres antibiotiques affichaient des taux de résistance inférieurs à 20 % : tétracyclines, acide fusidique, érythromycine, clindamycine et chloramphénicol.

La résistance aux bêta-lactamines (pénicilline G et méticilline), aux aminosides, au cotrimoxazole et à la clindamycine était semblable à la moyenne nationale (20ème rapport national AARN 2019) [484].

Elle y était inférieure pour la rifampicine, les macrolides, et l'acide fusidique et était plus importante pour les fluoroquinolones, les synergistines et le chloramphénicol .

Aucune souche résistante à la rifampicine, à la fosfomycine, aux glycopeptides, à la daptomycine, au linézolide, à la mupirocine n'avait été détectée.

Les études concernant le portage digestif s'étaient presque exclusivement intéressées à évaluer la résistance à la méticilline. Elles ciblaient des populations très hétérogènes (adultes en bonne santé et malades issus de divers services, des patients de réanimation, des nouveau-nés, des enfants malades et en bonne santé).

Nous n'avons relevé aucun travail étudiant le portage digestif et la résistance aux antibiotiques des souches digestives de *S.aureus* chez les diabétiques avec IPD.

Plusieurs études avaient été conduites aux Etats-Unis. Elles retrouvaient des taux variables de SARM. Seule l'étude de Boyce [505] affichait un taux inférieur au notre, les autres études se caractérisaient par des taux de SARM largement supérieurs qui pouvaient atteindre 76.9% [361][362][506].

Les séries décrites à Taiwan [507] et en Chine [353] montraient des taux SARM très inférieurs au nôtre.

La méta-analyse d'Acton [26] qui remontait à 2009 et qui ne ciblait pas particulièrement la population diabétique recensait 15 études portant sur le portage digestif du SARM. Elle retrouvait une moyenne globale de MRSA de 8.65% avec un intervalle situé entre 05.26% et 32.69%.

Nous avons seulement colligé 03 travaux étudiant la sensibilité à d'autres antibiotiques que la méticilline : en Arabie Saoudite [508], au Nigeria [509] et aux Etats-Unis [510]. Ces études retrouvaient d'ailleurs des taux de SARM semblables au nôtre.

**Tableau 106:** Taux de résistance aux antibiotiques des souches de portage digestif de *S.aureus* selon les études

| <b>Auteur[Réf]</b>     | <b>Année</b> | <b>Lieu</b>     | <b>Population</b>     | <b>SARM</b>  | <b>FQ</b>    | <b>ERY</b>   | <b>CLI</b>   | <b>SXT</b>   | <b>FA</b>    |
|------------------------|--------------|-----------------|-----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Squier et al [362]     | 2002         | Etats-Unis      | Réanimation           | 57.1         | -            | -            | -            | -            | -            |
| Boyce et al [505]      | 2005         | Etats-Unis      | Patients              | 23.84        | -            | -            | -            | -            | -            |
| Bhalla et al [506]     | 2007         | Etats-Unis      | Patients              | 76.9         | -            | -            | -            | -            | -            |
| Acton et al [26]       | 2009         | Méta-analyse    | Patients hospitalisés | 8.65         | -            | -            | -            | -            | -            |
| Lauderdale et al [507] | 2010         | Taiwan          | Réanimation           | 1.8          | -            | -            | -            | -            | -            |
| Akinkunmi et al [508]  | 2012         | Nigeria         | Enfants < 2 ans       | 39           | 12.2         | 65.9         | 7.3          | 46.3         | 22           |
| Albrecht et al [361]   | 2015         | Etats-Unis      | Infections cutanées   | 67.3         | -            | -            | -            | -            | -            |
| El Kersh et al [509]   | 2016         | Arabie Saoudite | Nouveau-nés           | 40           | 00           | 00           | 00           | 00           | 00           |
| Dong et al [353]       | 2018         | Chine           | Population générale   | 13.3         | -            | -            | -            | -            | -            |
| Kates et al [510]      | 2018         | Etats-Unis      | Patients              | 43.1         | 41.4         | 51.7         | -            | -            | -            |
| <b>Notre série</b>     | <b>2023</b>  | <b>Algérie</b>  | <b>IPD</b>            | <b>38.89</b> | <b>36.11</b> | <b>19.44</b> | <b>19.44</b> | <b>11.11</b> | <b>19.44</b> |

#### **4. Portage du *Staphylococcus aureus* :**

##### **4.1. Portage nasal du *Staphylococcus aureus* :**

*S.aureus* est à la fois un germe commensal et un pathogène majeur chez l'homme fréquemment responsable d'infections diverses dont la plupart sont d'origine endogène [23][687]. *S.aureus* est une étiologie majeure des IPD [13][14].

Le portage nasal du *S.aureus* peut concerner jusqu'à 50% des humains en bonne santé soit sous forme de portage intermittent soit sous forme de portage permanent [512][513].

Cette colonisation nasale, y compris par le SARM, est clairement reconnue comme facteur de risque indépendant d'infection ultérieure à *S.aureus* et notamment d'IPD chez le porteur et constitue un réservoir potentiel pour la transmission et la dissémination de la bactérie dans la population [23][513][514][515]. 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 dont les diabétiques avec IPD[338][516][517].

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 [518][519].

##### **▪ Fréquence du portage nasal de *S.aureus*:**

Notre fréquence de portage nasal à *S.aureus* (32.58%) était élevée se situant à la limite supérieure de la moyenne globale dans la population générale estimée entre 15 et 32% selon Sharara et al [21].

Dans les IPD, la plupart des études avaient également décrits des taux élevés dépassant 30 % confirmant ainsi le rôle du diabète comme facteur de risque important prédisposant à la colonisation nasale.

Les taux suivants avaient été rapportés : Etats Unis (31.6%) [342] , France (39.50 %) [343] , Iraq (37.39%) [24] , Turquie (41.9%) [23]. Le travail de Lin et al à Taiwan[341], retrouvait un taux bien plus faible de l'ordre de 15.2% .

▪ **Fréquence du portage nasal de SARM :**

La fréquence de notre portage nasal à SARM (18.13%) était en revanche nettement supérieure à celle rapportée dans la population générale (1 à 3%) [21] et expose ainsi nos patients au risque de survenue d'infections difficiles à traiter.

Dans les IPD, nos résultats étaient semblables à ceux rapportés au Royaume –Uni(17%) [490] ; supérieurs à ceux décrits à Taiwan (5.4% ) [341] , en Turquie (9.9%) [23] et aux Etats Unis (8.9%) [342] et inférieurs à ceux publiés en Iran (24.7%,) [520].

Selon Lin et al, le portage nasal du SARM était un facteur de risque significatif de survenue d'IPD à SARM [341].

▪ **Sensibilité spécificité, VPP, VPN du portage nasal à S.aureus :**

La VPP du portage nasal *S.aureus* chez les patients avec IPD à *S.aureus* dans notre série était élevée (80%) et confirme le rôle important du dépistage nasal pour l'identification des de ces patients. En revanche notre VPN était faible (38.49%) et ne permet pas d'exclure avec une forte probabilité le risque de survenue d'IPD à *S.aureus*.

Ces résultats étaient corroborés par notre faible sensibilité (38.49%) et notre spécificité assez élevée (79.82%).

Ces valeurs suggèrent 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.

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 [343] 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%.

Haleem et al [342] 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 :**

Concernant le portage nasal du SARM chez nos patients, la sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN représentaient 31.25% , 92.75 % , 78.12 % et 64.16% respectivement.

Le résultat de notre VPP nous autorise à proposer un dépistage nasal du SARM de nos patients à l'admission pour identifier les patients à risque d'IPD à SARM et de prendre précocement les mesures thérapeutiques et préventives adéquates.

Le travail de Mergenhagen et al [521] 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 [521].

La série de Brondo et al [522] 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 PPV 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 [523][524].

La méta-analyse conduite par Coye et al [525] en 2022 évaluant le portage nasal du SARM chez 8706 patients issus de 06 études avait trouvé les résultats suivants : une sensibilité de 41.7%, une spécificité de 94.1%, une VPN > 90 % , une VPP < 55%. Coye et al concluait que le dépistage nasal du SARM avait une faible VPP mais une forte VPN chez les patients avec IPD .

De la même manière, Burgoon et al [526] confirmait l'utilité clinique du dépistage nasal du SARM dans les infections de la peau et tissus mous, en démontrant que les patients avec dépistage nasal MRSA négatif recevait une journée de moins de vancomycine que les autres patients d'où son rôle dans l'optimisation de l'usage des antibiotiques

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 [527] et dans les pneumonies [528].

En conclusion, 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.

#### ▪ **Mesures préventives contre le portage nasal :**

##### **Mesures d'hygiène :**

Le lavage soigneux des mains, l'utilisation des solutions hydro-alcooliques ainsi que toutes les mesures préventives réduisant la transmission manuportée du *S.aureus* permettent de lutter efficacement contre la colonisation nasale [27].

##### **Décontamination nasale des porteurs :**

Les stratégies de décontamination s'adressent à la fois aux porteurs intermittents et permanents principalement pour réduire le risque des infections invasives mais également pour enrayer les cycles de dissémination et de transmission en agissant sur le réservoir de portage [21].

Deux principales stratégies de décontamination avaient été étudiées et appliquées : la décontamination ciblée qui repose sur la détection des porteurs lors du dépistage, et la décontamination universelle qui s'adresse à tous les patients d'une population donnée indépendamment de leur statut de porteurs et sans dépistage préalable [21][529].

L'impact des procédures de décontamination sur la réduction du portage nasal et la prévention des infections avait été particulièrement étudié chez certains patients à risque en dehors des diabétiques. Des travaux approfondis conduits chez les diabétiques méritent d'être menés [529].

##### **Infections du site opératoire (ISO) :**

Une étude randomisée en double aveugle conduite aux Pays-Bas avait trouvé que la détection rapide du portage nasal à *S.aureus* suivie d'une décontamination rapide, par la mupirocine nasale associée à une toilette par la chlorhexidine, réduisait significativement le risque des ISOs associées de 58% et cet effet était plus important pour les infections profondes (79% de réduction) [530].

Les recommandations de plusieurs sociétés savantes (Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Surgical Infection Society, and the Society for Healthcare Epidemiology of America) préconisent la décontamination pré-opératoire avec de la mupirocine nasale comme moyen de prévention des ISO particulièrement en chirurgies cardiaque et orthopédique mais ne suggèrent pas la toilette cutanée avec la chlorhexidine [529][531].

Même si le moment et la durée des molécules utilisées ne sont pas standardisées, 70% des patients colonisées par le SASM ou le SARM restaient non porteurs après 156 jours d'une décontamination de 05 jours à base mupirocine nasale ou d'une seule toilette par la chlorhexidine. La povidone iodée constituait une alternative en cas de résistance à la mupirocine ou d'allergie [532].

### **Infections récurrentes de la peau et des tissus mous:**

Les patients avec infections récurrentes de la peau et des tissus mous sont souvent réinfectés avec la même souche de *S.aureus* [533][534]. Les données concernant l'efficacité de la décontamination dans la prévention des infections de la peau et des tissus mous étaient contradictoires. Si la décontamination pouvait être efficace dans la réduction du portage, son rôle dans la prévention des récurrences demeurait incertain [536].

### **Réanimation:**

De multiples études, avaient examiné l'utilisation de la décontamination universelle chez les patients de réanimation et son association avec la réduction du risque d'acquisition des BMR dont le SARM et le développement d'infections hospitalières [536][537].

L'étude de Bradley, concluait que la décontamination dans un grand service de réanimation contribuait à la réduction de la dissémination et de l'incidence du SARM à travers tout l'hôpital [538].

La décontamination ciblée et universelle sont indiquées comme des stratégies potentielles de prévention d'infections hospitalières à SARM par les groupes suivants :

the Society for Healthcare Epidemiology of America , the Infectious Diseases Society of America, the American Hospital Association, the Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, and the Joint Commission [539].

Les bénéfices de la décontamination universelle sont nombreux : réduction de la colonisation cutanée et prévention contre les infections ultérieures, réduction de la contamination de l'environnement et de la transmission entre patients, gain de temps par rapport à la décontamination ciblée qui est tributaire des résultats du dépistage, réduction des coûts associés aux programmes de surveillance et d'isolement liés aux SARM [540][541][542]. Elle expose en revanche au risque d'émergence d'une résistance à la mupirocine et à la chlorhexidine qui aboutirait à son échec [543].

La décontamination ciblée fournit quant à elle une information sur la colonisation nasale par le SARM ce qui permet une meilleure évaluation du risque d'infection à SARM et une optimisation du recours à la vancomycine en traitement empirique [544].

#### **Patients dialysés :**

20 à 50 % des patients hémodialysés peuvent être porteurs de *S.aureus* au niveau nasal et sont particulièrement vulnérables aux infections associées au portage [21].

La revue de van Rijen et al [545] illustre le bénéfice de l'usage de la mupirocine dans la prévention contre les infections chez les hémodialysés. Pareillement, l'étude multicentrique effectuée par le Mupirocin Study group obtenait les mêmes résultats bénéfiques chez les patients en dialyse péritonéale [546].

#### **Après sortie de l'hôpital:**

Le risque d'infection invasive à SARM est élevé dans les 06 mois suivant la sortie de l'hôpital et ne baisse pas avant au moins une année [547].

La durée d'efficacité de la décontamination nasale après sortie de l'hôpital est problématique. Le risque de recolonisation après décontamination avait été mentionné dans plusieurs travaux : 25% après 03 mois, 45% après 08 mois. Ce risque avait conduit au développement de stratégies de prévention ciblées [548].

Le projet CLEAR avait démontré que l'efficacité de l'association d'une décontamination avec des mesures d'hygiène était supérieure à l'éducation hygiénique seule pour la réduction des infections MRSA après sortie de l'hôpital parmi 111 porteurs de SARM.

En effet, la décontamination après sortie de l'hôpital avec la mupirocine et la chlohexidine avait réduit de 30% le risque d'infection à SARM comparé à l'éducation hygiénique seule après une année de suivi [547].

### **Résistance aux agents de décontamination:**

La crainte de toute stratégie de décontamination est la sélection de bactéries résistantes [549]. La résistance même de bas niveau à al décontaminons est associée à un taux plus élevé d'échec et de possibles épidémies hospitalières avec des bactéries résistantes [550][551]. Les taux de résistance à la mupirocine et à la chlorhexidine décrits dans la littérature sont variables.

De nombreuses études avaient rapporté une augmentation de la résistance à la mupirocine suite à son usage à la fois à l'hôpital et en communauté [552].

La résistance à la mupirocine peut relever de deux mécanismes : une résistance de bas niveau résultant de mutations ponctuelles du gène codant l' isoleucyl-ARNt synthétase avec des CMI de 8 à 256 ug/ml, une résistance de haut niveau d'origine plasmidique (CMI > 256 ug/ml ) dûe à l'acquisition du gène mupA codant une isoleucyl-ARNt synthétase avec une faible affinité pour la mupirocine [529][543].

La résistance de haut niveau avait été associée avec un échec de décontamination [548]. La signification clinique de la résistance de bas niveau n'est pas connue, elle inhiberait temporairement la croissance des bactéries mais elle compromettrait l'efficacité de la décontamination [548][553].

**Tableau 107** : Fréquence du portage nasal de *S.aureus* chez les patients avec IPD selon les études

| <b>Auteur [Réf]</b>      | <b>Année</b> | <b>Lieu</b>    | <b><i>S.aureus</i></b> | <b>SARM</b>  |
|--------------------------|--------------|----------------|------------------------|--------------|
| Stanaway et al [490]     | 2007         | Royaume-Uni    | -                      | 16.92        |
| Kutlu et al [23]         | 2012         | Turquie        | 41.9                   | 09.9         |
| Taha et al [24]          | 2013         | Iraq           | 37.39                  | 15.65        |
| Haleem et al [342]       | 2014         | Etats-Unis     | 31.6                   | 08.9         |
| Dunyach-Remy et al [343] | 2016         | France         | 39.5                   | 16.5         |
| Lin et al [341]          | 2018         | Taiwan         | 15.2                   | 2.8          |
| Brondo et al [522]       | 2020         | Etats-Unis     | -                      | 12           |
| <b>Notre série</b>       | <b>2023</b>  | <b>Algérie</b> | <b>32.58</b>           | <b>18.13</b> |

#### **4.2. Portage digestif du *Staphylococcus aureus*:**

Les données de fréquence et d'impact clinique des colonisations extra-nasales et notamment du portage digestif sont rares en comparaison à celles du portage nasal. De plus, la majorité des travaux s'était intéressée à l'étude du SARM particulièrement en unités de soins intensifs et après intervention chirurgicale [25].

Nous n'avons pu trouver aucune étude traitant exclusivement du portage digestif à *S.aureus* chez les diabétiques avec ulcère au pied et nos résultats représentent un apport indéniable pour l'enrichissement de la littérature.

##### **▪ Fréquence du portage digestif de *S.aureus* :**

Dans notre série, l'évaluation du portage digestif à *S.aureus* chez tous les patients avait donné une fréquence de 15.52% (36/232) dont 06.03% de SARM . Parmi les patients infectés par le *S.aureus* au pied, 30 sur 178 avaient un portage digestif (16.85%) dont 12 étaient des MRSA (06.74%).

Nos chiffres étaient semblables à ceux décrits par Acton et al [26] (20%) et Gagnaire et al [25](25% en moyenne et 21% chez les patients hospitalisés) et inférieurs aux résultats de Weitz et al [352] (31% et 10% de SARM).

Cependant, la comparaison avec ces études est délicate et toute conclusion devrait être prise avec beaucoup de précautions. En effet ces travaux avaient été réalisés dans des conditions méthodologiques totalement différentes.

D'abord, la nature des prélèvements effectués dans ces travaux était différente et le portage digestif avait été étudié dans divers prélèvements (selles, rectum, périnée, prélèvement de l'aine, prélèvement rectovaginal) contrairement à notre travail qui était exclusivement réalisé sur des selles, nos patients ayant refusé d'adhérer à un recueil par écouvillonnage rectal.

De plus, notre population d'étude se composait exclusivement de diabétiques avec IPD alors que ces 03 séries s'adressaient à des populations très hétérogènes : population générale en bonne santé, patients en communauté et patients en milieu hospitalier (en dehors des diabétiques), nouveau-nés et des enfants malades et en bonne santé.

La colonisation digestive dépend également de l'âge des patients avec généralement une tendance inversement proportionnelle à l'âge des sujets. Elle était plus importante chez les nouveau-nés et les nourrissons et bien plus basse chez les sujets âgés [352][353].

Il ressortait du travail de Weitz et al [352], que la colonisation digestive était acquise très tôt dès la naissance et qu'elle diminuait avec l'âge. Pour Dong et al le taux le plus élevé concernait les adolescents (06.15%) et le plus bas les personnes âgées (02.7%).

Les taux de SARM sont encore plus hétérogènes et variaient dans la littérature entre 11 et 89%, ce qui est largement supérieur à nos résultats [362][554][555].

#### ▪ **Intérêt du dépistage digestif :**

Le dépistage digestif seul ou en association avec le dépistage nasal augmente la sensibilité de détection des porteurs de *S.aureus* [363]. L'importance du dépistage digestif avait été décrite par McKinnell et al [363]. En effet la recherche systématique de SARM au niveau digestif permettait d'identifier jusqu'à 20 -50% de patients colonisés [363][556].

La colonisation périanale avec le SARM était un facteur de risque indépendant qui augmentait de 10 fois le risque d'infection de la peau et des tissus mous selon l'étude prospective de Szumowski et al [557].

▪ **Impact clinique du portage digestif : portage digestif comme facteur de risque d'infection**

L'impact clinique du réservoir digestif comme facteur de risque d'infection en association ou non avec le réservoir nasal avait été très peu décrit [316]. Ce portage pourrait jouer un rôle significatif dans la survenue d'infections endogènes à *S.aureus* dans certaines situations à risque.

Les conséquences cliniques d'une colonisation digestive à *S.aureus* furent étudiées pour la première fois dans la méta-analyse pionnière d'Acton en 2009. Des infections aussi variées que des furonculoses, des infections abdominales, des infections en réanimation et après transplantation hépatiques avaient vraisemblablement comme origine un réservoir digestif à *S.aureus* [26].

Selon Squier et al [362] , le portage digestif du *S.aureus* représentait un important facteur de risque d'infections en réanimation et chez les transplantés hépatiques mais également un réservoir sous-estimé du germe dans ces unités.

Pour Albercht al [361], la colonisation digestive à SARM constituait une source d'infections communautaires de la peau et des tissus mous principalement provoquées par la souche USA300.

L'analyse moléculaire d'une souche de *S.aureus* responsable d'une bactériémie chez un patient de réanimation avait confirmé son origine intestinale [25].

▪ **Portage digestif comme facteur de risque de dissémination dans l'environnement :**

La colonisation digestive augmente le risque de contamination de l'environnement, de dissémination et de transmission croisée du *S.aureus*. Cette dissémination peut entretenir des cycles d'épidémies, de réinfections, de colonisations et de re-colonisations difficiles à rompre.

Une longue épidémie de colonisations et d'infections hospitalières, décrite par Senn et al [364], ayant sévi en Suisse entre 2008-2012 et ayant touché 1600 patients avait mis en lumière le rôle du portage digestif asymptomatique d'une souche hospitalière hautement contagieuse et résistante à la méticilline appelée ST228 dans la dissémination environnementale du *S.aureus* digestif.

De plus, selon Boyce al [558] , les patients avec selles diarrhéiques et une forte colonisation gastro-intestinale par le SARM, étaient associés à une contamination environnementale plus marquée que les patients sans SARM dans leur selles et qu'ils étaient vraisemblablement la source de cette contamination.

- **Décontamination du portage digestif à *S. aureus***

L'absence d'études prospectives spécifiques et notamment chez les diabétiques avec ulcères, le risque de sélection des résistances aux antibiotiques et la faible efficacité des molécules utilisées pour la décontamination nasale rendent compte de l'absence de protocoles efficaces de décontamination digestive applicables en pratique. La recolonisation par l'environnement est également un obstacle à l'efficacité de cette décontamination [27].

**Tableau 108** : Fréquence du portage digestif des souches de *S.aureus* selon les études

| <b>Auteur [Réf]</b>    | <b>Année</b> | <b>Lieu</b>    | <b>Population</b>          | <b><i>S.aureus</i> ou SARM</b>  | <b>Fréquence (%)</b>   |
|------------------------|--------------|----------------|----------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Squier et al [362]     | 2002         | Etats-Unis     | Réanimation                | <i>S.aureus</i>                 | 28.92                  |
| Cavalcanti et al [559] | 2005         | Brésil         | Réanimation                | <i>S.aureus</i>                 | 10.38                  |
| Harrisson et al[560]   | 2008         | Royaume-Uni    | Femmes enceintes           | <i>S.aureus</i>                 | 13.54                  |
| Skov et al [561]       | 2009         | Danemark       | Nouveau-nés                | <i>S.aureus</i>                 | 11.29                  |
| Faden et al[562]       | 2010         | Etats-Unis     | Enfants                    | <i>S.aureus</i>                 | 01.11                  |
| Shehabi et al [563]    | 2013         | Jordanie       | Nouveau-nés de réanimation | <i>S.aureus</i>                 | 08.02                  |
| Kumar et al [564]      | 2015         | Inde           | Adultes                    | <i>S.aureus</i>                 | 35.38                  |
| Dahlman et al [565]    | 2017         | Suède          | Patients hospitalisés      | <i>S.aureus</i>                 | 16.67                  |
| Soysal et al [566]     | 2006         | Turquie        | Enfants                    | SARM                            | 0.40                   |
| Eveillard et al [567]  | 2006         | France         | Patients hospitalisés      | SARM                            | 04.56                  |
| Zhang et al [568]      | 2007         | Canada         | Patients hospitalisés      | SARM                            | 06.39                  |
| Batra et al [555]      | 2008         | Royaume-Uni    | Réanimation                | SARM                            | 02.92                  |
| Currie et al [569]     | 2008         | Canada         | Patients hospitalisés      | SARM                            | 01.63                  |
| Ide et al [570]        | 2009         | Belgique       | Patients hospitalisés      | SARM                            | 02.77                  |
| Srinivasan et al [571] | 2010         | Etats-Unis     | Enfants cancéreux          | SARM                            | 09.80                  |
| Lauderdale et al [507] | 2010         | Taiwan         | Réanimation                | SARM                            | 01.85                  |
| Roghman et al [572]    | 2015         | Etats-Unis     | Personnes âgées            | SARM                            | 36.90                  |
| <b>Notre série</b>     | <b>2023</b>  | <b>Algérie</b> | <b>IPD</b>                 | <b><i>S.aureus</i><br/>SARM</b> | <b>15.52<br/>06.03</b> |

#### 4.3. Double portage nasal digestif du *Staphylococcus aureus* :

La fréquence du double portage nasal et digestif était estimée à 03.88% parmi nos patients dont 01.29% pour le SARM.

Ce double portage était seulement observé chez les patients avec IPD à *S.aureus* : il représentait ainsi 05.06% pour *S.aureus* et 01.68% pour le SARM.

Le portage digestif est souvent associé à un portage nasal et dans ce cas le dépister en plus du nez permet d'augmenter la sensibilité de détection des patients porteurs du *S. aureus* [353].

Le portage combiné nasal et digestif du *S.aureus* serait associé à un risque d'infections plus important par rapport au portage nasal exclusif.

Squier et al [362] avait soumis 204 patients consécutifs admis en réanimation chirurgicale et en transplantation hépatique à un double dépistage nasal et rectal du *S.aureus* d'abord à l'admission ensuite chaque semaine jusqu'à la sortie de l'hôpital ou au décès.

Les résultats avaient rapporté une prévalence de portage combiné nasal+rectal de 22.5% (contre 3.4% de portage rectal exclusif) et avaient permis de conclure que le portage combiné nasal + rectal exposait les porteurs à un sur-risque d'infections (bactériémies dans ce cas) comparé au portage nasal exclusif.

Le travail de Srinivasan et al [571] chez des enfants atteints de cancer associait également la colonisation simultanée nasale et digestive à SARM à un risque significativement plus élevé d'infection par rapport à la colonisation exclusive d'un seul site. Il rapportait un taux de colonisation de 02.9% entre 2006 et 2007.

Ces études pourraient suggérer que le risque d'infections ultérieures à *S.aureus* serait proportionnel au nombre de sites colonisés reflétant une charge bactérienne de colonisation plus importante [25][361].

Le portage digestif est souvent associé à un portage nasal mais peut être aussi exclusif et dans ce cas le dépister en plus du nez permet de mieux détecter les patients colonisés à *S. aureus* [25].

Comparé au dépistage nasal seul, l'association d'un dépistage périnéal ou rectal augmente la détection des porteurs de *S.aureus* de 20 à 50 % [353][556].

Dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées, la recherche simultanée du *S.aureus* au niveau du nez, de l'aine, de la région périnéale et sur matériel détectait 100 % des porteurs permanents de *S.aureus* et 97.4% de porteurs transitoires. Le dépistage nasal seul n'identifiait que 65% des sujets colonisés [573].

Chez les nouveau-nés l'association du dépistage nasal et rectal permettait de détecter 85% et 83% de SARM et de SASM à la naissance respectivement [574].

Chez des patients de dermatologie à haut risque de portage de SARM, un dépistage intestinal supplémentaire avait permis d'augmenter la détection du SARM de 11.7% contre 4.5% pour un prélèvement de gorge et 3.2% pour un écouvillonnage cutané [575].

Les résultats de la cohorte de Gagnaire et al [316] portant sur des patients en réanimation démontraient également l'importance de l'adjonction du dépistage digestif au dépistage nasal pour une meilleure identification des patients porteurs de *S.aureus*. L'auteur suggérait que la combinaison de plusieurs sites de colonisation pourrait probablement faciliter les infections en augmentant à la fois le risque de contamination de matériels et celui de transmission nosocomiale [316].

Selon plusieurs études, les patients simultanément colonisés au niveau du nez et du tractus digestif présentaient des taux d'infections à *S.aureus* significativement plus élevés que ceux avec un portage nasal exclusif.

Les travaux de Squier et al [362] (réanimation), de Bhalla et al [506] (infections cutanées) et d'Albrecht et al [361] (infections cutanées) illustraient le lien entre le nombre de sites colonisés et un risque plus important d'infections chez les porteurs de *S.aureus* par rapport aux non porteurs.

Une charge bactérienne plus forte, proportionnelle aux nombre de sites de portage, expliquerait cette relation [361].

De façon similaire, Rohr et al [576] qui avait étudié la relation entre la colonisation à SARM et la fréquence de la contamination environnementale (prélèvement d'air et de surfaces) avait mis en évidence une corrélation étroite entre le nombre de sites colonisés à SARM et la contamination de l'environnement dans la chambre du patient.

## **5. Facteurs de risque associés aux IPD à *S.aureus* :**

### **5.1. Facteurs de risque associés aux IPD à *S.aureus* parmi la population d'étude :**

Dans notre série, l'âge, la durée d'évolution du diabète, la valeur de l'HbA1c d'admission, l'équilibre glycémiques, les complications macro- et microangiopathiques, le grade Wagner de la plaie, les FRCDV, et les antécédents ne constituaient pas des facteurs de risque d'IPD à *S.aureus*. De plus, *S.aureus* n'était pas un facteur de risque de mortalité liée aux IPD chez nos patients.

Contrairement à d'autres séries, le *S.aureus* constituait un facteur de risque d'amputation dans notre travail [98][577][578].

Lavery et al [492] avait associé 03 facteurs de risque d'IPD à SARM: la présence de BMR, une IPD antérieure à SARM et un dépistage nasal positif à SARM. L'amputation, le site d'amputation, la durée d'hospitalisation et l'infection osseuse n'étaient pas significativement plus importants en cas d'IPD à SARM.

Dans une série de 379 diabétiques, Yates et al [579] recensait les facteurs de risque suivants liés aux IPD à SARM : la durée prolongée de la plaie, l'hospitalisation, la maladie rénale chronique. Devant ces 03 situations, il préconisait une couverture antibiotique ciblant le SARM. Il constatait également que la fréquence des infections SASM était plus importante chez les patients avec des plaies aiguës et ceux bénéficiant exclusivement d'une prise en charge ambulatoire.

Dans sa cohorte, Haleem et al [342] n'avait identifié aucun facteur de risque significatif d'IPD à *S.aureus* parmi les paramètres étudiés suivants : âge, sexe masculin, durée de diabète, HbA1C, CRP, VS, rétinopathie, néphropathie, HTA, tabac, obésité, race blanche.

Claeys et al [580] évaluait les facteurs de risque d'infections cutanées à *S.aureus* dont des IPD à partir de 12 études publiées. Les facteurs de risque identifiés étaient les suivants : obésité, exposition aux antibiotiques dans les 90 jours précédents, maladie rénale chronique et/ou hémodialyse, infection antérieure à SARM, antécédent d'hospitalisation.

Selon Chou et al [581], le sexe masculin, le portage nasal du SARM, une intervention chirurgicale et une antibiothérapie dans l'année précédant l'infection étaient des facteurs de risque d'infections cutanées à SARM.

## **5.2. Facteurs de risque de colonisation nasale chez les patients avec IPD à *S.aureus* avec le même antibiotype :**

Parmi les facteurs de risque identifiés dans notre série, seule la valeur de HbA1c semblait être un facteur significatif dans la littérature. D'autres facteurs avaient été identifiés.

Dans sa série composée de 354 diabétiques avec IPD, Lin et al [341] associait les facteurs de risque suivants à un risque plus important de colonisation nasale par le *S.aureus* : la valeur de l'HbA1c, la prise d'immunosuppresseurs et la prise d'ADO.

L'étude de Tamer et al (Turquie) [582] totalisant 298 patients diabète type 2 révélait les facteurs de risque de suivants : l'utilisation de l'insuline, une hospitalisation dans les 06 derniers mois, une durée de diabète supérieure à 6 ans.

Le travail de Kutlu et al [23] rapportait également l'usage de l'insuline comme facteur exposant davantage à une colonisation nasale à la fois par le *S.aureus* et le SARM chez les diabétiques avec IPD.

Selon Wertheim et al une valeur élevée de l' HbA1c et une prise d'immunosuppresseurs constituaient des facteurs de risque de colonisation nasale à *S.aureus* [187] . En effet, l'hyperglycémie compromet l'activation de la phagocytose par le système immunitaire, ce qui réduit la réponse inflammatoire qui s'oppose à la colonisation nasale par le *S.aureus*.

L'hyperglycémie était directement associée au portage nasal de *S.aureus* dans une large étude conduite par Nouwen et al [583]

De larges études avaient également noté un risque plus élevé de portage nasal de *S.aureus* chez les hommes par rapport aux femmes [584][585][586].

Dans notre série le tabagisme n'était pas un facteur de risque de colonisation nasale chez les patients avec IPD à *S.aureus*. Une association inverse entre le tabagisme actif et le portage nasal à *S.aureus* avait été décrite.

Dans l'étude Rotterdam, Olsen et al [586] trouvait que le tabagisme en cours réduisait de 36% le risque de portage nasal à *S.aureus*. Le même auteur concluait dans « *the Tromsø Staph and Skin Study* » que le taux de portage nasal était 28 % plus faible chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs. L'activité bactéricide de la fumée de cigarettes et l'augmentation de l'activité

immunitaire provoquée par l'hypoxie induite par le tabagisme pourraient expliquer cet effet protecteur du tabagisme contre la colonisation nasale à *S.aureus* [586].

Le personnel médical est également à risque d'exposition et de portage de SARM.

Verwer et al [587] notait que les taux de portage nasal de SARM étaient plus importants chez les aides-soignants et les infirmiers par rapport à d'autres professionnels de santé dont les médecins.

Dans le travail de Wang et al [588] chez des adultes en communauté, la présence d'un enfant de moins de 07 ans dans l'entourage, l'utilisation des antibiotiques dans l'année précédente étaient des facteurs de risque de colonisation nasale par le SARM. Le tabagisme semblait être un facteur protecteur.

### **5.3. Facteurs de risque de colonisation digestive chez les patients avec IPD à *S.aureus* avec le même antibiotype :**

Aucun des facteurs identifiés dans notre série n'était significativement lié à un risque plus important de colonisation digestive dans les travaux rapportés dans la littérature.

Selon Reighard et al [589] une durée totale d'hospitalisation supérieure à 03 semaines, le diabète et un antécédent de long séjour dans un service clinique augmentaient le risque de portage du *S.aureus* dans des sites autres que le nez (dont le portage digestif) chez des patients brûlés. Les souches de *S.aureus* obtenues à partir d'autres sites étaient génétiquement proches de celles isolées du nez.

Le travail de Kates et al [510] avait étudié les facteurs de risque de colonisation digestive à *S.aureus* dans une série de 625 patients. Les patients qui présentaient des pathologies digestives (reflux gastro-œsophagien, rectorragies et pathologies inflammatoires) étaient plus à risque d'être colonisé au niveau digestif par *S. aureus*. Les autres variables étudiées comme l'âge, le sexe, l'utilisation de laxatifs, l'antibiothérapie, l'utilisation d'antispasmodiques, les diarrhées, les douleurs abdominales n'avaient pas été statistiquement associées à ce même risque.

Selon Bhalla et al [506] , la colonisation intestinale à *S.aureus* était nettement plus fréquente chez les patients avec des cultures cutanées positives à *S.aureus* et n'était pas associée à une antibiothérapie antérieure ou à l'utilisation de sondes nasogastriques.

Le travail de Squier et al [362] mené en réanimation identifiait les facteurs de risque suivants de colonisation rectale à *S.aureus* : des antécédents récents d'hospitalisation, d'antibiothérapie ou d'infection à SARM, la ventilation mécanique, la présence d'un cathéter urinaire ou d'une ligne artérielle centrale, un score II APACHE et l'utilisation d'une sonde nasogastrique.

D'autres études avaient également étudié les facteurs de risque de colonisation intestinale à *S.aureus*. Il avait ainsi été démontré qu'un séjour prolongé à l'hôpital ou dans des structures pour personnes âgées pouvait significativement augmenter ce risque [590][591]

Une histoire d'antibiothérapie récente [590][592][593] une infection antérieure à SARM [805], une diminution de l'acidité gastrique [594], une dépendance vis-à-vis du personnel de santé pour accomplir ses activités quotidiennes constituaient autant de facteurs augmentant le risque de colonisation intestinale à *S.aureus* [590].

## 6. Gènes des facteurs de virulence (*pvl*, *tst*) de *Staphylococcus aureus* :

### 6.1. Gènes des facteurs de virulence (*pvl*, *tst*) de *S.aureus* caractérisés au niveau de l'IPD :

La capacité du *S.aureus* à provoquer une infection est liée à sa capacité à produire un large éventail de facteurs de virulence parmi lesquels les toxines sécrétées jouent un rôle important dans la physiopathologie (participation à la colonisation, persistance, évasion de la système immunitaire et dissémination).

Parmi nos souches cliniques, les gènes *pvl* et *tst* étaient présents chez 05.21% et 2.08 de nos isolats respectivement.

#### 1.1. Gène *pvl* :

Les souches de *S.aureus* productrices de PVL ou souches PVL+ sont responsables d'infections de la peau et des tissus mous (abcès, furoncles, anthrax ou fasciite nécrosante), de pneumonies nécrosantes sévères et d'infections agressives ostéo-articulaires [595][596][597]. Cependant leur prévalence est extrêmement variable, variant entre moins de 5% et 67% des SASM [598][599][600]. Fait intéressant, les souches PVL+ avaient surtout été associées à des patients jeunes [601].

La PVL avait été étroitement associée avec les infections à CA-MRSA et il existait une forte association entre la présence des gènes *pvl* et certaines lignées CA-MRSA responsables d'infections [602].

L'étude de notre collègue Djahmi et al [485] effectuée dans le même service et la même population que les nôtres et publiée en 2013 trouvait un taux de souches PVL+ de 14.1%, soit le double de notre résultat et associait leur présence à un mauvais pronostic.

En Inde, Shettigar et al [603] évaluait ce taux à 57% dans les IPD et il n'y avait dans sa cohorte aucune association entre la présence du gène *pvl* et la sévérité de l'infection. En revanche 85% des souches PVL+ étaient isolées chez des patients ayant subi une amputation.

L'étude de Molina et al [604] conduite à Costa-Rica portant sur 379 patients avec IPD avait trouvé un taux semblable au nôtre estimé à 6.9%. Le gène *pvl* était identifié chez 8.6 % des souches MecA+ et 04.3 % de souches MecA- et sa présence était associée à une durée plus courte de l'IPD. De plus, toutes les souches PVL+ étaient isolées chez des sans atteinte osseuse.

L'étude de Sina et al [605] contrairement à Molina [604], comptait 70% de souches PVL+ isolées d'ostéomyélites mais pas spécifiquement chez des patients avec IPD car la population cible englobait tous les patients avec infections de la peau et des tissus mous (SSTI) et atteintes osseuses associées.

Toujours chez les patients avec SSTI, Yu et al retrouvait un taux de 12.5% [606] et Turner et al [607] un taux de 9%.

En France, la fréquence des souches PVL+ dans les IPD était plus faible que la nôtre. Elle représentait 3.79% en 2008 selon Sotto et al et 2.05% en 2012 selon le même auteur [608][609].

Certaines études illustraient l'absence des souches PVL+ dans les IPD. Les travaux de Mottola et al au Portugal [610] ; de Silva et al [611] au Portugal ; et de Pobiega et al [612] en Pologne n'avaient identifié aucune souche PVL+ chez les patients avec IPD.

En conclusion, la PVL ne semble pas être une toxine majeure impliquée dans la physiopathologie des IPD à *S.aureus*.

## **1.2. Gène *tst* :**

Les souches de *S.aureus* productrices de TSST-1, codée par le gène *tst*, avaient été associées au syndrome du choc toxique staphylococcique, à la fièvre scarlatiniforme staphylococcique, et aux atteintes exanthémateuses mimant un syndrome du choc toxique chez le nouveau-né ou NTED (neonatal toxic shock-like exanthematous diseases) [613].

La fréquence du gène *tst* est faible dans les souches isolées du pied diabétique, elle est de 8% environ. Ce gène est plus fréquemment présent dans le Grade 4 de l'IWGDF et absent dans l'ostéomyélite du pied diabétique [100].

La fréquence du gène *tst* dans l'étude de Molina était de 5.2% avec absence de différence entre l'atteinte cutanée superficielle et l'ostéomyélite [604].

L'étude de Vu et al [614] effectuée aux Etats-Unis, retrouvait 8% de souches TSST+ dans les IPD.

D'autres études réalisées en Suisse [615] , en Inde [603] et en France [608] rapportaient des taux de souches TSST+ dans les IPD de 13%,13.9% et 18.94% respectivement.

Aucune souche productrice de TSST-1 n'avait été caractérisée en Algérie dans le travail de Djahmi et al [485].

Dans les SSTI, le gène *tst* était présent chez 04.7% des isolats en Chine [818] et absent chez toutes les souches au Bénin [605].

**Tableau 109** : Fréquence des gènes *pvl* et *tst* dans les IPD à *S.aureus* selon les études

| <b>Auteur [Réf]</b>   | <b>Année</b> | <b>Lieu</b>    | <b><i>pvl</i></b> | <b><i>tst</i></b> |
|-----------------------|--------------|----------------|-------------------|-------------------|
| Sotto et al [608]     | 2008         | France         | 03.79             | 18.94             |
| Sotto et al [609]     | 2012         | France         | 02.05             | -                 |
| Djahmi et al [485]    | 2013         | Algérie        | 14.1              | 00                |
| Vu et al [614]        | 2014         | Etats-Unis     | -                 | 08                |
| Pobiega et al [612]   | 2016         | Pologne        | 00                | -                 |
| Mottola et al [610]   | 2016         | Portugal       | 00                | -                 |
| Shettigar et al [603] | 2016         | Inde           | 57                | 13.9              |
| Molina et al [604]    | 2018         | Costa-Rica     | 06.9              | 05.2              |
| Silva et al [611]     | 2019         | Portugal       | 00                | -                 |
| <b>Notre série</b>    | <b>2023</b>  | <b>Algérie</b> | <b>05.21</b>      | <b>02.08</b>      |

## **6.2. Gènes des facteurs virulence (*pvl*, *tst*) caractérisés chez les souches nasales de *S.aureus* :**

Les fréquences dans le nez des gènes *pvl* et *tst* dans notre série étaient de 6.41 et 1.28% respectivement.

### **6.2.1. Gène *pvl* :**

La fréquence du gène *pvl* chez les isolats de portage est très variable dans le monde [616]. Notre résultat était semblable à celui décrit par Lin à Taiwan chez les patients avec IPD (8%).

Comparées à d'autres populations, la prévalence de nos souches était inférieure à celle décrite au Sénégal (22.6%) [617], au Mali (35%) [618], au Burkina Faso (52.2) [619] et au Gabon (56%) [620]. Elle était comparable à celle déjà rapportée en Algérie en 2010 par Antri et al [621].

Melles et al [622] rapportait en 2006 une prévalence faible de souches nasales de *S.aureus* *pvl*+ en Europe estimée entre 0.3 et 1.4%. Elle était en revanche supérieure à celle rapportée en Suisse [623] et en Chine [624].

### 6.2.2. Gène *tst* :

Nous n'avons pu relever aucune étude recherchant la *tst* dans le nez de patients avec IPD. Notre taux était largement inférieur à celui rapporté au Ghana [625], République Démocratique du Congo [626], Madagascar[627], Chine[624], Suisse [623].

**Tableau 110** : Fréquence des gènes *pvl* et *tst* parmi les souches nasales selon les études

| <b>Auteur [Réf]</b>    | <b>Année</b> | <b>Lieu</b>     | <b>Population</b>           | <b><i>pvl</i></b> | <b><i>tst</i></b> |
|------------------------|--------------|-----------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|
| Mégévand et al [623]   | 2009         | Suisse          | Enfants                     | 1.6               | 25                |
| Antri et al [621]      | 2010         | Algérie         | Patients                    | 9                 | -                 |
| Srinivasan et al [571] | 2010         | Etats-Unis      | Enfants cancéreux           | 31.25             | -                 |
| Abou Shady et al[504]  | 2015         | Égypte          | Patients externes           | 15                | -                 |
| Abou Shady et al [504] | 2015         | Arabie Saoudite | Patients externes           | 12                | -                 |
| De Boeck et al [626]   | 2015         | RDC             | Personnel médical+étudiants | 28.5              | 17.5              |
| Hogan et al [627]      | 2016         | Madagascar      | Personnel médical+étudiants | 11.7              | 21                |
| Pakbaz et al [628]     | 2017         | Iran            | Sclérose en plaque          | -                 | 21.4              |
| Eibach et al [625]     | 2017         | Ghana           | Enfants                     | 58                | 14                |
| Lin et al [341]        | 2018         | Taiwan          | IPD                         | 8.03              | -                 |
| Danesh et al [501]     | 2019         | Iran            | Réanimation                 | 8                 | -                 |
| Danelli et al [624]    | 2020         | Brésil          | Personnel médical           | 6.5               | 15.8              |
| <b>Notre série</b>     | <b>2023</b>  | <b>Algérie</b>  | <b>IPD</b>                  | <b>6.41</b>       | <b>1.28</b>       |

### 6.3. Gènes des facteurs de virulence (*pvl*, *tst*) caractérisés chez les souches digestives de *S.aureus* :

Les taux dans les selles des gènes *pvl* et *tst* dans notre série étaient identiques évaluées à 03.70%. Les travaux caractérisant la *pvl* et la *tst* sont exceptionnels. Ils concernaient principalement les enfants.

L'étude de Srinivasan et al [571] effectuée aux Etats-Unis chez des enfants cancéreux retrouvait un taux de *S.aureus* PVL+ de 18.75% alors que celle décrite par Kates et al [510] dans le même pays rapportait une valeur de 01.72% chez divers patients hospitalisés.

Concernant le gène *tst*, la fréquence de nos souches TSST+ était très inférieure à celle décrite en Suède [629][630] , en Italie [630] et en Espagne [631].

**Tableau 111** : Fréquence des gènes *pvl* et *tst* parmi les souches digestives selon les études

| Auteur [Réf]           | Année       | Lieu           | population          | <i>pvl</i>  | <i>tst</i>  |
|------------------------|-------------|----------------|---------------------|-------------|-------------|
| Lindberg et al [629]   | 2000        | Suède          | Enfants             | -           | 11          |
| Srinivasan et al [571] | 2010        | Etats-Unis     | Enfants cancéreux   | 18.75       | -           |
| Lindberg et al [630]   | 2011        | Suède          | Enfants             | -           | 18          |
| Lindberg et al [630]   | 2011        | Italie         | Enfants             | -           | 21          |
| Benito et al [631]     | 2015        | Espagne        | Mère et nouveau-nés | 00          | 36.6        |
| Kates et al [510]      | 2018        | Etats-Unis     | Patients            | 1.72        | -           |
| <b>Notre série</b>     | <b>2023</b> | <b>Algérie</b> | <b>IPD</b>          | <b>3.70</b> | <b>3.70</b> |

## **7. Typage moléculaire des souches de *S.aureus* :**

### **7. 1. Typage moléculaire des souches cliniques de *S.aureus* :**

Le typage moléculaire de 09 de nos souches d'IPD par MLST avait permis la mise en évidence des CC suivants : CC8 et CC5.

L'épidémiologie moléculaire du *S.aureus* varie selon la région [632]. Elle est également en constante évolution au sein d'une même région voire du même pays en raison de l'introduction de nouvelles souches ou lignées, conséquence de l'échange intercontinental de plusieurs clones [633].

Les CC5 (ST5) et CC8 (ST8) ont une distribution mondiale et englobent de nombreuses souches pandémiques de SARM caractérisées par leurs multiples facteurs de virulence et leur multirésistance aux antibiotiques [634][635].

ST80-MRSA-IV, CC22-MRSA-IV (EMRSA-15) et ST239-MRSA-III avaient largement diffusé en Europe [226][270][321].

Dans de nombreux pays asiatiques dont la Chine et la Thaïlande, ST 239 était le type prédominant[636][637][638]. Les lignées ST59 , ST5 ,ST72 étaient également très répandues[639].

Aux Etats-Unis, ST8 (USA300) et ST121 étaient les clones les plus fréquemment observés [640][641] alors qu'en Australie, ST93 était le clone prédominant [642]

Les lignées ST5 et ST8 sont historiquement associées à des souches d'origine hospitalières et communautaires respectivement et fournissent des informations précieuses sur l'évolution de souches similaires [634][643].

Le génotype du *S.aureus* avait une influence sur les complications, la sévérité et la mortalité de l'infection [644]. Par ailleurs, les clones CC30 et CC 45 étaient souvent considérées comme responsables d'infections invasives sévères [645][646].

Une étude trouvait que les infections à ST121 augmentaient la durée d'hospitalisation et prolongeait l'antibiothérapie tandis que les sepsis à CC398(SASM) était associés à une mortalité élevée [640][647].

Ainsi, la caractérisation moléculaire des isolats de *S.aureus* est importante pour le pronostic de l'infection [632].

Les souches de *S.aureus* isolées des IPD se distinguent par une importante diversité génétique [610]. Dans les IPD, les souches appartenant aux complexes CC5-MSSA, CC8-MSSA, et CC15-MSSA avaient été considérées comme souches de colonisation avec une évolution favorable contrairement aux souches du CC45-MSSA et CC8-MRSA qui étaient responsables d'infections sévères [609][648].

Même si les clones rencontrés chez les humains et les animaux sont généralement différents, le clone CC398 (LA-CC398) associés aux animaux (porcs principalement) avait émergé comme pathogène majeur chez l'homme responsable alors d'infections sévères [649][650][651] de pneumonies associées à la ventilation mécanique [652], et d'infections cutanées [653].

CC398 était significativement associé à l'ostéomyélite liée à l'IPD et permettait de différencier cette complication des infections de la peau et des tissus mous, deux complications majeures des IPD connues pour être associées au CC45-MSSA [654].

Le ST22 ou EMRSA-15 (CC22) est un clone fréquent dans les IPD ; il prévalait dans les hôpitaux portugais [610][611]. De nombreux autres clones moins fréquents (ST peu fréquents des CC5, CC 30, CC7, CC182 et CC88) avaient aussi été rapportés dans les IPD et laisse supposer que les patients diabétiques pourraient constituer une source importante de dissémination de clones entre la communauté et l'hôpital [610][655].

L'étude de Djahmi et al (2013) [485] identifiait le ST239 comme clone majoritaire dans notre hôpital parmi 85 souches isolées d'IPD. Ce génotype était présent chez 82.2% de nos souches MRSA. Il est largement répandu dans le monde et prédomine dans de nombreux pays en Asie, Europe, Amérique Latine et Afrique[278][616][656].

Le clone Européen PVL+ST80 occupait le second rang parmi les SARM. Les souches SARM se distinguaient par une très grande diversité génétique et se répartissaient entre les clones CC1,CC15, CC121, CC9, CC54 et ST 152. Les clones ST239 et PVL+ST80 avaient également été détectés dans des biopsies osseuses. Dans cette même étude, toutes les souches de SARM-PVL+ appartenaient au CC80 considéré comme le clone prédominant en Algérie [621], en Tunisie [657] , en Europe [279] et au Moyen Orient [474]. La forte fréquence de ce

clone en Algérie expliquait sa présence dans les IPD. De surcroît, tous les patients avec *S.aureus* PVL+ avaient un mauvais pronostic [485].

En France, l'étude de Dunyach-Remy (2016 ) [343] menée sur un échantillon de 166 patients avec IPD trouvait le ST398 comme clone prédominant devant respectivement les clones CC8,CC15,CC30,CC45 et CC8.

En Inde, 10 ST différents avaient été détectés lors du génotypage de 30 souches de *S.aureus* isolées à partir d'IPD par Shettigar et al [603]. Les clones ST 772 (appelé Bengal Bay), ST1, ST22, ST672 étaient les plus importants. Les lignées ST5, ST8, ST239, ST291, ST2066 et ST2124 représentaient les autres clones présents [603]. Le ST 772 ou le Bengal Bay clone , qui fait partie du CC1 est principalement présent dans le sous-continent-indien [658][659][660]. Initialement décrit et présent en Bengladesh et en Inde, il s'était depuis répandu à d'autres pays [661].

Le ST 22 ou EMRSA-15 (CC22) est largement présent en Europe et en Australie [662]. Une forte prévalence de ST22 était décrite dans les IPD au Portugal [610][611].

**Tableau 112 :** Profil moléculaire des souches de *S.aureus* isolées des IPD selon les études

| <b>Auteur [Réf]</b>      | <b>Année</b> | <b>Lieu</b>    | <b>Profil moléculaire</b>           |
|--------------------------|--------------|----------------|-------------------------------------|
| Sotto et al [609]        | 2012         | France         | CC45(MSSA),CC8 (MRSA)               |
| Djahmi et al [485]       | 2013         | Algérie        | ST239,PVL+ST80                      |
| Senneville et al [654]   | 2013         | France         | CC398, CC7, CC8, CC45               |
| Shettigar et al [603]    | 2016         | Inde           | ST772,ST1,ST22,ST672                |
| Mottola et al [610]      | 2016         | Portugal       | ST22(EMRSA-15),CC5                  |
| Dunyach-Remy et al [343] | 2016         | France         | ST398,CC45,CC8                      |
| Lin et al [341]          | 2018         | Taiwan         | ST239,ST59                          |
| Silva et al [611]        | 2019         | Portugal       | ST22(EMRSA-15) surtout,<br>ST5,ST15 |
| <b>Notre série</b>       | <b>2023</b>  | <b>Algérie</b> | <b>CC8,CC5</b>                      |

## 7. 2. Typage moléculaire des souches nasales de *S.aureus* :

Les génotypes CC1, CC5 et CC8 identifiés parmi nos souches nasales ont une distribution mondiale à cote des génotypes CC45 et CC152 [278].

De nombreuses études avaient permis de détecter ces CC chez des porteurs de *S.aureus* issus de populations diverses dont des diabétiques avec IPD.

En France, l'étude de Dunyach-Remy [343] sur des patients avec IPD identifiait le CC8 (SARM) comme génotype principal suivi par ordre décroissant par les génotypes CC30 , ST 398,CC15 CC45, CC8(SASM) et CC5(SASM). Le CC1 présent dans notre série n'y avait pas été caractérisé.

Le travail de Lin à Taiwan [341] retrouvait principalement le clone pacifique ST59 et dans une moindre mesure le CC45 dans les IPD. Le ST59 étant le génotype CA-MRSA prédominant dans le Pacifique [801].

Chez les non diabétiques, les complexes clonaux CC5, CC8 et CC1 avaient été identifiés chez des porteurs de *S.aureus* au niveau du nez en Afrique [616] , en Europe [316][663],en Amérique du Nord [361] , en Amérique Latine [502] et en Asie [664].

D'autres génotypes absents dans notre série avaient également été caractérisés. Il s'agissait notamment des complexes CC15 (Sénégal) [617] ,CC22(Suisse) [623] , CC30 (France) [316], CC45(Suisse,Danemark)[623][665],CC59(Chine)[664],CC88(Afrique)[326],CC188 (Colombie) [502], CC398 (Chine, Pays-Bas) [664][666] mais également des clones ST25, ST70,ST72 et ST291 [623].

Le travail de van Rijen et al (Pays-Bas) [666] chez des patients externes et hospitalisés infectés par du CA-MRSA avait détecté la souche animale ST398 (CC398) chez des patients n'ayant eu aucun contact avec des animaux. Les souches animales de LA-MRSA peuvent donc se transmettre et s'adapter au portage nasal chez l'homme, la consommation de la viande de volaille jouerait probablement un rôle dans cette transmission.

**Tableau 113** : Profil moléculaire des souches de portage nasal de *S.aureus* selon les études

| <b>Auteur [Réf]</b>      | <b>Année</b> | <b>Lieu</b>    | <b>Population</b>    | <b>Profil moléculaire</b>         |
|--------------------------|--------------|----------------|----------------------|-----------------------------------|
| Lauderdale et al [507]   | 2010         | Taiwan         | Réanimation          | ST239, ST5,ST59                   |
| Mégévand et al [623]     | 2009         | Suisse         | Enfants hospitalisés | ST45 surtout                      |
| Fall et al [617]         | 2014         | Sénégal        | Hospitalisés         | CC15,CC5,CC8                      |
| Albrecht et al [361]     | 2015         | Etats-Unis     | Urgences             | CC8(USA300) surtout               |
| Yan et al [664]          | 2015         | Chine          | Population générale  | CC398, CC1, CC59                  |
| Dunyach-Remy et al [343] | 2016         | France         | IPD                  | CC8 surtout,CC30, ST398, CC15     |
| Lin et al [341]          | 2018         | Taiwan         | IPD                  | ST59, CC45                        |
| Gagnaire et al [316]     | 2019         | France         | Réanimation          | CC30,CC8,CC5                      |
| Vanegas et al [502]      | 2021         | Colombie       | Hémodialysés         | MSSA :CC8,CC188<br>MRSA : CC8,CC5 |
| <b>Notre série</b>       | <b>2023</b>  | <b>Algérie</b> | <b>IPD</b>           | <b>CC5,CC8,CC1</b>                |

### 7. 3. Typage moléculaire des souches digestives de *S.aureus*:

Le typage moléculaire de 09 de nos souches digestives par MLST avait permis la mise en évidence des CC suivants : CC5, CC8, CC1.

Nous n'avons pu recenser aucune étude portant sur la caractérisation moléculaire des *S.aureus* au niveau digestif chez les diabétiques avec UPD.

Les complexes CC5 et CC8 identifiés dans notre travail avaient également été trouvés en France [316] et aux Etats-Unis [361]. En Europe, les clones CC45, CC30 (France) [316] de même que le ST 228 (Suisse) avaient été rapportés [364].

Le clone ST59 caractéristique de l'Asie de l'Est et Pacifique [667] était prévalent dans cette région à côtés d'autres génotypes et notamment ST5, ST239. Même le clone berlinois (ST45) y avait été identifié ainsi que le ST6, ST15 et ST188 [668].

L'épidémiologie moléculaire des souches de portage digestif de *S.aureus* peut se distinguer par une très grande hétérogénéité génétique. L'analyse par MLST de 412 souches de *S.aureus*

issues de selles d'enfants conduite par Ai et al en Chine avait permis d'identifier 76 ST différents répartis entre 28CC et 25 nouveaux ST [668].

**Tableau 114 :** Profil moléculaire des souches de portage digestif de *S.aureus* selon les études

| Auteur [Réf]           | Année | Lieu       | Population  | Profil moléculaire    |
|------------------------|-------|------------|-------------|-----------------------|
| Lauderdale et al [507] | 2010  | Taiwan     | Réanimation | ST59 , ST5, ST239     |
| Albrecht et al [361]   | 2015  | Etats-Unis | Urgences    | CC8 surtout,CC5       |
| Senn et al [364]       | 2016  | Suisse     | Patients    | ST228                 |
| Gagnaire et al [316]   | 2019  | France     | Réanimation | CC5surtout, CC45,CC30 |
| Ai et al [668]         | 2020  | Chine      | Enfants     | ST59, ST45            |
| <b>Notre série</b>     | 2023  | Algérie    | IPD         | CC5,CC8,CC1           |

## 8. Concordance entre le double portage nasal et digestif et l'IPD :

Dans notre série, l'absence d'identité était confirmée chez 03 patients sur 09 parmi ceux avec double portage nasal et digestif et IPD avec des souches identiques sur antibiogramme. La concordance serait par conséquent inférieure ou égale à 66.67%. La concordance était en revanche confirmée chez 02 patients sur 09 soit 22.22%.

L'analyse moléculaire simultanée des souches de portage et des souches cliniques chez un même patient permet de montrer, ou d'exclure, que la souche responsable de l'infection est la même que celle isolée du portage.

Nous n'avons pu relever aucun travail comparant des souches de portage digestif et des souches d'IPD. Notre série est, à notre connaissance, la première dans la littérature, à comparer le double portage nasal et digestif aux souches cliniques de *S.aureus* issues d'IPD.

Dans la littérature, la similitude établie par des techniques de typage moléculaire (PFGE, MLST, typage spa, NGS) entre isolats de portage et isolats cliniques de *S.aureus* dans les IPD variait entre 58.33 [342] et 100% [669].

Les séries de Hill [883] et de Dunyach-Remy [343] étaient les mieux représentatives en raison du nombre important des souches comparées. Leurs résultats étaient particulièrement intéressants car ils confirmaient le lien entre le portage nasal et l'IPD par la même souche du *S.aureus*.

L'équipe de Hill [29] rapportait en 2003 une concordance de 92.10 % soit 35 patients sur 38 avec IPD qui portaient la même souche à la fois au niveau du nez et du pied.

Dunyach-Remy et al [343] en 2016 détectait une similitude entre portage nasal et IPD à *S.aureus* chez 66 patients parmi 101 soit 65.3%.

Les travaux de Squier et al [362], Srinivasan et al [571], et Albrecht et al [361] avaient analysé la concordance entre le double portage nasal et digestif et l'infection à *S.aureus* chez des adultes en réanimation, des enfants cancéreux et des adultes avec des abcès cutanés fermés respectivement. Ils retrouvaient une très forte similitude estimée à 69.23% [571], 82.35% [362] et 88.23% [361].

Ces taux étaient supérieurs au niveau de concordance trouvé dans notre travail.

**Tableau 115** : Concordance entre souches de portage et souches cliniques selon les études

| <b>Auteur [Réf]</b>     | <b>Année</b> | <b>Lieu</b>    | <b>Population</b>        | <b>Sites de portage</b>           | <b>Concordance</b>             |
|-------------------------|--------------|----------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| Squier et al [362]      | 2002         | Etats-Unis     | Réanimation              | Nez,rectum                        | 82.35% (14/17)                 |
| Hill et al [29]         | 2003         | Royaume-Uni    | IPD                      | Nez                               | 92.1% (35/38)                  |
| Gjodsbol et al [670]    | 2013         | Danemark       | Ulcère chronique du pied | Nez                               | 100% (6/6)                     |
| Haleem et al [342]      | 2014         | Etats-Unis     | IPD                      | Nez                               | 58.33% (7/12)                  |
| Srinivasan et al [571]  | 2020         | Etats-Unis     | Enfants cancéreux        | Nez,rectum                        | 69.23% (9/13)                  |
| Albrecht et al [361]    | 2015         | Etats-Unis     | Abcès cutanés            | Nez, gorge, aine,rectum           | 88.23% (75/85)                 |
| Duyach-Remy et al [343] | 2016         | France         | IPD                      | Nez                               | 65.3% (66/101)                 |
| Lin et al [341]         | 2018         | Taiwan         | IPD                      | Nez                               | 60% (6/10)                     |
| Mac Manus et al [669]   | 2020         | Irlande        | IPD                      | Oropharynx (nez, bouche, gencive) | 100% (7/7)                     |
| <b>Notre série</b>      | <b>2023</b>  | <b>Algérie</b> | <b>IPD</b>               | <b>Nez, selles</b>                | <b>Entre 22.22% et 66.67 %</b> |

## 9. Recommandations et perspectives :

### 9.1. Recommandations :

L'amélioration de la prise en charge des IPD est un processus multidisciplinaire dont la prévention est la pierre angulaire. L'objectif principal est d'identifier rapidement les patients à risque d'IPD pour une intervention thérapeutique à un stade précoce de l'ulcère avant l'évolution vers des formes sévères compliquées.

Pour y parvenir, les résultats de notre travail nous permettent d'émettre les recommandations suivantes :

- Réaliser systématiquement des prélèvements de dépistage à l'admission en multipliant les sites de dépistage : associer obligatoirement un prélèvement nasal à d'autres prélèvements (selles, gorge, peau).
- Evaluer l'impact de l'efficacité de la décontamination nasale par la mupirocine sur le portage nasal et l'IPD à *S.aureus*.
- Optimiser régulièrement de la prescription des antibiotiques en adaptant le traitement à l'épidémiologie microbienne : le rôle des infectiologues comme référents en antibiothérapie est central, il doit être au cœur de toute politique de prescription des antibiotiques et de lutte contre l'émergence des BMR.
- Insister sur l'application rigoureuse des mesures d'hygiène : la transmission du *S.aureus* est manuportée et le portage accentue sa dissémination.
- Veiller sur l'isolement des patients porteurs ou infectés par le SARM et les autres BMR.
- Introduire et généraliser les techniques modernes de biologie moléculaire et notamment le séquençage haut débit (NGS). Leur rôle est déterminant dans le typage des souches, la surveillance épidémiologique et l'établissement de lien entre les souches cliniques et les souches du portage

## 9.2. Perspectives :

L'amélioration de la prise en charge des IPD pourrait bénéficier de l'introduction d'autres alternatives thérapeutiques à savoir :

- Les nouvelles molécules antistaphylococciques non encore disponibles en Algérie : ceftaroline, ceftobiprole , linézolide, daptomycine [671][672].
- Les nouvelles thérapeutiques contre les UPD : oxygénothérapie à pression négative, facteurs de croissance topiques, stimulation électrique [131][171][172].

Des thérapeutiques antistaphylococciques innovantes, à l'étude ou à l'essai, pourraient également constituer des moyens de lutte prometteurs : les bactériophages [673][674], les peptides antimicrobiens[675], les thérapies à base de produits d'origine végétale[676], molécules anti-biofilms[119][677], vaccins anti-*S.aureus* ou anti-SARM [678][679].

## Conclusion :

En raison de l'allure épidémique que prend le diabète sucré dans le monde entier, la fréquence de ses complications est amenée à s'accroître significativement.

L'ulcère du pied diabétique ou le pied diabétique est responsable d'une grande morbidité et de graves incapacités qui pèsent lourdement sur la société, devenant un problème crucial de santé publique ; l'enjeu de majeur de ce problème étant la perte d'un membre inférieur. Un diabétique est amputé toutes les 30 secondes dans le monde et le pied diabétique est la cause majeure des amputations des membres inférieurs d'origine non traumatiques.

Avec une fréquence élevée de 84.69% dans notre série , l'IPD est une complication infectieuse majeure qui menace la santé de nos diabétiques.

L'infection à *Staphylococcus aureus* , seul ou en association avec d'autres germes, est nettement prédominante représentant 74.63% de l'ensemble des IPD documentées.

La résistance à la méticilline de nos souches de *S.aureus* est alarmante (66.79%). Une forte multirésistance aux antibiotiques de différentes classes y était associée avec une ampleur variable. Il en est de même pour nos BGN qui présentent également des taux inquiétants de résistance aux antibiotiques.

Chez les patients infectés au pied par le *S.aureus*, la fréquence du portage nasal du *S.aureus* est importante (38.49% dont 22.19% de SARM). Ceci souligne l'importance du dépistage nasal du *S.aureus* à l'admission pour identifier les patients à risque d'IPD à *S.aureus* et surtout à SARM afin de prendre précocement les mesures thérapeutiques et préventives adéquates. Ce dépistage est également pertinent pour l'optimisation de l'usage des antibiotiques en raison de l'importance de la VPN dans l'exclusion des IPD à SARM chez les porteurs.

Le portage digestif à *S.aureus* est moins fréquent (16.85% dans les IPD à *S.aureus*) que le portage nasal mais son dépistage est très utile puisqu'il participe activement à la contamination de l'environnement et la dissémination de la bactérie entre les patients, en plus du risque d'infection ultérieure qu'il présenterait et qui mériterait davantage d'investigations.

La PVL et la TSST-1 ne constituent pas des facteurs de virulence majeurs de *S.aureus* à la fois dans les IPD et les sites de portage.

Les clones CC5, CC8 et CC1 étaient les principaux clones identifiés parmi les souches cliniques et de portage étudiées.

La concordance entre souches cliniques et de portage ainsi que l'épidémiologie moléculaire devrait être complétée par le génotypage et la caractérisation moléculaire des facteurs de virulence et des mécanismes de résistance aux antibiotiques de toutes les souches isolées.

Des investigations supplémentaires devraient être entreprises pour évaluer l'impact et l'efficacité de la décontamination nasale dans le cadre de la prévention des IPD.

En conclusion, certaines mesures sont à même de réduire la fréquence et la morbi-mortalité des IPD. Il serait ainsi recommandé de :

- Renforcer et d'insister sur la dimension multidisciplinaire dans la prise en charge des IPD
- Promouvoir les programmes d'éducation thérapeutique et de développer des unités de soins voire des structures autonomes spécialisées dans le dépistage et la prise en charge des IPD
- Réaliser systématiquement un dépistage nasal à l'admission ou à la consultation pour identifier les patients à risque d'IPD
- Etudier l'impact d'une décontamination nasale du *S.aureus* avec de la mupirocine à la fois sur le portage nasal et les IPD ultérieures au même germe.
- Effectuer des études complémentaires et approfondies à l'aide de techniques modernes de biologie moléculaire pour évaluer le lien des autres sites de portage avec les IPD afin d'élaborer des stratégies de prévention des IPD chez les porteurs.

## ***BIBLIOGRAPHIE***

1. Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. *Semin Vasc Surg.* 2018 ;31(2-4):43-48. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2019.02.001.
2. Davis M. Psychological aspects of diabetes management. *Medicine* 2022; 50(11): 749-751. doi:10.1016/j.mpmed.2022.08.011
3. van Crevel R, van de Vijver S, Moore DAJ. The global diabetes epidemic: what does it mean for infectious diseases in tropical countries? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(6):457-468. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30081-X.
4. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 2023; 402: 203-34. doi: 10.1016/ S0140-6736(23)01301-6.
5. Mauricio D, Alonso N, Gratacòs M. Chronic Diabetes Complications: The Need to Move beyond Classical Concepts. *Trends Endocrinol Metab.* 2020 ;31(4):287-295. doi: 10.1016/j.tem.2020.01.007.
6. Armstrong D.G, Boulton A.J.M, Bus S.A. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med* 2017;376:2367-75. doi: 10.1056/NEJMra1615439
7. Orioli L, Vandeleene B. La prise en charge du pied diabétique : de la nécessité d'une équipe pluridisciplinaire . *Louvain Med* 2017; 136 (3) : 187-194 .
8. Blanchette V, Brousseau-Foley M. Prise en charge multidisciplinaire de l'infection de l'ulcération plantaire diabétique. *Rev Med Interne.* 2021;42(3):193-201. French. doi: 10.1016/j.revmed.2020.09.004.
9. Chanson-Höglund H, Christie D, Assal M, Jeannot E. Expérience clinique d'une orthèse de décharge pour prévenir et guérir les ulcères digitaux du pied diabétique *Rev Med Suisse.* 2021;17(725):315-19.
10. Leber A L. *Clinical microbiology procedures handbook* 4<sup>th</sup> edition © ASM Press 2016: 446-465.
11. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care.* 2013;36(4):1033-46. doi: 10.2337/dc12-2625.
12. Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers. *Ann N Y Acad Sci.* 2018 ;1411(1):153-165. doi: 10.1111/nyas.13569.
13. Hawkins BK, Barnard M, Barber KE, Stover KR, Cretella DA, Wingler MJB, Wagner JL. Diabetic foot infections: A microbiologic review. *The Foot .* 2022 ;51: 1-11. doi: 10.1016/j.foot.2021.101877.
14. Reveles KR, Duhon BM, Moore RJ, Hand EO, Howell CK. Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Diabetic Foot Infections in a Large Academic Hospital: Implications for Antimicrobial Stewardship. *PLoS One.* 2016 ;11(8):1-8. doi: 10.1371/journal.pone.0161658.

15. Arias M, Hassan-Reshat S, Newsholme W. Retrospective analysis of diabetic foot osteomyelitis management and outcome at a tertiary care hospital in the UK. *PLoS One*. 2019;14(5): 1-16. doi: 10.1371/journal.pone.0216701.
16. Vestergaard M, Frees D, Inger H. Antibiotic Resistance and the MRSA Problem. *Microbiol Spectr*. 2019 ; 7(2):1-23 . doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0057-2018.
17. Tam K, Torres VJ. *Staphylococcus aureus* Secreted Toxins and Extracellular Enzymes. *Microbiol Spectr*. 2019;7(2):1-34. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0039-2018.
18. Fabio Bagnoli, Rino Rappuoli , Guido Grandi. *Staphylococcus aureus* Microbiology, Pathology, Immunology, Therapy and Prophylaxis © Springer International Publishing 2017: 1-20 . doi.org/10.1007/978-3-319-72063-0.
19. Polk C, Sampson MM, Roshdy D, Davidson LE. Skin and Soft Tissue Infections in Patients with Diabetes Mellitus. *Infect Dis Clin North Am*. 2021 Mar;35(1):183-197. doi: 10.1016/j.idc.2020.10.007.
20. Laux C, Peschel A, Krismer B. *Staphylococcus aureus* Colonization of the Human Nose and Interaction with Other Microbiome Members. *Microbiol Spectr*. 2019 ;7(2) : 1-10. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0029-2018.
21. Sharara SL, Maragakis LL, Cosgrove SE. Decolonization of *Staphylococcus aureus*. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(1):107-133. doi: 10.1016/j.idc.2020.10.010.
22. Sakr A, Brégeon F, Mège JL, Rolain JM, Blin O. *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization: An Update on Mechanisms, Epidemiology, Risk Factors, and Subsequent Infections. *Front Microbiol*. 2018 ; 10 :1-15. doi: 10.3389/fmicb.2018.02419.
23. Kutlu S.S, Cevahir N, Akalin S, Akin F, Caylak S.D, Bastemir M, Tekin K. Prevalence and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a diabetic outpatient population: A prospective cohort study *American Journal of Infection Control* 2012; 40: 365-8. doi:10.1016/j.ajic.2011.05.009.
24. Taha A A. Relationship and susceptibility profile of *Staphylococcus aureus* infection diabetic foot ulcers with *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *The Foot* 2013 ; 23 : 11-16. doi:10.1016/j.foot.2012.10.003.
25. Gagnaire J, Verhoeven PO, Grattard F, Rigail J, Lucht F, Pozzetto B, Berthelot P, Botelho-Nevers E. Epidemiology and clinical relevance of *Staphylococcus aureus* intestinal carriage: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(8):767-785. doi: 10.1080/14787210.2017.1358611.
26. Acton DS, Plat-Sinnige MJT, van Wamel W, et al. Intestinal carriage of *Staphylococcus aureus*: how does its frequency compare with that of nasal carriage and what is its clinical impact? *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol*. 2009;28:115-127. doi:10.1007/s10096-008-0602-7.
27. Camus C. Faut-il décoloniser les patients porteurs de staphylocoques dorés résistants à la méticilline en réanimation ? *Réanimation* 2013 ; 22:297-305. doi:10.1007/s13546-013-0671-1.
28. Huang SS, Rifas-Shiman SL, Warren DK, et al .Improving methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surveillance and reporting in intensive care units. *J Infect Dis* 2007; 195:330-338. doi:10.1086/510622
29. Hill RLR, Bates M., Foster AVM, Edmonds ME. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in diabetic foot ulcer patients and its relationship to ulcer infection. *Diabetic Medicine* 2003 ; 20 (Suppl. 2) :1–33. doi:10.1046/j.1464-5491.20.s2.2.x.

30. Lee A S, Huttner B D, Catho G, Harbarth S. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An Update on Prevention and Control in Acute Care Settings. *Infect Dis Clin N Am* 2021;35: 931-952. doi :10.1016/j.idc.2021.07.001.
31. Egan A M, Dinneen S F. What is diabetes? *Medicine* 2022; 50(10): 615-618. doi:10.1016/j.mpmed.2022.07.001
32. Simon D. Épidémiologie du diabète. *EMC - Endocrinologie-Nutrition* 2016 ; 13(4) : 1-19 doi :10.1016/S1155-1941(16)51211-6
33. Chan J C N, Lim L L, Wareham N J et al. The *Lancet* Commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives. *Lancet* 2020; 396: 2019-82 . doi : 10.1016/S0140-6736(20)32374-6.
34. Calop J, Limat S, Fernandez C, Aulanger G. *Pharmacie clinique et thérapeutique 4<sup>e</sup> Edition* © Elsevier Masson 2018 : 333-359.
35. www.santé.dz
36. Quattrin T, Mastrandrea LD, Walker LSK. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2023 ; 24 :2149-2162. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00223-4.
37. Quinn L M, Thrower S L, Narendran P. What is type 1 diabetes? *Medicine* 2022 ; 50(10) : 619- 624. doi :10.1016/j.mpmed.2022.07.002.
38. Welch A , Vella A. What is type 2 diabetes? *Medicine* 2022 ; 50(10) : 625-631. doi :10.1016/j.mpmed.2022.07.003.
39. Colagiuri S. Definition and Classification of Diabetes and Prediabetes and Emerging Data on Phenotypes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50(3):319-336. doi:10.1016/j.ecl.2021.06.004.
40. Balasubramanyam A. Defining and Classifying New Subgroups of Diabetes. *Annu Rev Med*. 2021 ;72:63-74. doi: 10.1146/annurev-med-050219-034524.
41. Abdelhafiz A H, Sinclair A J. Diabetes in the elderly. *Medicine* 2022 ; 50(11) : 737- 740. doi:10.1016/j.jdiacom.2022.108144
42. Feldman H A. When Crisis Strikes The Acute Complications of Diabetes *Assist Clin* 2020;5: 191–211. doi:10.1016/j.cpha.2019.12.001.
43. Trivalle C. *Gérontologie préventive Eléments de Prévention du Vieillessement Pathologique Troisième Édition* © Elsevier Masson SAS 2016 : 262-280.
44. Mariadoss AVA, Sivakumar AS, Lee CH, Kim SJ. Diabetes mellitus and diabetic foot ulcer: Etiology, biochemical and molecular based treatment strategies via gene and nanotherapy. *Biomed Pharmacother*. 2022 ;151:1-14. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113134.
45. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019 ;19(10):86-93. doi: 10.1007/s11892-019-1212-8.
46. Tesfaye S, Gao L. Neuropathy in diabetes. *Medicine* 2022 ; 50(11) : 711-718. doi:10.1016/j.mpmed.2022.08.003
47. Vinik AI. Diabetic Sensory and Motor Neuropathy. *N Engl J Med*. 2016;374(15):1455-1464. doi: 10.1056/NEJMc1503948.
48. Avogaro A, Fadini GP. Microvascular complications in diabetes: A growing concern for cardiologists. *Int J Cardiol*. 2019 Sep 15;291:29-35. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.02.030.

49. Wémeau J-L. Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition © Elsevier Masson SAS 2014 : 245-262
50. Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. La néphropathie chronique en présence de diabète. *Can J Diabetes* 2013 ;37 : S504-S512. doi: 10.1016/j.jcjd.2013.07.026.
51. Feldman-Billard S. Prise en charge du diabète et de ses complications oculaires. *Revue francophone d'orthoptie* 2019;12:69–76. doi:10.1016/j.rfo.2019.04.010
52. Fougère E. La rétinopathie diabétique. *Actualités pharmaceutiques* 2020 ; 57 : 57-58. doi: 10.1016/j.actpha.2019.12.006.
53. Sattar N. Prevention of Diabetes Macrovascular Complications and Heart Failure. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021 Sep;50(3):415-430. doi: 10.1016/j.ecl.2021.05.004.
54. Mary A, Kamel S. Complications vasculaires et osseuses des diabètes. *Revue Francophone des Laboratoires* 2018 ; 502(05) : 56-64. doi:10.1016/S1773-035X(18)30149-7
55. Schlienger J-L. Complications du diabète de type 2 *Presse Med.* 2013; 42: 839-848. doi: 10.1016/j.lpm.2013.02.313.
56. Isnard R, Legrand L, Pousset F. Insuffisance cardiaque et diabète : données épidémiologiques, phénotype et impact sur le pronostic .*Médecine des Maladies Métaboliques* 2021 ; 15(3) : 246-251 .doi :10.1016/j.mmm.2021.02.009.
57. Alonso N, Moliner P, Mauricio D. Pathogenesis, Clinical Features and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1067:197-217. doi:10.1007/5584\_2017\_105.
58. Sinwar PD. The diabetic foot management - recent advance. *Int J Surg.* 2015 ;15:27-30. doi: 10.1016/j.ijssu.2015.01.023.
59. Le Hello C , Fouillet L, Boulon C, Rivière S, El Jaouhari A, Seffert B, Morel A, Boissier C. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs. *La Revue de Médecine Interne* 2020 ; 41(10) : 667-672. doi: 10.1016/j.revmed.2020.03.009.
60. Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes.* 2015 ;6(7):961-9. doi: 10.4239/wjd.v6.i7.961.
61. Dalibon P Le pied diabétique infecté *Actualités pharmaceutiques* 2018 ; 581 :1-4 doi:10.1016/j.actpha.2018.10.009.
62. Ha Van G. Le pied diabétique. *Revue du rhumatisme monographies* 2014 ;81 : 192–197 . doi:10.1016/j.monrhu.2014.04.007.
63. Peters EJ, Lipsky BA. Diagnosis and management of infection in the diabetic foot. *Med Clin North Am.* 2013 ;97(5):911-46. doi: 10.1016/j.mcna.2013.04.005.
64. Nikoloudi M, Eleftheriadou I, Tentolouris A, Kosta OA, Tentolouris N. Diabetic Foot Infections: Update on Management. *Curr Infect Dis Rep.* 2018 ;20: 1-11. doi: 10.1007/s11908-018-0645-6.
65. LaSalvia M T, Clark A T, Karchmer A W. Diabetic Foot Infection *Hosp Med Clin* 2012; 1:185–198 doi:10.1016/j.ehmc.2012.03.003.

66. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med* 2017;49:106–16. doi:10.1080/07853890.2016.1231932.
67. Carro GV, Saurral R, Salvador Sagüez F, Witman EL. Diabetic Foot Infections: Bacterial Isolates From the Centers and Hospitals of Latin American Countries. *Int J Low Extrem Wounds*. 2022 ;21(4):562-573. doi: 10.1177/1534734620976305.
68. Raghav A, Khan ZA, Labala RK, Ahmad J, Noor S, Mishra BK. Financial burden of diabetic foot ulcers to world: a progressive topic to discuss always. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2018;9(1):29-31. doi: 10.1177/2042018817744513.
69. Jodheea-Jutton A, Hindocha S, Bhaw-Luximon A. Health economics of diabetic foot ulcer and recent trends to accelerate treatment. *The Foot*. 2022 ; 52: 1-5. doi: 10.1016/j.foot.2022.101909.
70. Ha Van G, Amouyal C, Perrier A, Haddad J, Bensimon Y, Bourron O, Hartemann A. Pied diabétique. *EMC - Endocrinologie-Nutrition* 2018 ; 15(4) :1-21 doi :10.1016/S1155-1941(18)82742-1.
71. Tcherro H, Kangambega P, Lin L, Mukisi-Mukaza M, Brunet-Houdard S, Briatte C, Retali GR, Rusch E. Cost of diabetic foot in France, Spain, Italy, Germany and United Kingdom: A systematic review. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(2):67-74. doi:10.1016/j.ando.2017.11.005.
72. DeFronzo R A, Ferrannini E, Zimmet P, Alberti G M M. *International Textbook of Diabetes Mellitus 4<sup>th</sup> Edition* © JohnWiley & Sons, Ltd 2015: 964-74.
73. Soares M, Boyko EJ, Ribeiro J, Ribeiro I, Dinis-Ribeiro M. Predictive factors for diabetic foot ulceration: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(7):574-600. doi: 10.1002/dmrr.2319.
74. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes care* 2006;29: 1288-93. doi: 10.2337/dc05-2425.
75. Jia L, Parker CN, Parker TJ, Kinnear EM, Derhy PH, Alvarado AM, Huygens F, Lazzarini PA; Diabetic Foot Working Group, Queensland Statewide Diabetes Clinical Network (Australia). Incidence and risk factors for developing infection in patients presenting with uninfected diabetic foot ulcers. *PLoS One*. 2017;12(5):1-15. doi: 10.1371/journal.pone.0177916.
76. Monniser L, Colette C. *Diabétologie: 55 démarches cliniques en pratique médicale courante* ©Elsevier Masson SAS 2017 : 357-423.
77. Chastain CA, Klopfenstein N, Serezani CH, Aronoff DM. A Clinical Review of Diabetic Foot Infections. *Clin Podiatr Med Surg*. 2019 ;36(3):381-395. doi:10.1016/j.cpm.2019.02.004.
78. Ha Van G Approche multidimensionnelle dans la prise en charge du pied diabétique : rôle du médecin de médecine physique et de réadaptation ? *Journal de réadaptation médicale* 2011;31:14-21 doi: 10.1016/j.jrm.2010.07.001.
79. Shalaby S.Y, Blume P, Sumpio B.E. New Modalities in the Chronic Ischemic Diabetic Foot Management *Clin Podiatr Med Surg* 2014;31: 27–42. doi:10.1016/j.cpm.2013.09.009.
80. Mei Zhang R, M. McKee A. Sickeningly Sweet: Infectious Complications of Diabetes, Anderson N W. *Clinical Microbiology Newsletter* 2023 ; 45 (1) : 1-10. doi:10.1016/j.clinmicnews.2023.01.001.

81. Park TH, Anand A. Management of diabetic foot: Brief synopsis for busy orthopedist. *J Clin Orthop Trauma*. 2015;6(1):24-9. doi: 10.1016/j.jcot.2014.10.003.
82. Dewi F, Hinchliffe R J. Foot complications in patients with diabetes. *Suregry* 2019 ;37(2) : 106-111.doi: 10.1016/j.mpsur.2018.12.003.
83. Markakis K, Bowling FL, Boulton AJ. The diabetic foot in 2015: an overview. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 ;32( Suppl 1):169-78. doi: 10.1002/dmrr.2740.
84. Cooke F J. Infections in people with diabetes *Medicine* 2022; 50(11): 729-732. doi: 10.1016/j.mpmed.2022.08.006.
85. Aouiche S, Ouerdane K, Frioui M, Ait Boudaoud A, Ragguem A, Boudiba A. Neuropathie diabétique douloureuse : fréquence, facteurs de risque et gravité dans une cohorte de 400 sujets diabétiques en Algérie. *Médecine des maladies Métaboliques* 2014 ; 08(02) : 211-215. doi:10.1016/S1957-2557(14)70743-6.
86. Boulton A J M. The Pathway to Foot Ulceration in Diabetes. *Med Clin N Am* 2013; 97: 775–790. doi :10.1016/j.mcna.2013.03.007 .
87. Lepäntalo M, Apelqvist J, Setacci C, Ricco JB, de Donato G, Becker F, Robert-Ebadi H, Cao P, Eckstein HH, De Rango P, Diehm N, Schmidli J, Teraa M, Moll FL, Dick F, Davies AH. Chapter V: Diabetic foot. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011 ;42 (Suppl 2):S60-74. doi: 10.1016/S1078-5884(11)60012-9.
88. Lavigne J-P, Dunyach-Rémy C, Sotto A. Ostéite du pied diabétique *Revue Francophone des Laboratoires* 2016 ; 480 : 55-60. doi : 10.1016/S1773-035X(16)30088-0.
89. Obolenskiy V N, Protsko V G, Komelyagina E Y. Classification of diabetic foot, revisited. *Wound Medicine* 2017 ; 18 :1-7.doi:10.1016/j.wndm.2017.06.001
90. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Russell D, Morbach S, Game F. Diabetic foot ulcer classifications: A critical review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 ;36(Suppl 1):1-16. doi: 10.1002/dmrr.3272.
91. Game F. Classification of diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 ;32(Suppl 1):186-94. doi: 10.1002/dmrr.2746.
92. Jeon BJ, Choi HJ, Kang JS, Tak MS, Park ES. Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation. *International wound journal*. 2017;14(3):537-45.doi: 10.1111/iwj.12642.
93. Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil JM, Kono S, Lavery LA, Malone M, van Asten SA, Urbančič-Rovan V, Peters EJG; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(Suppl1):1-24. doi: 10.1002/dmrr.3280.
94. M'Bemba J, Aslangul E, Larger E. Le pied diabétique aux urgences. *Journal Européen des Urgences et de Réanimation* 2014 ; 26 :87-96.doi:10.1016/j.jeurea.2014.05.001.
95. Kordestani S.S. *Atlas of Wound Healing* © Elsevier Inc 2019: 23-29. doi:10.1016/B978-0-323-67968-8.00008-2.
96. Nicodème Pied diabétique infecté : du diagnostic à la prise en charge. *Rev Med Suisse* 2015 ; 11 : 1238-41.
97. Leemrijse T, Besse J-L, Devos B, Valtin B. *Pathologie du pied et de la cheville 2e édition* © Elsevier Masson SAS 2015 : 782-804.

98. Richard JL, Sotto A, Jourdan N, Combescure C, Vannereau D, Rodier M, Lavigne JP; Nîmes University Hospital Working Group on the Diabetic Foot (GP30). Risk factors and healing impact of multidrug-resistant bacteria in diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab.* 2008;34:363-9. doi: 10.1016/j.diabet.2008.02.005.
99. Lavigne J P , Richard J L, Sotto A. Nouvelles avancées dans les infections des plaies du pied chez le patient diabétique. *Revue Francophone des Laboratoires* 2011 ; 41(434) : 57-64. doi : RFL-07-08-2011-41-434-1773-035X-101019-201103799.
100. Dunyach-Remy C, Ngba Essebe C, Sotto A, Lavigne JP. Staphylococcus aureus Toxins and Diabetic Foot Ulcers: Role in Pathogenesis and Interest in Diagnosis. *Toxins (Basel)*. 2016 ;8(7):1-20. doi: 10.3390/toxins8070209.
101. Wasnik R N , Marupuru S, Ahad Mohammed Z ,Rodrigues G S, Miraj S S. Evaluation of antimicrobial therapy and patient adherence in diabetic foot infections *Clinical Epidemiology and Global Health* 2018; 10:1-5. doi:10.1016/j.cegh.2018.10.005
102. Neves JM, Duarte B, Pinto M, Formiga A, Neves J. Diabetic Foot Infection: Causative Pathogens and Empiric Antibiotherapy Considerations-The Experience of a Tertiary Center. *Int J Low Extrem Wounds*. 2019 ;18(2):122-128. doi: 10.1177/1534734619839815.
103. Du F, Ma J, Gong H, Bista R, Zha P, Ren Y, Gao Y, Chen D, Ran X ,Wang C .Microbial Infection and Antibiotic Susceptibility of Diabetic Foot Ulcer in China: Literature Review. *Front. Endocrinol*. 2022 ;13(5): 1-10 . doi: 10.3389/fendo.2022.881659
104. Hatipoglu M, Mutluoglu M, Turhan V et al. Causative pathogens and antibiotic resistance in diabetic foot infections: A prospective multi-center study. *J Diabetes Complications*. 2016;30(5):910-6. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.02.013.
105. Rastogi A, Sukumar S, Hajela A, Mukherjee S, Dutta P, Bhadada SK, Bhansali A. The microbiology of diabetic foot infections in patients recently treated with antibiotic therapy: A prospective study from India. *J Diabetes Complications*. 2017;31(2):407-412. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.11.001.
106. Cervantes-García E, García-González R, Reséndiz-Albor A, Salazar-Schettino PM. Infections of diabetic foot ulcers with methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Int J Low Extrem Wounds*. 2015 ;14(1):44-9. doi: 10.1177/1534734614564053.
107. Saseedharan S, Sahu M, Chaddha R, Pathrose E, Bal A, Bhalekar P, Sekar P, Krishnan P. Epidemiology of diabetic foot infections in a reference tertiary hospital in India. *Braz J Microbiol*. 2018 ;49(2):401-406. doi: 10.1016/j.bjbm.2017.09.003.
108. Macdonald KE, Boeckh S, Stacey HJ, Jones JD. The microbiology of diabetic foot infections: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021 ;21(1):770. doi: 10.1186/s12879-021-06516-7.
109. Najari H R, Karimian T, Parsa H, Barqi R Q, Allamia A. Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections in two tertiary hospitals of Iran. *The Foot* 40 (2019) 54-58. doi:10.1016/j.foot.2019.05.001.
110. Kateel R, Augustine AJ, Prabhu S, Ullal S, Pai M, Adhikari P. Clinical and microbiological profile of diabetic foot ulcer patients in a tertiary care hospital. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(1):27-30. doi: 10.1016/j.dsx.2017.08.008.
111. Noor S, Khan RU, Ahmad J. Understanding Diabetic Foot Infection and its Management. *Diabetes Metab Syndr*. 2017 ;11(2):149-156. doi: 10.1016/j.dsx.2016.06.023.

112. Uckay I, Aragon-Sanchez J , Lew D , Lipsky B A Diabetic foot infections: what have we learned in the last 30 years? *International Journal of Infectious Diseases* 2015;40: 81-91 doi: 10.1016/j.ijid.2015.09.023.
113. Sugandhi P, Prasanth DA. Microbiological profile of bacterial pathogens from diabetic foot infections in tertiary care hospitals, Salem. *Diabetes Metab Syndr.* 2014;8(3):129-32. doi: 10.1016/j.dsx.2014.07.004.
114. Aziz Z, Lin W.K, Nather A , Huak C.Y. Predictive factors for lower extremity amputations in diabetic foot infections, *Diabetic Foot & Ankle.* 2011 ; 2:1-7. doi:10.3402/dfa.v2i0.7463
115. Mutonga DM, Mureithi MW, Ngugi NN, Otieno FCF. Bacterial isolation and antibiotic susceptibility from diabetic foot ulcers in Kenya using microbiological tests and comparison with RT-PCR in detection of *S. aureus* and MRSA. *BMC Res Notes.* 2019 ;12(1):1-6. doi: 10.1186/s13104-019-4278-0.
116. Charles PG, Uçkay I, Kressmann B, Emonet S, Lipsky BA. The role of anaerobes in diabetic foot infections. *Anaerobe.* 2015;34:8-13. doi: 10.1016/j.anaerobe.2015.03.009.
117. Spichler A, Hurwitz BL, Armstrong DG, Lipsky BA. Microbiology of diabetic foot infections: from Louis Pasteur to 'crime scene investigation'. *BMC Med.* 2015 ;13:1-13. doi: 10.1186/s12916-014-0232-0.
118. Pouget C, Dunyach-Remy C, Pantel A, Schuldiner S, Sotto A, Lavigne JP. Biofilms in Diabetic Foot Ulcers: Significance and Clinical Relevance. *Microorganisms.*2020 ;8(10):1-15. doi: 10.3390/microorganisms8101580.
119. Afonso AC, Oliveira D, Saavedra MJ, Borges A, Simões M. Biofilms in Diabetic Foot Ulcers: Impact, Risk Factors and Control Strategies. *Int J Mol Sci.* 2021 ; 22(15):1-25. doi: 10.3390/ijms22158278.
120. Durand BARN, Pouget C, Magnan C, Molle V, Lavigne JP, Dunyach-Remy C. Bacterial Interactions in the Context of Chronic Wound Biofilm: A Review. *Microorganisms.* 2022; 25;10(8):1-18. doi: 10.3390/microorganisms10081500.
121. Mottola, C.; Mendes, J.J.; Cristino, J.M.; Cavasco-Silva, P.; Tavares, L.; Oliveira, M. Polymicrobial biofilms by diabetic foot clinical isolates. *Folia Microbiol.* 2016 ;61: 35:43. doi :10.1007/s12223-015-0401-3.
122. Zubair, M.; Malik, A.; Ahmad, J.; Rizvi, M.; Farooqui, K.J.; Rizvi, M.W. A study of biofilm production by gram-negative organisms isolated from diabetic foot ulcer patients. *Biol. Med.* 2011, 3, 147–157.
123. Malik, A.; Mohammad, Z.; Ahmad, J. The diabetic foot infections: Biofilms and antimicrobial resistance. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2013, 7, 101-107. doi: 10.1016/j.dsx.2013.02.006.
124. Anju, V.T.; Busi, S.; Imchen, M.; Kumavath, R.; Mohan, M.S.; Salim, S.A.;Subhaswaraj, P.; Dyavaiah, M. Polymicrobial Infections and Biofilms: Clinical Significance and Eradication Strategies. *Antibiotics* 2022 ;11(1731) :1-31. doi :10.3390/antibiotics11121731.
125. van Asten SA, La Fontaine J, Peters EJ et al. The microbiome of diabetic foot osteomyelitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(2):293-8. doi: 10.1007/s10096-015-2544-1.

126. Senneville EM, Lipsky BA, van Asten SAV, Peters EJ. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 ;36(Suppl 1):1-4. doi: 10.1002/dmrr.3250.
127. Magnan C, Pantel A, Dubois A, Dunyach-Remy C, Loubet P, Sotto A, Lavigne J. P. Physiopathologie, écologie et diagnostic microbiologique des ostéites du pied chez le patient vivant avec un diabète sucré. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2022 ; 546 :36-44. doi:10.1016/S1773-035X(22)00311-2.
128. Lever CJ, Diagnosis and management of the acute hot diabetic foot *Orthopaedics and Trauma* 2018; 32(6): 416-422. doi:10.1016/j.mporth.2018.09.005
129. Reinhart F, Jochum G, Cordeanu M, Gaertner S, Miréa C, Stephan D. Pied de Charcot : une complication historique du diabète ? *Presse Med*. 2015 ;44(10):1089-91. doi: 10.1016/j.lpm.2015.05.015.
130. Petrova N, Edmonds M. Conservative and pharmacologic treatments for the diabetic Charcot foot. *Clin Podiatr Med Surg*. 2017;34(1):15-24. doi: 10.1016/j.cpm.2016.07.003.
131. Akkus G, Sert M. Diabetic foot ulcers: A devastating complication of diabetes mellitus continues non-stop in spite of new medical treatment modalities. *World J Diabetes*. 2022 ;13(12):1106-1121. doi: 10.4239/wjd.v13.i12.1106.
132. Sagray BA, Malhotra S, Steinberg JS. Current therapies for diabetic foot infections and osteomyelitis. *Clin Podiatr Med Surg*. 2014;31(1):57-70. doi: 10.1016/j.cpm.2013.09.003.
133. Abbas ZG, Boulton AJM. Diabetic foot ulcer disease in African continent: 'From clinical care to implementation' - Review of diabetic foot in last 60 years - 1960 to 2020. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 ;183: 1-19. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109155.
134. Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, Alvaro-Afonso FJ, García-Morales E, García-Álvarez Y, Molines-Barroso RJ. The best way to reduce reulcerations: if you understand biomechanics of the diabetic foot, you can do it. *Int J Low Extrem Wounds*. 2014 ; 13(4):294-319. doi: 10.1177/1534734614549417.
135. Dubský M, Jirkovská A, Bem R, Fejfarová V, Skibová J, Schaper NC, Lipsky BA. Risk factors for recurrence of diabetic foot ulcers: prospective follow-up analysis in the Eurodiale subgroup. *Int Wound J*. 2013;10(5):555-61. doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.01022.x.
136. Waaijman R, de Haart M, Arts ML, Wever D, Verlouw AJ, Nollet F, Bus SA. Risk factors for plantar foot ulcer recurrence in neuropathic diabetic patients. *Diabetes Care*. 2014 ;37(6):1697-705. doi: 10.2337/dc13-2470.
137. Armstrong DG, Wrobel J, Robbins JM. Guest Editorial: are diabetes-related wounds and amputations worse than cancer? *Int Wound J*. 2007;4(4):286-7. doi: 10.1111/j.1742-481X.2007.00392.x.
138. Peters E J. Pitfalls in diagnosing diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32(Suppl. 1): 254–260. doi: 10.1002/dmrr.2736
139. Boulton A J M, Rayman G, Wukich D K. *The Foot in Diabetes*, 5th Edition. © John Wiley & Sons Ltd 2020:265-86 .
140. Denis F, Ploy M-C, Martin C, Cattoir V. *Bactériologie médicale techniques usuelles 3<sup>e</sup> Edition* ©Elsevier Masson SAS 2016 : 180-186 ; 248-277.

141. Citron DM, Goldstein EJC, Merriam CV, et al. Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents. *J Clin Microbiol* 2007;45:2819-28. doi:10.1128/JCM.00551-07
142. Senneville E, Melliez H, Beltrand E, et al. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: Concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis* 2006;42:57-62.
143. Lipsky BA, Aragon-Sanchez J, Diggle M, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32:45-74. doi : 10.1002/dmrr.2699
144. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Embil JM, Albalawi Z, Bowering K, Trepman E. Foot Care. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):S222-S227. doi: 10.1016/j.cjcd.2017.10.020.
145. Boucher F ,Château J, Ferry T, Laurent F, Chidiac C, Valour F. Diagnostic de l'infection d'une plaie chronique et principes de traitement *Revue francophone de cicatrisation* 2017 ; 02 : 15-22. doi : 10.1016/S2468-9114(17)30343-2.
146. SPILF, Societe de Pathologie Infectieuse de Langue Francaise.Recommandations pour la pratique clinique de la prise en charge des plaies infectées chez le diabétique. *Med Mal Infect* 2007 ; 37 : 26-50.
147. Falcone M, De Angelis B, Pea F, Scalise A, Stefani S, Tasinato R, Zanetti O, Dalla Paola L. Challenges in the management of chronic wound infections. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021 ;26:140-147. doi: 10.1016/j.jgar.2021.05.010.
148. Société Française de Microbiologie. Référentiel en microbiologie médicale 6<sup>e</sup> édition @ Société Française de Microbiologie 2018 :321-7
149. Feron F, de Ponfilly GP, Potier L et al. Reliability and safety of bedside blind bone biopsy performed by a diabetologist for the diagnosis and treatment of diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Care*. 2021;44(11):2480-6.doi: 10.2337/dc20-3170.
150. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infection. *Clin Infect Dis* 2004 ; 39 : 885-910.
151. Dow G, Browne A, Sibbald RG. Infection in chronic wounds: controversies in diagnosis and treatment. *Ostomy Wound Manage* 1999;45:23-40.
152. Eleftheriadou I, Tentolouris A, Tentolouris N, Papanas N. Advancing pharmacotherapy for diabetic foot ulcers. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 ;20(9):1153-1160. doi: 10.1080/14656566.2019.1598378.
153. Jeffcoate WJ, Vileikyte L, Boyko EJ, Armstrong DG, Boulton AJM. Current Challenges and Opportunities in the Prevention and Management of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care*. 2018 ;41(4):645-652. doi: 10.2337/dc17-1836.
154. de Oliveira AL, Moore Z. Treatment of the diabetic foot by offloading: a systematic review. *J Wound Care*. 2015 ;24(12):560, 562-70. doi: 10.12968/jowc.2015.24.12.560.
155. Lepeut M, Labourot L, Basuyaux O, Caillon F, Dumont I. La décharge du pied diabétique. *Médecine des maladies Métaboliques* 2016 ; 10(06) : 527-536. doi : 10.1016/S1957-2557(16)30166-3

156. Yalla SV, Crews RT, Patel NA, Cheung T, Wu S. Offloading for the Diabetic Foot: Considerations and Implications. *Clin Podiatr Med Surg*. 2020 ;37(2):371-384. doi: 10.1016/j.cpm.2019.12.006.
157. Martini J. Décharge du pied diabétique 2017 ; 01 : 40-42. doi : 10.1016/S2468-9114(17)30016-6.
158. Jurus C .Soins et pansements de la plaie infectée *Revue francophone de cicatrisation* 2017 ; 01(03) :51-54. doi : 10.1016/S2468-9114(17)30376-6
159. Téot L. La détersion des escarres *Revue francophone de cicatrisation* 2017 ; 01(03) : 24-27. doi : 10.1016/S2468-9114(17)30369-9.
160. Elraiyah T, Domecq JP, Prutsky G, Tsapas A, Nabhan M, Frykberg RG, Hasan R, Firwana B, Prokop LJ, Murad MH. A systematic review and meta-analysis of débridement methods for chronic diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg*. 2016 ;63(2 Suppl):37S-45S. doi: 10.1016/j.jvs.2015.10.002.
161. Selva Olid A, Solà I, Barajas-Nava LA, Gianneo OD, Bonfill Cosp X, Lipsky BA. Systemic antibiotics for treating diabetic foot infections. *Cochrane Database Syst Rev* ;2015(9): 1-94 . doi: 10.1002/14651858.CD009061.pub2.
162. Uçkay I, Berli M, Sendi P, Lipsky B. Principles and practice of antibiotic stewardship in the management of diabetic foot infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(2):95-101. doi: 10.1097/QCO.0000000000000530.
163. Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, Cruciani M, Fiscon M, Xia J. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 ;;6(6): 1-112. doi: 10.1002/14651858.CD011038.pub2.
164. La Fontaine J, Bhavan K, Talal TK, Lavery LA. Current concepts in the surgical management of acute diabetic foot infections. *The Foot* . 2014 ;24(3):123-7. doi: 10.1016/j.foot.2014.05.003.
165. Dumont L A, Martini J, Grolleau-Raoux J L, Chavoïn J P Prise en charge chirurgicale du pied chez le diabétique *EMC Techniques chirurgicales - Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique* 2009 ; 45 : 1-9 doi : 10.1016/S1286-9325(09)45022-2.
166. Fourniol E. Traitement chirurgical des plaies infectées du pied diabétique. *Revue francophone de cicatrisation* 2017 ; 02 : 35-40 . doi:10.1016/j.ddes.2011.07.003
167. Chatman B C , Parks V E. Bone Reconstruction in the Diabetic Foot . *Clin Podiatr Med Surg* 2019; 36: 457-468. doi: 10.1016/j.cpm.2019.02.007.
168. Hasenstein TA, Greene T, Van JC, Meyr AJ. Soft Tissue Reconstruction with Diabetic Foot Tissue Loss. *Clin Podiatr Med Surg*. 2019 ;36(3):425-440. doi:10.1016/j.cpm.2019.02.006.
169. Hinchliffe ER, Brownrigg JR, Andros G, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, et al. On behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32:136–44. doi: 10.1002/dmrr.2705.
170. Courtois MC, Sapoval M, Del Giudice C, Ducloux R, Mirault T, Messas E. Distal revascularization in diabetic patients with chronic limb ischemia. *J Mal Vasc* 2015;40:24-36. doi: 10.1016/j.jmv.2014.12.007.

171. Karri VV, Kuppusamy G, Talluri SV, Yamjala K, Mannemala SS, Malayandi R. Current and emerging therapies in the management of diabetic foot ulcers. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(3):519-542. doi: 10.1185/03007995.2015.1128888.
172. Buch PJ, Chai Y, Goluch ED. Treating Polymicrobial Infections in Chronic Diabetic Wounds. *Clin Microbiol Rev.* 2019 ;32(2):1-17. doi: 10.1128/CMR.00091-18.
173. Hasan R, Firwana B, Elraiyah T, et al. A systematic review and meta-analysis of glycemic control for the prevention of diabetic foot syndrome. *J Vasc Surg* 2016;63:22S–8S, e1-2. doi: 10.1016/j.jvs.2015.10.005.
174. Fougère E .Le pied diabétique. *Actualités pharmaceutiques* 2019 ; 58 : 57-58. doi:10.1016/j.actpha.2019.05.030.
175. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2012;54(12):132–73. doi:10.1093/cid/cis346.
176. Goldcher A. Indications, principes d'action et de prescription des orthèses plantaires. *Revue du rhumatisme monographies* 2014 ; 03 : 203-208. doi:10.1016/j.monrhu.2014.04.00.
177. Malacarne S, Chappuis B, Egli M, Hagon-Traub I, Schimke K, Schönenweid C, Peter-Riesch B. Prévention des complications du pied diabétique [Preventive measures of diabetic foot complications]. *Rev Med Suisse.* 2016 ;12(521):1092-6.
178. Woody J. Overview of Diabetic Foot Care for the Nurse Practitioner .*The Journal for Nurse Practitioners* 2020;16: 28-33 doi:10.1016/j.nurpra.2019.08.011
179. Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. *Can J Diabetes* 2013 ; 37 : S522-S527. doi:10.1016/j.jcjd.2013.07.058.
180. Bissuel T, Canovas F, Avignon A , Sultan A. La chirurgie orthopédique dans la prévention des troubles trophiques du pied chez le patient diabétique. *Médecine des maladies Métaboliques* 2016 , 10 : 47-52. doi:10.1016/S1957-2557(16)30011-6.
181. Carroll KC, Pfaller M A, Landry M L et al. *Manual of clinical microbiology* 12th edition ©ASM Press 2019: 369-457.
182. Savini V. *Pet-to-Man Travelling Staphylococci* 1st Edition © Elsevier Inc 2018:1-10.
183. Takahashi T, Satoh I, Kikuchi N. Phylogenetic relationships of 38 taxa of the genus *Staphylococcus* based on 16S rRNA gene sequence analysis. *Int J Syst Bacteriol* 1999; 49:725-8.
184. Becker K, Schaumburg F, Kearns A, Larsen AR, Lindsay JA, Skov RL, Westh H. Implications of identifying the recently defined members of the *Staphylococcus aureus* complex *S. argenteus* and *S. schweitzeri*: a position paper of members of the ESCMID Study Group for Staphylococci and Staphylococcal Diseases (ESGS). *Clin Microbiol Infect.* 2019 ;25(9):1064-1070. doi: 10.1016/j.cmi.2019.02.028.
185. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev.* 2014 ; 27(4):870-926. doi: 10.1128/CMR.00109-13.
186. Tang y-W, Sussman M, Liu D, Poxton I, Schwartzman J. *Molecular Medical Microbiology* 2<sup>nd</sup> Edition © Elsevier Inc 2015: 655-674.
187. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, Nouwen JL. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis.* 2005 ;5(12):751-62. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70295-4.

188. Humphries RM, Linscott AJ. 2015. Laboratory diagnosis of bacterial gastroenteritis. *Clin Microbiol Rev* 2015; 28:3-31. doi:10.1128/CMR.00073-14.
189. Över U, Tüc Y, Söyletir G. Catalase-negative *Staphylococcus aureus*: a rare isolate of human infection. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 681-2. doi: 10.1046/j.1469-0691.2000.00153.x.
190. Tran A A, Filleron A. Infections à staphylocoques de l'enfant : aspects physiopathologiques, bactériologiques et cliniques. *EMC – Pédiatrie/Maladies infectieuses* 2020 ; 40 (03) :1-13. doi : 10.1016/S1166-8598(21)42881-4.
191. Hatlen TJ, Miller LG. Staphylococcal Skin and Soft Tissue Infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2021 Mar;35(1):81-105. doi: 10.1016/j.idc.2020.10.003.
192. Larquey M, Mahé E. Infections cutanées à staphylocoque et streptocoque chez l'enfant Staphylococcal and streptococcal skin infections in children. *Perfectionnement en Pédiatrie* 2018;1:25–31. doi :10.1016/j.perped.2018.01.015
193. Gillet Y, Henry T, Vandenesch F. Fulminant staphylococcal infections. *Microbiol Spectrum* 2018, 6(5) :1-13. doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0036-2018.
194. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev* 2015 ; 28(3) : 603-661. doi:10.1128/CMR.00134-14.
195. Urish KL, Cassat JE. *Staphylococcus aureus* Osteomyelitis: Bone, Bugs, and Surgery. *Infect Immun.* 2020 ;88(7) : 1-16. doi: 10.1128/IAI.00932-19.
196. Holubar M, Meng L, Alegria W, Deresinski S. Bacteremia due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An Update on New Therapeutic Approaches. *Infect Dis Clin North Am.* 2020 ;34(4): 849-861. doi: 10.1016/j.idc.2020.04.003.
197. Dumitrescu O. *Staphylococcus aureus* et maladies toxiques. *Revue Francophone des Laboratoires* 2012 ; 439 : 44-56. doi : RFL-02-2012-42-439BIS-1773-035X-101019-201200134.
198. Vincenot F, Saleh M, Prévost G . Les facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus* *Revue Francophone des Laboratoires* 2008 ;407 :61-69. doi : RFL-12-2008-00-407-1773-035X-101019-200811211.
199. Breyre A, Frazee BW. Skin and Soft Tissue Infections in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am.* 2018 ;36(4):723-750. doi: 10.1016/j.emc.2018.06.005.
200. Dumitrescu O, Dauwalder O, Gillet Y, Vandenesch F, Etienne J, Lina G, Tristan A. Les infections communautaires à *Staphylococcus aureus* en pédiatrie : émergence des staphylocoques dorés résistants à la méticilline d'origine communautaire. *Revue Francophone des Laboratoires* 2008 ; 407 : 71-80. doi : RFL-12-2008-00-407-1773-035X-101019-200811212
201. David M Z , Robert S. Daum R S. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Epidemiology and Clinical Consequences of an Emerging Epidemic. *Clinical Microbiology Reviews* 2010,23(3): 616-687. doi:10.1128/CMR.00081-09.
202. Ferry T, Guillaume C, Perpoint T, Laurent F. Chocs toxiques dans les infections à cocci à Gram positif. *Réanimation* 2012; 21:286-294. doi: 10.1007/s13546-012-0460-2.
203. Idrees M, Sawant S, Karodia N, Rahman A. *Staphylococcus aureus* Biofilm: Morphology, Genetics, Pathogenesis and Treatment Strategies. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(14):1-20. doi: 10.3390/ijerph18147602.

204. Cheung GYC, Bae JS, Otto M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. Virulence. 2021;12(1):547-569. doi: 10.1080/21505594.2021.1878688.
205. Bennett MR, Thomsen IP. Epidemiological and Clinical Evidence for the Role of Toxins in *S. aureus* Human Disease. Toxins. 2020 ; 12(6): 1-19. doi: 10.3390/toxins12060408.
206. Sobral R, Tomasz A. The Staphylococcal Cell Wall. Microbiol Spectrum 2019; 7(4) : 1-21. doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0068-2019.
207. Rohde M. The Gram-positive bacterial cell wall. Microbiol Spectrum 2019; 7(3) :1-21. doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0044-2018.
208. van Dalen R, Peschel A, van Sorge NM. Wall Teichoic Acid in *Staphylococcus aureus* Host Interaction. Trends Microbiol. 2020 ;28(12):985-998. doi: 10.1016/j.tim.2020.05.017.
209. O’Riordan K, Lee JC, Riordan KO, Lee JC. *Staphylococcus aureus* capsular polysaccharides. Clin Microbiol Rev 2004 ; 17:218-234. doi :10.1128/CMR.17.1.218-234.2004.
210. Foster TJ, Geoghegan JA, Ganesh VK, Höök M. Adhesion, invasion and evasion: the many functions of the surface proteins of *Staphylococcus aureus*. Nat Rev Microbiol 2014 ; 12:49-62. doi:10.1038/nrmicro3161.
211. Hill P.B, Imai A. The immunopathogenesis of staphylococcal skin infections – A review. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases 2016; 49: 8-28. doi:10.1016/j.cimid.2016.08.004.
212. Schneewind O, Missiakas DM. 2019. Staphylococcal protein secretion and envelope assembly. Microbiol Spectrum 2019;7(4): 1-13. doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0070-2019.
213. Dayan GH, Mohamed N, Scully IL, Cooper D, Begier E, Eiden J, Jansen KU, Gurtman A, Anderson AS. *Staphylococcus aureus*: the current state of disease, pathophysiology and strategies for prevention. Expert Rev Vaccines. 2016;15(11):1373-1392. doi: 10.1080/14760584.2016.1179583.
214. Thomer L, Schneewind O, Missiakas D. Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. Annu Rev Pathol 2016; 11:343-364. doi:10.1146/annurev-pathol-012615-044351.
215. Stapels DAC, Woehl JL, Milder FJ, Tromp AT, van Batenburg AA, de Graaf WC, Broll SC, White NM, Rooijackers SHM, Geisbrecht BV. Evidence for multiple modes of neutrophil serine protease recognition by the EAP family of Staphylococcal innate immune evasion proteins. Protein Sci. 2018; 27(2):509-522. doi: 10.1002/pro.3342.
216. Pauli NT, Kim HK, Falugi F, Huang M, Dulac J, Henry Dunand C, Zheng NY, Kaur K, Andrews SF, Huang Y, DeDent A, Frank KM, Charnot-Katsikas A, Schneewind O, Wilson PC. *Staphylococcus aureus* infection induces protein A-mediated immune evasion in humans. J Exp Med. 2014;211(12):2331-9. doi: 10.1084/jem.20141404.
217. Olaniyi RO, Pancotto L, Grimaldi L and Bagnoli F (2018) Deciphering the Pathological Role of Staphylococcal  $\alpha$ -Toxin and Pantone–Valentine Leukocidin Using a Novel Ex Vivo Human Skin Model. Front. Immunol. 9:951. doi: 10.3389/fimmu.2018.00951 P1-11
218. DuMont AL, Torres VJ. Cell targeting by the *Staphylococcus aureus* pore-forming toxins: it's not just about lipids. Trends Microbiol. 2014 ;22(1):21-27. doi: 10.1016/j.tim.2013.10.004.

219. Surewaard BG, de Haas CJ, Vervoort F, Rigby KM, DeLeo FR, Otto M, van Strijp JA, Nijland R. Staphylococcal alpha-phenol soluble modulins contribute to neutrophil lysis after phagocytosis. *Cell Microbiol.* 2013;15(8):1427-37. doi: 10.1111/cmi.12130.
220. Berube BJ, Bubeck Wardenburg J. Staphylococcus aureus  $\alpha$ -toxin: nearly a century of intrigue. *Toxins (Basel).* 2013;5(6):1140-66. doi: 10.3390/toxins5061140.
221. Alonzo F III, Torres VJ. 2014. The bicomponent pore-forming leucocidins of *Staphylococcus aureus*. *Microbiol Mol Biol Rev* 2014; 78:199-230. doi:10.1128/MMBR.00055-13.
222. Spaan AN, van Strijp JAG, Torres VJ. Leukocidins: staphylococcal bi-component pore-forming toxins find their receptors. *Nat Rev Microbiol* 2017; 15:435-447. doi:10.1038/nrmicro.2017.27.
223. Saeed K, Sendi P, Arnold W.V , Bauer T.W. Coraça-Huber D.C. Bacterial toxins in musculoskeletal infections. *J Orthop Res.* 2020;1-11. doi: 10.1002/jor.24683.
224. Schlievert PM, Davis CC. Device-Associated Menstrual Toxic Shock Syndrome. *Clin Microbiol Rev.* 2020 ; 33(3) : 1-42 . doi: 10.1128/CMR.00032-19.
225. Koymans KJ, Vrieling M, Gorham RD, van Strijp JAG. Staphylococcal immune evasion proteins: structure, function, and host adaptation. *Curr Top Microbiol Immunol* 2016; 6:23-27. doi: 10.1007/82\_2015\_5017.
226. Lee AS, de Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, Harbarth S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 ;4:18033. doi: 10.1038/nrdp.2018.33.
227. Jenul C, Horswill AR. Regulation of *Staphylococcus aureus* virulence. *Microbiol Spectrum* 2018 ; 6(1) 1-21. doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0031-2018.
228. Fritz H. Kayser F H, Bienz K A, Eckert J, Zinkernagel RM. *Medical Microbiology* © Thieme 2005: 229-34.
229. Fetsch A. *Staphylococcus aureus* © Elsevier Inc 2018: 105-28.
230. Bryson AL, Hill EM, Doern CD. Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight: The Revolution in Progress. *Clin Lab Med.* 2019 ; 39(3):391-404. doi: 10.1016/j.cll.2019.05.010.
231. Martineau F, Picard FJ, Ke D, et al. Development of a PCR assay for identification of staphylococci at genus and species level. *J Clin Microbiol* 2001;39:2541-7. doi: 10.1128/JCM.39.7.2541-2547.2001.
232. Mitchell S L, Simner P J. Next-Generation Sequencing in Clinical Microbiology: Are We There Yet? *Clin Lab Med* 2019; 39: 405-418. doi:10.1016/j.cll.2019.05.003.
233. Fischer A, von Eiff C, Kuczius T, Omoe K, Peters G, Becker K. A quantitative real-time immuno-PCR approach for detection of staphylococcal enterotoxins. *J Mol Med* 2007; 85:461-469.
234. Becker K, Roth R, Peters G. Rapid and specific detection of toxigenic *Staphylococcus aureus*: use of two multiplex PCR enzyme immunoassays for amplification and hybridization of staphylococcal enterotoxin genes, exfoliative toxin genes, and toxic shock syndrome toxin 1 gene. *J Clin Microbiol.* 1998 ;36(9):2548-53. doi: 10.1128/JCM.36.9.2548-2553.1998.
235. Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, Vandenesch F, Etienne J. Involvement of Pantone-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in

- primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis*. 1999; 29(5): 1128-32. doi: 10.1086/313461.
236. Oishi K, Baba T, Nakatomi Y, Ito T, Hiramatsu K. A latex agglutination assay for specific detection of Pantón–Valentine leukocidin. *J Microbiol Methods* 2008;75:411-5. doi: 10.1016/j.mimet.2008.07.013.
237. Walsh CT, Wencewicz TA. *Antibiotics: Challenges, Mechanisms, Opportunities 2<sup>nd</sup> Edition* © ASM Press 2016: 68-101.
238. Capelo-Martinez J L, Igrejas G. *Antibiotic Drug Resistance* © John Wiley & Sons Inc 2020: 57-72.
239. Boyer P, Jehl F. Céphalosporines. *EMC - Maladies infectieuses* 2019 ; 16 (4) : 1-19. doi:10.1016/S1166-8598(19)64843-X.
240. Courvalin P, Leclercq R. *Antibiogramme 3<sup>e</sup> édition* ©ESKA 2012 : 137-145, 349-363.
241. Daurel C, Leclercq R. L'antibiogramme de *Staphylococcus aureus*. *Revue Francophone des Laboratoires*.2008,407: 81-90. doi : RFL-12-2008-00-407-1773-035X-101019-200811235.
242. Schaenzer AJ, Wright GD. Antibiotic Resistance by Enzymatic Modification of Antibiotic Targets. *Trends Mol Med*. 2020 ;26(8):768-782. doi: 10.1016/j.molmed.2020.05.001.
243. Hassanzadeh S, Ganjloo S, Pourmand MR, Mashhadi R, Ghazvini K. Epidemiology of efflux pumps genes mediating resistance among *Staphylococcus aureus*; A systematic review. *Microb Pathog*. 2020 ;1-14. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103850.
244. Andrea T. Feßler, Yang Wang, Congming Wu, Stefan Schwarz , Mobile macrolide resistance genes in staphylococci. *Plasmid* 2017,5: 1-28. doi:10.1016/ j.plasmid.2018.05.001.
245. Andrea T. Feßler, Yang Wang, Congming Wu, Stefan Schwarz , Mobile lincosamide resistance genes in staphylococci. *Plasmid* 2018, 1-33. doi:10.1016/ j.plasmid.2018.06.002.
246. Foster T J. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. *FEMS Microbiology Reviews* 2017,14(3) :430-449. doi: 10.1093/femsre/fux007.
247. Maris A S, Mody P, Brewe D J , Humphries R M. The Fluoroquinolones: An Update for the Clinical Microbiologist. *Clinical Microbiology Newsletter* 2021 ; 43(12) : 97- 107. doi:10.1016/j.clinmicnews.2021.06.001
248. Correia S, Poeta P, Hebraud M , Capelo J L, Igrejas G. Mechanisms of quinolone action and resistance: where do we stand? *Journal of Medical Microbiology* 2017;66:551–559. doi 10.1099/jmm.0.000475.
249. Letranchant L, Rabaud C, May T. Rifamycines. *EMC - Maladies infectieuses* 2012 ; 09(04) : 1-8. doi:10.1016/S1166-8598(12)50183-3.
250. Russell CD, Lawson McLean A, Saunders C *et al*. Adjunctive rifampicin may improve outcomes in *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a systematic review. *J Med Microbiol* 2014;63:841–8. doi:10.1099/jmm.0.072280-0.
251. Bonev B B , Brown N M. *Bacterial Resistance to Antibiotics – From Molecules to Man 1<sup>st</sup> Edition* ©John Wiley & Sons 2020:101-24.

252. Sheykhsaran E, Baghib H B, Soroush M H, Ghotaslou R. An overview of tetracyclines and related resistance mechanisms. *Reviews in Medical Microbiology* 2019, 30:69-75.  
doi:10.1097/MRM.0000000000000154.
253. Société française de pharmacologie et de thérapeutique , Collège national de Pharmacologie médical, Verdier M-C. *Pharmacologie des anti-infectieux* © Elsevier Masson 2018 : 13-108.
254. Pourbaix A, Guérin F. Fosfomycine, place et intérêt dans un contexte de multirésistance. *Journal des Anti-infectieux* 2016 ; 18 : 85-97. doi :10.1016/j.antinf.2016.07.004
255. Falagas ME, Athanasaki F, Voulgaris GL, Triarides NA, Vardakas KZ. Resistance to fosfomycin: Mechanisms, Frequency and Clinical Consequences. *Int J Antimicrob Agents*. 2019 Jan;53(1):22-28. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.09.013.
256. Bourgeois-Nicolaos N, Rouard C, Doucet-Populaire F. Oxazolidinones. *EMC - Maladies infectieuses* 2017 ; 14(1) : 1-13. doi:10.1016/S1166-8598(16)73632-5.
257. Schwarz S, Zhang W, Du XD, Krüger H, Feßler AT, Ma S, Zhu Y, Wu C, Shen J, Wang Y. Mobile Oxazolidinone Resistance Genes in Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2021 ;34(3):e0018820. doi: 10.1128/CMR.00188-20.
258. David A. Enoch, Jeanine M. Bygott, Marie-Louise Daly, J. Andreas Karas. Daptomycin *Journal of Infection* 2007;55:205-213. doi:10.1016/j.jinf.2007.05.180.
259. Udo EE, Boswihi SS, Mathew B, Noronha B, Verghese T. Resurgence of Chloramphenicol Resistance in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Due to the Acquisition of a Variant Florfenicol Exporter (*fexAv*)-Mediated Chloramphenicol Resistance in Kuwait Hospitals. *Antibiotics* 2021 ; 10(10): 1-15. doi: 10.3390/antibiotics10101250.
260. Schwarz, S.; Kehrenberg, C.; Doublet, B.; Cloeckaert, A. Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. *FEMS Microbiol. Rev.* 2004, 28, 519-42. doi: 10.1016/j.femsre.2004.04.001.
261. Thomas CM, Hothersall J, Willis CL *et al.* Resistance to and of the antibiotic mupirocin. *Nat Rev Microbiol* 2010;8: 281-289. doi: 10.1038/nrmicro2278.
262. Perumal N, Murugesan S, Ramanathan V, Krishnan P. High occurrence of high-level mupirocin & chlorhexidine resistant genes in methicillin resistant staphylococcal isolates from dialysis unit of a tertiary care hospital. *Indian J Med Res.* 2016 ; 143(6):824-825. doi: 10.4103/0971-5916.192078.
263. Pottinger PS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Med Clin North Am.* 2013 ;97(4): 601-19, x. doi: 10.1016/j.mcna.2013.02.005.
264. Tattevin P. Les infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) d'acquisition communautaire. *Médecine et maladies infectieuses* 2011 ; 41:167-75. doi:10.1016/j.medmal.2010.11.017
265. Udo EE, Pearman JW, Grubb WB. Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia. *J Hosp Infect* 1993; 25:97-108. doi:10.1016/0195-6701(93)90100-E.
266. Otero LH, Rojas-Altuve A, Llarrull LI, Carrasco-Lopez C, Kumarasiri M, Lastochkin E, Fishovitz J, Dawley M, Heseck D, Lee M, Johnson JW, Fisher JF, Chang M, Mobashery S, Hermoso JA. 2013. How allosteric control of *Staphylococcus aureus* penicillin binding

protein 2a enables methicillin resistance and physiological function. Proc Natl Acad Sci USA 2013; 110: 16808- 13. doi:10.1073/pnas.1300118110.

267. Ito T, Hiramatsu K, Tomasz A, de Lencastre H, Perreten V et al . International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC). Guidelines for reporting novel *mecA* gene homologues. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 4997- 99. doi:10.1128/AAC.01199-12.

268. Tsubakishita S, Kuwahara-Arai K, Sasaki T, Hiramatsu K. Origin and molecular evolution of the determinant of methicillin resistance in staphylococci. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54:4352 -59. doi:10.1128/AAC.00356-10.

269. Garcia-Alvarez L, Holden MT, Lindsay H, Webb CR, Brown DF et al . Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. Lancet Infect Dis 2011; 11:595-603. doi:10.1016/S1473-3099(11)70126-8.

270. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. Clin Microbiol Rev. 2018 S;31(4):1-103. doi: 10.1128/CMR.00020-18.

271. Becker K, van Alen S, Idelevich EA, Schleimer N, Seggewiss J, Mellmann A, Kaspar U, Peters G. Plasmid-encoded transferable *mecB* mediated methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Emerg Infect Dis 2018; 24:242-48. doi:10.3201/eid2402.171074.

272. Schwendener S, Cotting K, Perreten V. Novel methicillin resistance gene *mecD* in clinical *Micrococcus caseolyticus* strains from bovine and canine sources. Sci Rep. 2017; 7: 1-11. doi: 10.1038/srep43797.

273. Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome *mec*, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:1549-55. doi:10.1128/AAC.44.6.1549-1555.2000.

274. International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC). Classification of staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*): guidelines for reporting novel SCC*mec* elements. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53:4961-67. doi:10.1128/AAC.00579-09.

275. Zong Z, Peng C, Lü X. Diversity of SCC*mec* elements in methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci clinical isolates. PLoS One. 2011; 6(5):1-6. doi: 10.1371/journal.pone.0020191

276. Liu J, Chen D, Peters BM, Li L, Li B, Xu Z, Shirliff ME. Staphylococcal chromosomal cassettes *mec* (SCC*mec*): a mobile genetic element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Microb Pathog 2016; 101: 56-67. doi:10.1016/j.micpath.2016.10.028.

277. Boswihi S, Udo E E Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: An update on the epidemiology, treatment options and infection control Current Medicine Research and Practice 2018; 01: 1-7. doi:10.1016/j.cmrp.2018.01.001.

278. Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, Friedrich AW, Bruggeman CA, Stobberingh EE. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect. 2007 ;13(3):222-35. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01573.x.

279. Tristan A, Bes M, Meugnier H, Lina G, Bozdogan B, Courvalin P, Reverdy ME, Enright MC, Vandenesch F, Etienne J. Global distribution of Pantone-Valentine leukocidin--positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Emerg Infect Dis. 2007 ; 13(4):594-600. doi: 10.3201/eid1304.061316.

280. Nicholson TL, Shore SM, Smith TC, Frana TS. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) isolates of swine origin form robust biofilms. *PLoS One*. 2013 ; 8(8): 1-19. doi: 10.1371/journal.pone.0073376.
281. Armand-Lefevre L, Ruimy R, Andremont A. Clonal comparison of *Staphylococcus aureus* isolates from healthy pig farmers, human controls, and pigs. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:711-14. doi:10.3201/ eid1105.040866.
282. Riley LW, Blanton RE. Advances in molecular epidemiology of infectious diseases: definitions, approaches, and scope of the field. *Microbiol Spectrum* 2018; 6(6):1-18. doi:10.1128/microbiolspec.AME-0001-2018.
283. Durand G, Javerliat F, Bes M, Veyrieras JB, Guigon G, et al. Routine Whole-Genome Sequencing for Outbreak Investigations of *Staphylococcus aureus* in a National Reference Center. *Front Microbiol*. 2018 ;9:1-12. doi: 10.3389/fmicb.2018.00511.
284. Terrance Walker G. Routine, Molecular, and Sequence-Based Antimicrobial Susceptibility Testing: Progression from Research Databases to Future Predictive Models. *Clinical Microbiology Newsletter* 2021; 43(19) : 167-72. doi:10.1016/j.clinmicnews.2021.09.001.
285. Schlichting C, Branger C, Fournier JM, Witte W, Boutonnier A, Wolz C, et al. Typing of *Staphylococcus aureus* by pulsed-field gel electrophoresis, zymotyping, capsular typing, and phage typing: Resolution of clonal relationships. *Journal of Clinical Microbiology*. 1993;31: 227-32.
286. Hemeg H, Ozbak H, Afrin F. *Staphylococcus aureus* 1<sup>st</sup> Edition ©IntechOpen 2019:33-55.
287. Mehndiratta PL, Bhalla P. Typing of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: a technical review. *Indian J Med Microbiol* 2012 ; 30:16-23. doi:10.4103/0255-0857.93015.
288. Parizad EG, Parizad EG, Valizadeh A. The Application of Pulsed Field Gel Electrophoresis in Clinical Studies. *J Clin Diagn Res*. 2016 Jan;10(1):DE01-4. doi: 10.7860/JCDR/2016/15718.7043.
289. Goering RV. Pulsed field gel electrophoresis: a review of application and interpretation in the molecular epidemiology of infectious disease. *Infect Genet Evol* 2010; 10:866-75. doi:10.1016/j.meegid.2010.07.023
290. Selander RK, Caugant DA, Ochman H, Musser JM, Gilmour MN, Whittam TS. Methods of multilocus enzyme electrophoresis for bacterial population genetics and systematics. *Appl Environ Microbiol* 1986; 51: 873-884.
291. Boerlin P, Piffaretti JC. Multilocus enzyme electrophoresis. *Methods Mol Biol* 1995 ; 46:63-78.
292. Sabat A, Malachowa M, Miedzobrodzki J, Hryniewicz W. Comparison of PCR-based methods for typing *Staphylococcus aureus* isolates. *Journal of Clinical Microbiology*. 2006;44(10):3804-07. doi: 10.1128/JCM.00395-06.
293. van der Zee A, Verbakel H, van Zon JC, Frenay I, van Belkum A et al. Molecular genotyping of *Staphylococcus aureus* strains: comparison of repetitive element sequence-based PCR with various typing methods and isolation of a novel epidemicity marker. *J Clin Microbiol* 1999; 37:342-49.

294. Healy M, Huong J, Bittner T, Lising M, Frye S, et al . Microbial DNA typing by automated repetitive-sequence-based PCR. J Clin Microbiol 2005 ; 43:199 -207. doi :10.1128/JCM.43.1.199-207.2005.
295. Williams JG, Kubelik AR, Livak KJ, Rafalski JA, Tingey SV. DNA polymorphisms amplified by arbitrary primers are useful as genetic markers. Nucleic Acids Res 1990; 18:6531- 35. doi:10.1093/nar/ 18.22.6531.
296. van Belkum A, Kluytmans J, van Leeuwen W, Bax R, Quint W, Peters E, Fluit A, Vandenbroucke-Grauls C, van den Brule A, Koeleman H. Multicenter evaluation of arbitrarily primed PCR for typing of *Staphylococcus aureus* strains. J Clin Microbiol 1995 ;33:1537-47.
297. Vos P, Hogers R, Bleeker M, Reijans M, van de Lee T, Hornes M, Frijters A, Pot J, Peleman J, Kuiper M, Zabeau M.AFLP: a new technique for DNA fingerprinting. Nucleic Acids Res 1995; 23: 4407-14. doi : org/10.1093/nar/23.21.4407.
298. Mortimer P, Arnold C. FAFLP: last word in microbial genotyping? J Med Microbiol 2001 ; 50:393–395. doi :org/10.1099/0022-1317-50-5-393.
299. Pourcel C, Hormigos K, Lucie Onteniente L, Sakwinska O, Deurenberg R H, Vergnaud G. Improved Multiple-Locus Variable-Number Tandem-Repeat Assay for *Staphylococcus aureus* Genotyping, Providing a Highly Informative Technique Together with Strong Phylogenetic Value. Journal of Clinical Microbiology 2009;47(10): 3121-28. doi:10.1128/JCM.00267-09
300. Rešková Z, Koreňová J, Kuchta T. Effective application of multiple locus variable number of tandem repeats analysis to tracing *Staphylococcus aureus* in food-processing environment. Lett Appl Microbiol. 2014 ; 58(4):376-83. doi: 10.1111/lam.12200.
301. Francois P, Koessler T, Huyghe A, Harbarth S, Bento M, Lew D, Etienne J, Pittet D, Schrenzel J. Rapid *Staphylococcus aureus* agr type determination by a novel multiplex real-time quantitative PCR assay. J Clin Microbiol 2006; 44:1892–1895. doi:org/10.1128/JCM.44.5.1892-1895.2006.
302. Jarraud S, Mougél C, Thioulouse J, Lina G, Meugnier H, Forey F, Nesme X, Etienne J, Vandenesch F. 2002. Relationships between *Staphylococcus aureus* genetic background, virulence factors, agr groups (alleles), and human disease. Infect Immun 2002; 70:631- 41. doi:org/10.1128/IAI.70.2.631-641.2002.
303. Frenay HM, Bunschoten AE, Schouls LM, van Leeuwen WJ, Vandenbroucke-Grauls CM, Verhoef J, Mooi FR. 1996. Molecular typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on the basis of protein A gene polymorphism. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15:60-64. doi:org/10.1007/BF01586186.
304. Koreen L, Ramaswamy SV, Graviss EA, Naidich S, Musser JM, Kreiswirth BN. 2004. spa typing method for discriminating among *Staphylococcus aureus* isolates: implications for use of a single marker to detect genetic micro- and macrovariation. J Clin Microbiol 2004; 42:792-99. doi:org/ 10.1128/JCM.42.2.792-799.2004.
305. Enright MC, Day NP, Davies CE, Peacock SJ, Spratt BG. Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol. 2000 ;38(3):1008-15. doi: 10.1128/JCM.38.3.1008-1015.2000.
306. Ji Y. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Protocols 3<sup>rd</sup> Edition © Springer Science 2020: 95-102.

307. Chen L, Mediavilla JR, Oliveira DC, Willey BM, de Lencastre H, Kreiswirth BN. Multiplex real-time PCR for rapid staphylococcal cassette chromosome *mec* typing. *J Clin Microbiol* 2009; 47:3692-3706. doi :10.1128/JCM.00766-09.
308. Mitchell S L, Simner P J. Next-Generation Sequencing in Clinical Microbiology: Are We There Yet? *Clin Lab Med* 2019; 39; 405-18. doi:10.1016/j.cll.2019.05.003
309. Rodriguez C. Aspects techniques du séquençage à haut débit. *Revue Francophone des Laboratoires* 2022 ; 541 :55-59. doi :10.1016/S1773-035X(22)00136-8.
310. Miller M B , Tang Y W. Basic Concepts of Microarrays and Potential Applications in Clinical Microbiology. *Clinical Microbiology Reviews* 2009; 09: 611-633. doi:10.1128/CMR.00019-09.
311. Sanchini A, Campanile F, Monaco M, Cafiso V, Rasigade JP et al . DNA microarray-based characterization of Panton-Valentine leukocidin-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011 ; 30:1399-1408. doi :10.1007/s10096-011-1234-x.
312. Sollid JU, Furberg AS, Hanssen AM et al. *Staphylococcus aureus*: determinants of human carriage. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases* 2014; 21:531-41. doi:10.1016/j.meegid.2013.03.020.
313. Kaspar U, Kriegeskorte A, Schubert T, Peters G, Rudack C, Pieper DH, Wos-Oxley M, Becker K. The culturome of the human nose habitats reveals individual bacterial fingerprint patterns. *Environ Microbiol* 2016 ; 18:2130–2142. doi : 10.1111/1462-2920.12891.
314. Bourgeois-Nicolaos N, Lucet J-C, Daubié C, Benchaba F, Rajguru M, Ruimy R, et al. Maternal vaginal colonization by *Staphylococcus aureus* and new born acquisition at delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010 ; 24: 488-91. doi:10.1111/j.1365-3016.2010.01139.x.
315. Lucet J C. Place de la décontamination pour la prévention des infections hospitalières à *Staphylococcus aureus*. *La Lettre de l'Infectiologue* 2002 ; 06 : 169- 173.
316. Gagnaire J, Elisabeth Botelho-Nevers E, Patricia Martin-Simoes, et al . Interplay of nasal and rectal carriage of *Staphylococcus aureus* in intensive care unit patients *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2019, 7: 1-9. doi :10.1007/s10096-019-03613-z
317. Verhoeven PO, Gagnaire J, Botelho-Nevers E, et al. Detection and clinical relevance of *Staphylococcus aureus* nasal carriage: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12(1):75-89. doi :10.1586/14787210.2014.859985.
318. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, Nouwen JL. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis*. 2005 ; 5(12):751-62. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70295-4.
319. Krismer B, Weidenmaier C, Zipperer A, Peschel A. The commensal lifestyle of *Staphylococcus aureus* and its interactions with the nasal microbiota. *Nat Rev Microbiol*. 2017 Oct 12;15(11):675-687. doi: 10.1038/nrmicro.2017.104.
320. Nouwen JL, Ott A, Kluytmans-Vandenbergh MF, Boelens HA, Hofman A, van Belkum A, Verbrugh HA. Predicting the *Staphylococcus aureus* nasal carrier state: derivation and validation of a "culture rule". *Clin Infect Dis*. 2004 ;39(6):806-11. doi: 10.1086/423376.
321. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, Holland TL, Fowler VG Jr. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of

basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol.* 2019 ;17(4):203-18. doi: 10.1038/s41579-018-0147-4.

322. Yan M, Pamp SJ, Fukuyama J, Hwang PH, Cho DY, Holmes S, Relman DA. Nasal microenvironments and interspecific interactions influence nasal microbiota complexity and *S. aureus* carriage. *Cell Host Microbe.* 2013 ;14(6):631-40. doi: 10.1016/j.chom.2013.11.005.

323. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486:207-14 .doi:10.1038/nature11234.

324. Liu CM, Price LB, Hungate BA, Abraham AG, Larsen LA, Christensen K, Stegger M, Skov R, Andersen PS. *Staphylococcus aureus* and the ecology of the nasal microbiome. *Sci Adv.* 2015 ; 1(5): 1-7. doi: 10.1126/sciadv.1400216.

325. Camarinha-Silva A, Jáuregui R, Pieper DH, Wos-Oxley ML. 2012. The temporal dynamics of bacterial communities across human anterior nares. *Environ Microbiol Rep* 2012 ; 4:126- 32.doi :10.1111/j.1758 -2229.2011.00313.x.

326. Corrigan RM, Miajlovic H, Foster TJ. Surface proteins that promote adherence of *Staphylococcus aureus* to human desquamated nasal epithelial cells. *BMC Microbiol.* 2009 ;9: 1-10. doi: 10.1186/1471-2180-9-22.

327. Baur S, Rautenberg M, Faulstich M, Grau T, Severin Y, Unger C, Hoffmann WH, Rudel T, Autenrieth IB, Weidenmaier C. A nasal epithelial receptor for *Staphylococcus aureus* WTA governs adhesion to epithelial cells and modulates nasal colonization. *PLoS Pathog.* 2014 ; 10(5):1-13. doi: 10.1371/journal.ppat.1004089.

328. Weidenmaier C, Kokai-Kun JF, Kristian SA, Chanturiya T, Kalbacher H, Gross M, Nicholson G, Neumeister B, Mond JJ, Peschel A. Role of teichoic acids in *Staphylococcus aureus* nasal colonization, a major risk factor in nosocomial infections. *Nat Med* 2004; 10:243-45. doi.org/10.1038/nm991.

329. Weidenmaier C, Goerke C, Wolz C. *Staphylococcus aureus* determinants for nasal colonization. *Trends Microbiol* 2012; 20:243-250. doi:10.1016/j.tim.2012.03.004.

330. Weidenmaier C, Peschel A. Teichoic acids and related cell-wall glycopolymers in Gram-positive physiology and host interactions. *Nat Rev Microbiol* 2008; 6:276-87. doi:10.1038/nrmicro1861.

331. Mulcahy ME, Geoghegan JA, Monk IR, O'Keeffe KM, Walsh EJ, Foster TJ, McLoughlin RM. Nasal colonisation by *Staphylococcus aureus* depends upon clumping factor B binding to the squamous epithelial cell envelope protein loricrin. *PLoS Pathog.* 2012;8(12): 1-14. doi: 10.1371/journal.ppat.1003092.

332. Wertheim HF, Walsh E, Choudhury R, Melles DC, Boelens HA, Miajlovic H, Verbrugh HA, Foster T, van Belkum A. Key role for clumping factor B in *Staphylococcus aureus* nasal colonization of humans. *PLoS Med.* 2008 ;5(1):1-9. doi: 10.1371/journal.pmed.0050017.

333. Clarke SR, Andre G, Walsh EJ, Dufrêne YF, Foster TJ, Foster SJ. Iron-regulated surface determinant protein A mediates adhesion of *Staphylococcus aureus* to human corneocyte envelope proteins. *Infect Immun* 2009 ; 77:2408-16.doi:10.1128/IAI.01304-08.

334. Brown A F, Leech J M , Rogers T R , McLoughlin R M. *Staphylococcus aureus* colonization: modulation of host immune response and impact on human vaccine design. *Frontiers in Immunology* 2014 ;4: 1-20. doi: 10.3389/fimmu.2013.00507

335. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev.* 1997 ;10(3):505-20. doi: 10.1128/CMR.10.3.505.
336. von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N Engl J Med.* 2001 ; 344(1):11-16. doi: 10.1056/NEJM200101043440102.
337. Kalmeijer M. D, van Nieuwland-Bollen E, Bogaers-Hofman D, de Baere G. A. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* is a major risk factor for surgical-site infections in orthopedic surgery. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2000; 21, 319-23. doi: 10.1086/501763
338. Wertheim H.F, Vos, M.C., Ott, A., van Belkum A, Voss A, Kluytmans J.A, van Keulen, P.H., Vandenbroucke-Grauls C.M, Meester M.H, Verbrugh H.A. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *The Lancet* 2004; 364 : 703-05. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16897-9
339. Nouwen J, Schouten J, Schneebergen P, et al. *Staphylococcus aureus* Carriage Patterns and the Risk of Infections Associated with Continuous Peritoneal Dialysis. *J Clin Microbiol* 2006;44(6):2233-6.
340. von Eiff C, Becker K, Machka K, et al. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N Engl J Med* 2001;344(1):11-6.
341. Lin SY, Lin NY, Huang YY, Hsieh CC, Huang YC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection among patients with diabetic foot ulcer. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 ; 53(2):292-99. doi: 10.1016/j.jmii.2018.03.005.
342. Haleem A, Schultz JS, Heilmann KP, Dohrn CL, Diekema DJ, Gardner SE. Concordance of nasal and diabetic foot ulcer staphylococcal colonization. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;79(1):85-9. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.01.014.
343. Dunyach-Remy C, Courtais-Coulon C, DeMattei C, Jourdan N, Schuldiner S, Sultan A, Carrière C, Alonso S, Sotto A, Lavigne JP. Link between nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and infected diabetic foot ulcers. *Diabetes & Metabolism* 2017 ; 43(2) : 167-171. doi:10.1016/j.diabet.2016.09.003.
344. Cole AM, Tahk S, Oren A et al. Determinants of *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2001 ; 8(6) :1064-69.
345. Botelho-Nevers E, Gagnaire J, Verhoeven PO, et al. Decolonization of *Staphylococcus aureus* carriage. *Med Mal Infect* 2017;47(5):305-10.
346. Derde LPG, Cooper BS, Goossens H, et al. Interventions to reduce colonization and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14(1):31-9. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70295-0.
347. Price A, Sarween N, Gupta I, Baharani J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* screening in a cohort of haemodialysis patients: carriage, demographics and outcomes. *J Hosp Infect.* 2015 ; 90(1):22-7. doi: 10.1016/j.jhin.2015.01.001.

348. Troeman D P R, Van Hout D , Kluytmans J A J W Antimicrobial approaches in the prevention of *Staphylococcus aureus* infections: a review *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 281-94 doi:10.1093/jac/dky421.
349. Chapman AK, Aucott SW, Milstone AM. Safety of chlorhexidine gluconate used for skin antisepsis in the preterm infant. *J Perinatol* 2012;32 (1):4-9. doi: 10.1038/jp.2011.148.
350. Perumal N, Murugesan S, Ramanathan V, Krishnan P. High occurrence of high-level mupirocin & chlorhexidine resistant genes in methicillin resistant staphylococcal isolates from dialysis unit of a tertiary care hospital. *Indian J Med Res.* 2016 ;143(6):824-25. doi: 10.4103/0971-5916.192078.
351. Raineri EJM, Atulea D, van Dijl JM. Staphylococcal trafficking and infection-from 'nose to gut' and back. *FEMS Microbiol Rev.* 2022 ; 46(1):fuab041. doi: 10.1093/femsre/fuab041.
352. Claassen-Weitz S, Shittu AO, Ngwarai MR, Thabane L, Nicol MP, Kaba M. Fecal Carriage of *Staphylococcus aureus* in the Hospital and Community Setting: A Systematic Review. *Front Microbiol.* 2016 ;7:1-20. doi: 10.3389/fmicb.2016.00449.
353. Dong D, Qi N, Wang C, Zhang L , Li Z et al. Effects of intestinal colonization by *Clostridium difficile* and *Staphylococcus aureus* on microbiota diversity in healthy individuals in China. *BMC Infectious Diseases* 2018 ; 18: 1-8. doi:10.1186/s12879-018-3111-z.
354. Gries DM, Pultz NJ, Donskey CJ. Growth in cecal mucus facilitates colonization of the mouse intestinal tract by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis.* 2005 ;192(9):1621-7. doi: 10.1086/491737.
355. Krezalek MA, Hyoju S, Zaborin A, Okafor E, Chandrasekar L et al. Can Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Silently Travel From the Gut to the Wound and Cause Postoperative Infection? Modeling the "Trojan Horse Hypothesis". *Ann Surg.* 2018;267(4):749-58. doi: 10.1097/SLA.0000000000002173.
356. Lee B, Moon KM, Kim CY. Tight Junction in the Intestinal Epithelium: Its Association with Diseases and Regulation by Phytochemicals. *J Immunol Res.* 2018 ; 12: 1-11. doi: 10.1155/2018/2645465.
357. Kwak Y-K, Vikström E, Magnusson K-E et al. The *Staphylococcus aureus* alpha-toxin perturbs the barrier function in Caco-2 epithelial cell monolayers by altering junctional integrity. *Infect Immun* 2012;80: 1670-80. doi :10.1128/iai.00001-12.
358. Thwaites GE, Gant V. Are bloodstream leukocytes Trojan horses for the metastasis of *Staphylococcus aureus*? *Nat Rev Microbiol* 2011;9:215–22. doi :10.1038/nrmicro2508.
359. Rodriguez JM. The origin of human milk bacteria: is there a bacterial entero-mammary pathway during late pregnancy and lactation? *Adv Nutr* 2014;5:779-84. doi:10.3945/an.114.007229.
360. Zhu H, Jin H, Zhang C *et al.* Intestinal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causes prosthetic infection via 'Trojan Horse' mechanism: evidence from a rat model. *Bone Joint Res* 2020;9: 152-61. doi :10.1302/2046-3758.94.bjr-2019-0205.r1.
361. Albrecht VS, Limbago BM, Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, McDougal LK, Talan DA; EMERGENCY ID NET Study Group. *Staphylococcus aureus* Colonization and Strain Type at Various Body Sites among Patients with a Closed Abscess and Uninfected Controls at U.S. Emergency Departments. *J Clin Microbiol.* 2015 ; 53(11):3478-84. doi: 10.1128/JCM.01371-15.

362. Squier C, Rihs JD, Risa KJ, et al. *Staphylococcus aureus* rectal carriage and its association with infections in patients in a surgical intensive care unit and a liver transplant unit. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2002;23: 495-501. doi :10.1086/502095.
363. McKinnell JA, Huang SS, Eells SJ, Cui E, Miller LG. Quantifying the impact of extranasal testing of body sites for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization at the time of hospital or intensive care unit admission. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013 ;34(2):161-70. doi: 10.1086/669095.
364. Senn L, Clerc O, Zanetti G, Basset P, Prod'hom G, Gordon NC, Sheppard AE, Crook DW, James R, Thorpe HA, Feil EJ, Blanc DS. The Stealthy Superbug: the Role of Asymptomatic Enteric Carriage in Maintaining a Long-Term Hospital Outbreak of ST228 Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *mBio* 2016;7(1):1-9. doi: 10.1128/mBio.02039-15.
365. Harbarth S, Dharan S, Liassine N, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(6):1412-6. doi: 10.1128/AAC.43.6.1412.
366. Frost SA, Alogso M-C, Metcalfe L, et al. Chlorhexidine bathing and health care associated infections among adult intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Lond. Engl.* 2016;20: 379. doi :10.1186/s13054-016-1553-5.
367. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52(3): e18–55. doi: 10.1093/cid/ciq146.
368. Eggers S, Barker A, Valentine S, et al. Impact of Probiotics for Reducing Infections in Veterans (IMPROVE): Study protocol for a double-blind, randomized controlled trial to reduce carriage of *Staphylococcus aureus*. *Contemp. Clin. Trials.* 2017;52:39-45. doi:10.1016/j.cct.2016.11.004
369. Piewngam P, Otto M. Probiotics to prevent *Staphylococcus aureus* disease? *Gut Microbes.* 2020; 11(1): 94-101. doi: 10.1080/19490976.2019.1591137.
370. CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing.* 33<sup>rd</sup> Ed. CLSI Supplement M-100 © Clinical and Laboratory Standards Institute 2023 : 58-105.
371. Murakami K, Minamide W, Wada K, Nakamura E, Teraoka H, Watanabe S. Identification of methicillin-resistant strains of *Staphylococci* by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.* 1991; 29:2240-4.
372. McDonald RR, Antonishyn NA, Hansen T, Snook LA, Nagle E, Mulvey MR, et al. Development of a triplex real-time PCR assay for detection of Panton-Valentine leukocidin toxin genes in clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2005;43:6147–9. doi:10.1128/JCM.43.12.6147-6149.2005.
373. Johnson WM, Tyler SD, Ewan EP, Ashton FE, Pollard DR, Rozee KR. Detection of genes for enterotoxins, exfoliative toxins, and toxic shock syndrome toxin 1 in *Staphylococcus aureus* by the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.* 1991;29(3):426-30. doi: 10.1128/jcm.29.3.426-430.1991.
374. Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, Vandenesch F, Etienne J. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29:1128-32.

375. CA-SFM / EUCAST : Recommandations 2023 V.1.0 © Société Française de Microbiologie 2023 : 74-81.
376. Rigato M, Pizzol D, Tiago A, Putoto G, Avogaro A, Fadini GP. Characteristics, prevalence, and outcomes of diabetic foot ulcers in Africa. A systemic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 ;142: 63-73. doi: 10.1016/j.diabres.2018.05.016.
377. Benotmane A, Faraoun K, Mohammedi F, Amani ME, Benkhelifa T. Treatment of diabetic foot lesions in hospital: results of 2 successive five-year periods, 1989-1993 and 1994-1998. *Diabetes Metab* 2004; 30(3): 245-50.
378. Assaad-Khalil SH, Zaki A, Abdel Rehim A, Megallaa MH, Gaber N, Gamal H, Rohoma KH. Prevalence of diabetic foot disorders and related risk factors among Egyptian subjects with diabetes. *Prim Care Diabetes.* 2015 ; 9(4): 297-303. doi: 10.1016/j.pcd.2014.10.010.
379. Khalifa WA. Risk factors for diabetic foot ulcer recurrence: A prospective 2-year follow-up study in Egypt. *The Foot .* 2018 ;35: 11-15. doi: 10.1016/j.foot.2017.12.004.
380. Benkhadoura M, Alswehly M, Elbarsha A. Clinical profile and surgical management of diabetic foot in Benghazi, Libya. *Foot Ankle Surg.* 2016 ; 22(1):55-8. doi: 10.1016/j.fas.2015.04.011.
381. Acquati S, Gagliardi L, Taroni S *et al.* Diabetic foot screening: an observational study in a population of diabetics in Forli' (Northern Italy) : 46th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2010 ; 53: (Suppl1)S1–S556. doi:10.1007/s00125-010-1872-z
382. Iversen MM, Midthjell K, Østbye T, Tell GS, Clipp E, Sloane R, et al. History of and factors associated with diabetic foot ulcers in Norway: the Nord-Trøndelag Health Study. *Scand J Public Health.* 2008; 36: 62-8.
383. Van Acker K, Oleen-Burkey M, De Decker L, Vanmaele R, Van Schil P, Matricali G, Dys H, De Leeuw I. Cost and resource utilization for prevention and treatment of foot lesions in a diabetic foot clinic in Belgium. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000 ; 50(2):87-95. doi: 10.1016/s0168-8227(00)00157-1.
384. Hu Y, Bakhotmah BA, Alzahrani OH, Wang D, Hu FB, Alzahrani HA. Predictors of diabetes foot complications among patients with diabetes in Saudi Arabia. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 ;106(2): 286-94. doi: 10.1016/j.diabres.2014.07.016.
385. Demirseren DD, Emre S, Akoglu G, Arpacı D, Arman A, Metin A, et al. Relationship between skin diseases and extracutaneous complications of diabetes mellitus: clinical analysis of 750 patients. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15: 65-70.doi: 10.1007/s40257-013-0048-2.
386. Chiwanga FS, Njelekela MA. Diabetic foot: prevalence, knowledge, and foot self-care practices among diabetic patients in Dar es Salaam, Tanzania - a cross-sectional study. *J Foot Ankle Res* 2015;8:20. doi: 10.1186/s13047-015-0080-y.
387. Tindong M, Palle JN, Nebongo D, Aminde LN, Mboue-Djieka Y, Mbarga NTF, Dehayem MY, Choukem SP. Prevalence, Clinical Presentation, and Factors Associated With Diabetic Foot Ulcer in Two Regional Hospitals in Cameroon. *Int J Low Extrem Wounds.* 2018 ;17(1):42-7.doi: 10.1177/1534734618764252.
388. Mané DI, Demba D, Djiby S, Assane NM, Limane BA, Marie KC, Anna S, Maimouna NM. Profil clinique et évolutif des lésions de la peau et des parties molles chez les diabétiques

en 2017 à la salle de pansement du Centre Marc Sankale de Dakar .Pan Afr Med J. 2019 ;32: 1-11. doi: 10.11604/pamj.2019.32.209.18524.

389. Negash W, Assefa T, Sahiledengle B, Tahir A, Regassa Z et al Prevalences of diabetic foot ulcer and foot self-care practice, and associated factors in adult patients with diabetes in south-east Ethiopia. J Int Med Res. 2022;50(10):1-17. doi: 10.1177/03000605221129028.

390. Gadepalli R, Dhawan B, Sreenivas V, Kapil A, Ammini AC, Chaudhry R. A clinico-microbiological study of diabetic foot ulcers in an Indian tertiary care hospital. Diabetes Care. 2006 ; 29(8):1727-32. doi: 10.2337/dc06-0116.

391. Wu M, Pan H, Leng W, Lei X, Chen L, Liang Z. Distribution of Microbes and Drug Susceptibility in Patients with Diabetic Foot Infections in Southwest China. J Diabetes Res. 2018 ;8:1-9. doi: 10.1155/2018/9817308.

392. Mairghani M, Elmusharaf K, Patton D, Burns J, Eltahir O, Jassim G, *et al.* The prevalence and incidence of diabetic foot ulcers among five countries in the Arab world: A systematic review. J Wound Care 2017; 26: S27-34. doi: 10.12968/jowc.2017.26.Sup9.S27.

393. The Evidence Base for Diabetes Care. Edited by R. Williams, W. Herman, A.-L. Kinmonth and N. J. Wareham ©John Wiley 2002 : 441-665.

394. Al-Rubeaan K, Al Derwish M, Ouizi S, Youssef AM, Subhani SN, Ibrahim HM, Alamri BN. Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study. PLoS One. 2015 ; 10(5): 1-17. doi: 10.1371/journal.pone.0124446.

395. Moulik PK, Mtonga R, Gill GV. Amputation and Mortality in New-Onset Diabetic Foot Ulcers Stratified by Etiology. Diabetes Care 2003 ; 26: 491-4. doi:10.2337/diacare.26.2.491

396. Al Benwan K, Al Mulla A, Rotimi V O. A study of the microbiology of diabetic foot infections in a teaching hospital in Kuwait. Journal of Infection and Public Health 2012;5:1-8. doi:10.1016/j.jiph.2011.07.004.

397. Goh T C, Bajuri M Y, Nadarajah S C , Abdul Rashid A H, Baharuddin S , Zamri K S. Journal of Foot and Ankle Research. 2020; 13: 1-8. doi :10.1186/s13047-020-00406-y

398. Miyan Z, Fawwad A, Sabir R, Basit A. Microbiological Pattern of Diabetic Foot Infections at a Tertiary Care Center in a Developing Country. J Pak Med Assoc 2017; 67:665-69.

399. Sekhar S, Vyas N, Unnikrishnan M, Rodrigues G, Mukhopadhyay C. Antimicrobial Susceptibility Pattern in Diabetic Foot Ulcer: A Pilot Study. Ann Med Health Sci Res 2014; 4:742-45. doi: 10.4103/2141-9248.141541

400. Murali TS, Kavitha S, Spoorthi J, Bhat DV, Prasad ASB, Upton Z, et al. Characteristics of Microbial Drug Resistance and Its Correlates in Chronic Diabetic Foot Ulcer Infections. J Med Microbiol 2014; 63:1377–1385. doi: 10.1099/jmm.0.076034-0.

401. Shakil S, Khan AU. Infected foot ulcers in male and female diabetic patients: a clinico-bioinformative study. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2010;9: 1-10. doi: 10.1186/1476-0711-9-2.

402. Mendes JJ, Marques-Costa A, Vilela C, Neves J, Candeias N, Cavaco-Silva P, Melo-Cristino J. Clinical and bacteriological survey of diabetic foot infections in Lisbon. Diabetes research and clinical practice 2012 ; 95: 153-61. doi:10.1016/j.diabres.2011.10.001.

403. Monica E. Gender difference in diabetes-related lower extremity amputations. Clin Orthop Relat Res 2011; 469(7):1951-55. doi:10.1007/s11999-010-1735-4

404. Dinh T, Veves A. The influence of gender as a risk factor in diabetic foot ulceration. *Wounds* 2008; 20(5):127-31.
405. Busaidi I, Abdulhadi N, Coppell K. Care of patients with diabetic foot disease in Oman. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2016; 16: 270-76. doi: 10.18295/squmj. 2016.16.03.002.
406. Ertugrul BM, Oncul O, Tulek N, Willke A, Sacar S, Tunccan OG, Yilmaz E, Kaya O, Ozturk B, Turhan O, Yapar N, Ture M, Akin F. A prospective, multi-center study: factors related to the management of diabetic foot infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 ;31(9):2345-52. doi: 10.1007/s10096-012-1574-1.
407. Jouhar L, Jaafar RF, Nasreddine R, Itani O, Haddad F, Rizk N, Hoballah JJ. Microbiological profile and antimicrobial resistance among diabetic foot infections in Lebanon. *Int Wound J*. 2020; 17(6):1764-73. doi: 10.1111/iwj.13465.
408. Lebowitz D, Gariani K, Kressmann B, von Dache E, Huttner B et al. Are antibiotic resistant pathogens more common in subsequent episodes of diabetic foot infection? *International Journal of Infectious Diseases* 2017;59: 61-4. doi:10.1016/j.ijid.2017.04.012
409. Islam S, Cawich S O , Budhoooram S, Harnarayana P, Mahabir V, Ramsewak S, Naraynsingh V. Microbial profile of diabetic foot infections in Trinidad and Tobago. *Primary Care Diabetes* 2013 ; 7: 303-08. doi:10.1016/j.pcd.2013.05.001.
410. Pemayun TG, Naibaho RM, Novitasari D, Amin N, Minuljo TT. Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: a hospital-based case-control study. *Diabet Foot Ankle*. 2015 ;6:1-13. doi: 10.3402/dfa.v6.29629.
411. Ben Moussa M, Khalfallah M, Boutiba Ben Boubaker I, Nouria R, Slim A, Jerraya H, Dziri C. Bacteriological and therapeutic profile of diabetic foot infection: a prospective study of 100 patients. *La Tunisie Médicale* 2016 ; 94 (2) : 95-101.
412. Pemayun TGD, Naibaho RM. Clinical profile and outcome of diabetic foot ulcer, a view from tertiary care hospital in Semarang, Indonesia. *Diabet Foot Ankle*. 2017; 8(1): 1-9. doi: 10.1080/2000625X.2017.1312974.
413. Son S T, Han S K, Lee T Y, Namgoong S, Dhong E S. The Microbiology of Diabetic Foot Infections in Korea. *J Wound Manag Res* 2017;13(1):8-12. doi:10.22467/jwmr.2017.00108
414. Sánchez-Sánchez M, Cruz-Pulido WL, Bladinières-Cámara E, Alcalá-Durán R, Rivera-Sánchez G, Bocanegra-García V. Bacterial Prevalence and Antibiotic Resistance in Clinical Isolates of Diabetic Foot Ulcers in the Northeast of Tamaulipas, Mexico. *Int J Low Extrem Wounds*. 2017 ; 16(2):129-34. doi: 10.1177/1534734617705254.
415. Sekhar M S, , Rodrigues GS, Vyas N, Mukhopadhyay C. Antimicrobial susceptibility pattern of aerobes in diabetic foot ulcers in a South-Indian tertiary care hospital. *Foot (Edinb)*. 2018 ; 37: 95-100. doi: 10.1016/j.foot.2018.07.002.
416. Saltoglu N, Ergonul O, Tulek N, et al. Influence of multidrug resistant organisms on the outcome of diabetic foot infection. *Int J Infect Dis*. 2018;70:10-14. doi:10.1016/j.ijid.2018.02.013
417. Zhang Y, Choi N, Liang G, Li T, Jeong CM, Chu SI, Wang C, Wang Q, Li H. Clinical Characteristics, Treatment, and Prognosis of Diabetic Foot Disease in Macao and Beijing: A Retrospective Study. *Diabetes Ther*. 2020; 11(5):1119-1133. doi: 10.1007/s13300-020-00805-1.

418. Hamid MH, Arbab AH, Yousef BA. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility of diabetic Foot infections at Ribat University hospital; a retrospective study from Sudan. *J Diabetes Metab Disord.* 2020 ; 19(2):1397-06. doi: 10.1007/s40200-020-00660-8.
419. Machado C, Teixeira S, Fonseca L, Abreu M, Carvalho A et al. Evolutionary trends in bacteria isolated from moderate and severe diabetic foot infections in a Portuguese tertiary center. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 ; 14(3):205-09. doi: 10.1016/j.dsx.2020.02.010.
420. Bundó M, Lluscà J, Serra M, Prats de la Iglesia P , Gimbert R M et al. Incidence and characteristics of diabetic foot ulcers in subjects with type 2 diabetes in Catalan primary care centres: An observational multicentre study. *Primary Care Diabetes* 2021;15:1033-39. doi:10.1016/j.pcd.2021.08.002
421. Yan X, Song JF, Zhang L, Li X. Analysis of risk factors for multidrug-resistant organisms in diabetic foot infection. *BMC Endocr Disord.* 2022 ; 22(1): 1-7. doi: 10.1186/s12902-022-00957-0.
422. Tosun A.S , Nurcan Akgül Gündoğdu b , Filiz T, Ates S. Experiences, thoughts, and feelings of patients with a diabetic foot ulcer in Turkey: A qualitative descriptive study. *Journal of Vascular Nursing* 2022; 40: 140-47. doi:10.1016/j.jvn.2022.08.001
423. Megallaa MH, Ismail AA, Zeitoun MH, Khalifa MS. Association of diabetic foot ulcers with chronic vascular diabetic complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr.* 2019 ;13(2):1287-92. doi: 10.1016/j.dsx.2019.01.048.
424. Shojaiefard A, Khorgami Z, Larijani B. Independent risk factors for amputation in diabetic foot. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2008; 28: 32-7. doi :10.4103/0973-3930.43096
425. Lacle A, Valero-Juan LF. Diabetes-related lower-extremity amputation incidence and risk factors: a prospective seven-year study in Costa Rica. *Rev Panam Salud Publica* 2012; 32: 192-98. doi:10.1590/s1020-49892012000900004.
426. Martins-Mendes D, Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro M, Barata P, Lima J, et al. The independent contribution of diabetic foot ulcer on lower extremity amputation and mortality risk. *J Diabetes Complications* 2014; 28: 632-8. doi :10.1016/j.jdiacomp.2014.04.011
427. Dai J, Jiang C, Chen H, Chai Y. Assessment of the Risk Factors of Multidrug-Resistant Organism Infection in Adults With Type 1 or Type 2 Diabetes and Diabetic Foot Ulcer. *Can J Diabetes* 2019 ; 10: 1-8. doi :10.1016/j.cjcd.2019.10.009.
428. Stoekenbroek RM, Lokin JLC, Nielen M M, Stroes E S G, Koelemay M J W, How common are foot problems among individuals with diabetes? Diabetic foot ulcers in the Dutch population, *Diabetologia* 2017; 60:1271-75. doi:10.1007/s00125-017-4274-7.
429. Abbott C A, Carrington A L, Ashe H, et al., The North-West Diabetes FootCare Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort, *Diabet. Med.* 2002; 19: 377-84, doi:10.1046/j.1464-5491.2002.00698.
430. Moxey P W, Gogalniceanu P, Hinchliffe R J, et al., Lower extremity amputations-a review of global variability in incidence, *Diabet. Med* 2011; 28: 1144-53. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03279.x,
431. Margolis D J, Hoffstad O, Nafash J, et al., Location, location, location: geographic clustering of lower-extremity amputation among Medicare beneficiaries with diabetes, *Diabetes Care* 2011;34: 2363-67. doi:10.2337/dc11-0807.

432. Fournier C, Singbo N, Morissette N, Thibeault MM. Outcomes of Diabetic Foot Ulcers in a Tertiary Referral Interdisciplinary Clinic: A Retrospective Canadian Study. *Can J Diabetes*. 2021;45(3):255-60. doi: 10.1016/j.jcjd.2020.09.004.
433. Parchman ML, Pugh JA, Romero RL. Competing demands or clinical inertia. The case of elevated glycosylated hemoglobin. *Ann Fam Med* 2007;5(3):196-201. doi:10.1370/afm.679.
434. Mantey I, Foster AV, Spencer S, Edmonds ME. Why do foot ulcers recur in diabetic patients? *Diabet Med* 1999; 16(3):245-9. doi: 10.1046/j.1464-5491.1999.00032.x.
435. Li T, Li Z, Huang L, Tang J, Ding Z, Zeng Z, Liu Y, Liu J. Cigarette Smoking and Peripheral Vascular Disease are Associated with Increasing Risk of ESKAPE Pathogen Infection in Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022 ;15:3271-83. doi: 10.2147/DMSO.S383701.
436. Bhavya N, Kumar VA. A study of association between microalbuminuria and microvascular complications in type2 diabetes patients. *J Med Sci* 2017; 3(1): 6-10. doi:10.5005/jp-journals-10045-0046
437. Hurley L, Kelly L, Garrow AP, Glynn LG, McIntosh C et al. A prospective study of risk factors for foot ulceration: the West of Ireland Diabetes Foot Study. *Quarterly Journal of Medicine* 2013;106(12):1103-10. doi:10.1093/qjmed/hct182.
438. Walsh CH, Soler NG, Fitzgerald MG, Malins JM. Association of foot lesions with retinopathy in patients with newly diagnosed diabetes. *Lancet* 1975;1: 878-80.
439. Karam T, Kamath YS, Rao LG, Rao KA, Shenoy SB, Bhandary SV. Diabetic retinopathy in patients with diabetic foot syndrome in South India. *Indian J Ophthalmol* 2018; 66(4):547-50. doi.org/10.4103/ijo.ijo\_1000\_17.
440. Sellman A, Katzman P, Andreasson S, Löndahl M. Presence of chronic diabetic foot ulcers is associated with more frequent and more advanced retinopathy. *Diabet Med*. 2018;35(10):1364-70. doi: 10.1111/dme.13682.
441. Hwang DJ, Lee KM, Park MS, Choi SH, Park JI, Cho JH, Park KH, Woo SJ. Association between diabetic foot ulcer and diabetic retinopathy. *PLoS One*. 2017;12(4): 1-14. doi: 10.1371/journal.pone.0175270.
442. Yesil S, Akinci B, Yener S, Bayraktar F, Karabay O, Havitcioglu H, et al. Predictors of amputation in diabetics with foot ulcer: single center experienced in a large Turkish cohort. *Hormones* 2009; 8: 286-95. doi.org/10.14310/horm.2002.1245.
443. Imran S, Ali R, Mahboob G. Frequency of lower extremity amputation in diabetics with reference to glycemic control and Wagner's grade. *J Coll Phys Surg Pak* 2006; 16: 124-27.
444. Radji M, Putri C S, Siti Fauziyah S . Antibiotic therapy for diabetic foot infections in a tertiary care hospital in Jakarta, Indonesia. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* 2014; 9:1-4. doi:10.1016/j.dsx.2014.09.006.
445. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007; 50(1):18-25. doi:10.1007/s00125-006-0491-1
446. van Schie CHM. A review of the biomechanics of the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds* 2005;4(3):160-70. doi.org/10.1177/1534734605280587.

447. Liu X, Ren Q, Zhai Y, Kong Y, Chen D, Chang B. Risk Factors for Multidrug-Resistant Organisms Infection in Diabetic Foot Ulcer. *Infect Drug Resist.* 2022;15:1627-35. doi: 10.2147/IDR.S359157.
448. Zubair M, Malik A, Ahmad J. Incidence, risk factors for amputation among patients with diabetic foot ulcer in a North Indian tertiary care hospital. *The Foot* 2012; 22: 24-30. doi:10.1016/j.foot.2011.09.003
449. Messenger G, Masoetsa R, Hussain I, Devarajan S, Jahromi M. Diabetic foot ulcer outcomes from a podiatry led tertiary service in Kuwait. *Diabet Foot Ankle.* 2018 ; 9(1): 1-9 . doi: 10.1080/2000625X.2018.1471927.
450. Currie CJ, Morgan CL, Peters JR. The epidemiology and cost of inpatient care for peripheral vascular disease, infection, neuropathy and ulceration in diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 42-8. doi:10.2337/diacare.21.1.42.
451. Benotmane A, Mohammedi F, Ayad F, Kadi K, Medjbeur S, Azzouz A. Management of diabetic foot lesions in hospital: costs and benefit. *Diabetes Metab* 2001; 27: 688-94.
452. Ozkara A, Delibasi T, Selcoki Y, et al. The major clinical outcomes of diabetic foot infections: one center experience. *Cent Eur J Med.* 2008;3:464-469. doi:10.2478/s11536-008-0018-x.
453. Coles DR, Coppini DV. Survey of hospital admissions related to diabetic foot disease. *J Diabetes Nurs.* 2005;9:33-5.
454. Chalya PL, Mabula JS, Dass RM, et al. Surgical management of diabetic foot ulcers: a Tanzanian university teaching hospital experience. *BMC Res Notes.* 2011;4: 1-7. doi:10.1186/1756-0500-4-365.
455. Ogbera OA, Osa E, Edo A, et al. Common clinical features of diabetic foot ulcers: perspectives from a developing nation. *Int J Low Extrem Wounds.* 2008; 7: 93-8. doi:10.1177/1534734608318236.
456. Yekta Z, Pourali R, Nezhadrahim R, Ravanyar L, Ghasemirad M. Clinical and behavioral factors associated with management outcome in hospitalized patients with diabetic foot ulcer. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011; 4: 371-5. doi :10.2147/dms.o.s25309.
457. Alyamani MA, Hammoori SK, Hababih MS. Management of diabetic foot complications, an audit of 71 cases. *J Bahrain Med Soc* 2000;12(2):64-7.
458. Khalfallah M, Gouta EL, Dougaz W, Jerraya H, Samaali I, Nouria R, et al. Predictive factors for major amputation of lower limb in diabetic foot: about 430 patients. *Tunis Med* 2018 ;96(5):298-301.
459. Zemmouri A, Tarchouli M, Benbouha A, Lamkinsi T, Bensghir M, Elouennass M, et al. Bacteriological profile of diabetic foot and its impact on the choice of antibiotics. *Pan Afr Med J* 2015 ;17(20): 1-7. doi:10.11604/pamj.2015.20.148.5853.
460. Cheddie S, Manneh CG, Pillay B. Spectrum of disease and outcome of primary amputation for diabetic foot sepsis in rural KwaZulu-Natal. *S Afr J Surg* 2018;56(3):16-9.
461. Icer M and Durgun H. Factors affecting amputations in patients with diabetic foot ulcer referring to the emergency units. *Tip Dergisi* 2017; 44: 91-98. doi.org/10.5798/dicletip.298615.
462. Abbas Z G .Reducing diabetic limb amputations in developing countries. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism* 2015; 10(4) :425-34. doi.10.1586/17446651.2015.1058151.

463. Giurato L, Meloni M, Izzo V, Uccioli L. Osteomyelitis in diabetic foot: a comprehensive overview. *World J Diabetes* 2017; 8: 135-42. doi:10.4239/wjd.v8.i4.135.
464. Sannathimmappa MB, Nambiar V, Aravindakshan R, Al Khabori MS, Al-Flaiti AH, Al-Azri KN, *et al.* Diabetic foot infections: Profile and antibiotic susceptibility patterns of bacterial isolates in a tertiary care hospital of Oman. *J Edu Health Promot* 2021; 10(254) :1-8. doi :10.4103/jehp.jehp\_1552\_20.
465. Nelzén O, Bergqvist D, Lindhagen A. Long-term prognosis for patients with chronic leg ulcers: a prospective cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997 ;13(5):500-8. doi: 10.1016/s1078-5884(97)80179-7. PMID: 9166274.
466. Challeton JP, Letanoux M, Melki JP, Mourad JJ, Priollet P. Le pied diabétique: pronostic dans une série de 75 patients. *Rev Med Interne.* 1993;14(10):1036. doi: 10.1016/s0248-8663(05)80153-5.
467. Klamer TW, Towne JB, Bandyk DF, Bonner MJ. The influence of sepsis and ischemia on the natural history of the diabetic foot. *Am Surg.* 1987 ;53(9):490-4.
468. Iversen MM, Tell GS, Riise T, Hanestad BR, Østbye T, Graue M, Midthjell K. History of foot ulcer increases mortality among individuals with diabetes: ten-year follow-up of the Nord-Trøndelag Health Study, Norway. *Diabetes Care.* 2009 ;32(12):2193-9. doi: 10.2337/dc09-0651.
469. Zubair M, Malik A, Ahmad J. Clinico-microbiological study and antimicrobial drug resistance profile of diabetic foot infections in North India. *The Foot .* 2011 ; 21(1):6-14. doi: 10.1016/j.foot.2010.10.003.
470. Raja NS. Microbiology of diabetic foot infections in a teaching hospital in Malaysia: a retrospective study of 194 cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40:39-44.
471. Chavan SK, Karande GS, Chavan KB. Bacterial profile and pattern of antimicrobial drug resistance in diabetic foot ulcers at tertiary care hospital. *Int J Med Res Rev* 2015;3:97-105. doi:10.17511/ijmrr.2015.i1.16
472. Bansal E, Garg A, Bhatia S, Attri AK, Chander J. Spectrum of microbial flora in diabetic foot ulcers. *Indian J Pathol Microbiol* 2008;51: 204-8. doi: 10.4103/0377-4929.41685.
473. Tascini C, Piaggese A, Tagliaferri E, Elisabetta Iacopi E, Fondelli S, Tedeschi A, Rizzo L, Leonildi A, Menichetti F. Microbiology at first visit of moderate-to-severe diabetic foot infection with antimicrobial activity and a survey of quinolone monotherapy *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011 ;94 :133-39. doi: 10.1016/j.diabres.2011.07.017.
474. Hassan M A, Tamer T M, Rageh A A, Abou-Zeid A M, Abd El-Zaher E H F, Kenawy E R. Insight into multidrug-resistant microorganisms from microbial infected diabetic foot ulcers. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2019 ; 13 : 1261-70. doi :10.1016/j.dsx.2019.01.044
475. Alhubail A, Sewify M, Messenger G, Masoetsa R, Hussain I, Nair S, Tiss A. Microbiological profile of diabetic foot ulcers in Kuwait. *PLoS One.* 2020 ; 15(12):1-15. doi: 10.1371/journal.pone.0244306.
476. Belefquih B, Frikh M, Benlahlou Y, Maleh A, Jadid L, Bssaibis F, Ghazouani M, Chagar B, Lamsaouri J, Lemnouer A, Elouennass M. Diabetic Foot Infection in Morocco: Microbiological Profile. *Wounds.* 2016; 28(3):89-8.

477. Palomo AT, Pires APM, Matielo MF, de Athayde Soares R, Pecego C et al. Microbiology of Diabetic Foot Infections in a Tertiary Care Hospital in São Paulo, Brazil. *Antibiotics*. 2022 ;11(8):1-8.doi: 10.3390/antibiotics11081125.
478. Commons RJ, Robinson CH, Gawler D, Davis JS, Price RN. High burden of diabetic foot infections in the top end of Australia: An emerging health crisis (DEFINE study). *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 ;110(2):147-57. doi: 10.1016/j.diabres.2015.09.016.
479. Henig O, Pogue JM, Cha R, Kilgore PE, Hayat U et al. Epidemiology of Diabetic Foot Infection in the Metro-Detroit Area With a Focus on Independent Predictors for Pathogens Resistant to Recommended Empiric Antimicrobial Therapy. *Open Forum Infect Dis*. 2018 ;5(11): 1-9. doi: 10.1093/ofid/ofy245.
480. Goldstein EJ, Citron DM, Nesbit CA. Diabetic Foot Infections: Bacteriology and activity of 10 oral antimicrobial agents against bacteria isolated from consecutive cases. *Diabetes care*. 1996;19(6):638-41. doi :10.2337/diacare.19.6.638.
481. Ben Khalifa A. Le pied diabétique: Expérience du service de Diabétologie Hôpital la Rabta. *Tunis Med* 1997;75:15-22.
482. Arfaoui A, Sallem RB, Fernández-Fernández R, Eguizábal P, Dziri R, Abdullahi IN, Sayem N, Ben Khelifa Melki S, Ouzari HI, Torres C, Klibi N. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* from Diabetic Foot Infections in a Tunisian Hospital with the First Detection of MSSA CC398-t571. *Antibiotics* . 2022 ;11(12):1755-65. doi: 10.3390/antibiotics11121755.
483. Al Ayed MY, Ababneh M, Alwin Robert A, Alzaid A, Ahmed RA, Salman A, Musallam MA, Al Dawish MA. Common Pathogens and Antibiotic Sensitivity Profiles of Infected Diabetic Foot Ulcers in Saudi Arabia. *Int J Low Extrem Wounds*. 2018 ;17(3):161-68. doi: 10.1177/1534734618793557.
484. Réseau Algérien de Surveillance de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques (AARN). Surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques 20ème Rapport d'évaluation 2019© Réseau Algérien de Surveillance de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques (AARN) 2021 : 85-92.
485. Djahmi N, Messad N , Nedjai S, Moussaoui A, Mazouz D, Richard J L, Sotto A, Lavigne J P. Molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* strains isolated from inpatients with infected diabetic foot ulcers in an Algerian University Hospital. *Clinical Microbiology and Infection* 2013 ; 19(9) : 398-404. doi : 10.1111/1469-0691.12199.
486. ECDC-WHO. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 Report. World Health Organization and the European Centre for Disease Prevention and Control, <https://doi.org/10.2900/112339>
487. US Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, 2019.
488. Viswanathan V, Pendsey S, Radhakrishnan C, Rege T.D, Ahda J, Jain R. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Diabetic Foot Infection in India: A Growing Menace. *The International Journal of Lower Extremity Wounds* 2019 ; 10 : 1-11. doi:10.1177/1534734619853668.
489. Zenelaj B, Bouvet C, Lipsky B A, Uçkay I. Do Diabetic Foot Infections With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Differ From Those With Other Pathogens? *The*

International Journal of Lower Extremity Wounds 2014 ; 13(4) : 263-72.  
doi :10.1177/1534734614550311.

490. Stanaway S, Johnson D, Moulik P, Gill G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation from diabetic foot ulcers correlates with nasal MRSA carriage. *Diabetes Research and Clinical Practice* 72007 ; 75 : 47-50. doi:10.1016/j.diabres.2006.05.021

491. Shahrokh S , Aliye T, Yazdi M, Siavash M, Aminorroaya A. Bacterial Profile and Antimicrobial Resistance Patterns of Infected Diabetic Foot Ulcers in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cross-Sectional Studies. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2022 ; 21(4): 364-373. DOI: 10.1177/15347346211002715.

492. Lavery L A, La Fontaine J, Bhavan K, Kim P J, Williams J R , Hunt N A. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diabetic foot infections, *Diabetic Foot & Ankle*, 2014; 5:1-4. doi:10.3402/dfa.v5.23575.

493. Valderrama-Beltrán S, Gualtero S, Álvarez-Moreno C, Gil F, Ruiz AJ, Rodríguez JY, Osorio J, Tenorio I, Gómez Quintero C, Mackenzie S, Caro MA, Zhong A, Arias G, Berrio I, Martínez E, Cortés G, De la Hoz A, Arias CA. Risk factors associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in hospitalized patients in Colombia. *Int J Infect Dis*. 2019 ;87: 60-6. doi: 10.1016/j.ijid.2019.07.007.

494. Sfeir MM. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Nasal Screening: Clinical Use for Excluding Diabetic Foot Infection with MRSA. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 ; 64(7): 1-4. doi: 10.1128/AAC.00635-20.

495. Askarian M, Zeinalzadeh A, Japoni A, Alborzi A, Memish ZA. Prevalence of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its antibiotic susceptibility pattern in healthcare workers at Namazi Hospital, Shiraz, Iran. *Int J Infect Dis*. 2009 ;13(5):e241-7. doi: 10.1016/j.ijid.2008.11.026.

496. Sdougkos G, Chini V, Papanastasiou DA, Christodoulou G, Stamatakis E, Vris A, Christodoulidi I, Protopapadakis G, Spiliopoulou I. Community-associated *Staphylococcus aureus* infections and nasal carriage among children: molecular microbial data and clinical characteristics. *Clin Microbiol Infect*. 2008 ; 14(11): 995-1001. doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02064.x.

497. Lu SY, Chang FY, Cheng CC, Lee KD, Huang YC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization among adult patients visiting emergency department in a medical center in Taiwan. *PLoS One*. 2011; 6(6): 1-6. doi: 10.1371/journal.pone.0018620.

498. Jernigan JA, Pullen AL, Flowers L, Bell M, Jarvis WR. Prevalence of and risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at the time of hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003 ;24(6):409-14. doi: 10.1086/502230.

499. Schleyer AM, Jarman KM, Chan JD, Dellit TH. Role of nasal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* screening in the management of skin and soft tissue infections. *Am J Infect Control*. 2010 ;38(8): 657-9. doi: 10.1016/j.ajic.2010.01.012.

500. Weterings V, Veenemans J, van Rijen M, Kluytmans J. Prevalence of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients at hospital admission in The Netherlands, 2010-2017: an observational study. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25(11):1428.e1-e5. doi: 10.1016/j.cmi.2019.03.012.

501. Akhtar Danesh L, Saiedi Nejad Z, Sarmadian H, Fooladvand S, van Belkum A, Ghaznavi-Rad E. Elimination of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in intensive care

- patients lowers infection rates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 ; 39(2):333-38. doi: 10.1007/s10096-019-03729-2.
502. Vanegas JM, Salazar-Ospina L, Gallego MA, Jiménez JN. A longitudinal study shows intermittent colonization by *Staphylococcus aureus* with a high genetic diversity in hemodialysis patients. *Int J Med Microbiol.* 2021 ;311(1):1-10. doi: 10.1016/j.ijmm.2020.151471.
503. Moschou A, Maraki S, Giormezis N, Moraitaki H, Stafylaki D, Militopoulou M, Spiliopoulou I, Papadakis JA, Samonis G, Kofteridis DP. Prevalence and molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in four nursing home residents in Crete, Greece. *J Infect Chemother.* 2020 ;26(2):199-204. doi: 10.1016/j.jiac.2019.08.008.
504. Abou Shady HM, Bakr AE, Hashad ME, Alzohairy MA. *Staphylococcus aureus* nasal carriage among outpatients attending primary health care centers: a comparative study of two cities in Saudi Arabia and Egypt. *Braz J Infect Dis.* 2015; 19(1): 68-76. doi: 10.1016/j.bjid.2014.09.005.
505. Boyce JM, Havill NL, Maria B. Frequency and possible infection control implications of gastrointestinal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* 2005; 43(12): 5992-5. doi: 10.1128/JCM.43.12.5992-5995.2005.
506. Bhalla A, Aron DC, Donskey CJ. *Staphylococcus aureus* intestinal colonization is associated with increased frequency of *S. aureus* on skin of hospitalized patients. *BMC Infect Dis.* 2007;7:105-11. doi: 10.1186/1471-2334-7-105.
507. Lauderdale TL, Wang JT, Lee WS, Huang JH, McDonald LC, Huang IW, Chang SC. Carriage rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) depend on anatomic location, the number of sites cultured, culture methods, and the distribution of clonotypes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010 ; 29(12): 1553-9. doi: 10.1007/s10096-010-1042-8.
508. Akinkunmi EO, Lamikanra A. A study of the intestinal carriage of antibiotic resistant *Staphylococcus aureus* by Nigerian children. *Afr Health Sci.* 2012 ; 12(3): 381-7. doi: 10.4314/ahs.v12i3.21.
509. El-Kersh TA, Marie MA, Al-Sheikh YA, Al-Agamy MH, Al Bloushy AA. Prevalence and risk factors of early fecal carriage of *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus* spp and their antimicrobial resistant patterns among healthy neonates born in a hospital setting in central Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2016;37(3):280-7. doi: 10.15537/smj.2016.3.13871.
510. Kates AE, Thapaliya D, Smith TC, Chorazy ML. Prevalence and molecular characterization of *Staphylococcus aureus* from human stool samples. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:42-50. doi: 10.1186/s13756-018-0331-3.
511. Farzana K, Rashid Z, Akhtar N, Sattar A, Khan JA, Nasir B. Nasal carriage of staphylococci in health care workers: antimicrobial susceptibility profile. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* 2008; 21(3): 290-94.
512. Lozano C, Gomez-Sanz E, Benito D, Aspiroz C, Zarazaga M, Torres C. *Staphylococcus aureus* nasal carriage, virulence traits, antibiotic resistance mechanisms, and genetic lineages in healthy humans in Spain, with detection of CC398 and CC97 strains. *International Journal of Medical Microbiology* 2011; 301:500-5. doi: 10.1016/j.ijmm.2011.02.004.
513. Seybold U, Schubert S, Bogner JR, Hogardt M. *Staphylococcus aureus* infection following nasal colonization: an approach to rapid risk stratification in a university healthcare system. *Journal of Hospital Infection* 2011;79:297-301. doi: 10.1016/j.jhin.2011.08.017.

514. Ruhe JJ, Guzman L, Moss M, Riley W, Mildvan D, Perlman DC, et al. Methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* nasal colonization and the risk of subsequent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among hospitalized patients. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2011;71: 163-6. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2011.05.011
515. Pathak A, Marothi Y, Iyer RV, Singh B, Sharma M, Eriksson B, et al. Nasal carriage and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* in healthy preschool children in Ujjain, India. *BMC Pediatrics* 2010; 10: 1-8. doi:10.1186/1471-2431-10-100
516. Asensio A, Guerrero A, Quereda C, Lizán M, Martínez-Ferrer M. Colonization and infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: associated factors and eradication. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1996; 17:20-28. doi:10.1086/647184.
517. Pujol M, Pena C, Pallares R, Ayats J, Ariza J, Gudiol F. Risk factors for nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1994 ; 13:96-102. doi : 10.1007/BF02026134.
518. Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39:776-82. doi:10.1086/422997.
519. Huang SS, Hinrichsen VL, Datta R, Spurchise L, Miroshnik I, Nelson K, Platt R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and hospitalization in high-risk patients in the year following detection. *PLoS One.* 2011; 6(9): 1-7. doi: 10.1371/journal.pone.0024340.
520. Alizargar J, Sharif M, Sharif A. Risk Factors of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization in Diabetic Outpatients, A Prospective Cohort Study. *International Journal of Microbiological Research* 2013 ; 4 (2): 147-51. doi: 10.5829/idosi.ijmr.2013.4.2.74134.
521. Mergenhagen KA, Croix M, Starr KE, Sellick JA, Lesse AJ. Utility of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nares Screening for Patients with a Diabetic Foot Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 ; 64(4): 1-5. doi: 10.1128/AAC.02213-19.
522. Brondo J, Morneau K, Hopkins T, Yang L, Cadena-Zuluaga J, Walter E. Correlation Between Patients With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Nares Colonization and MRSA Diabetic Foot Infections. *Int J Low Extrem Wounds.* 2022;21(4):502-05. doi: 10.1177/1534734620963570.
523. Ellis MW, Schlett CD, Millar EV, et al. Prevalence of nasal colonization and strain concordance in patients with community-associated *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35:1251- 1256. doi:10.1086/678060
524. Robicsek A, Suseno M, Beaumont JL, Thomson RB Jr, Peterson LR. Prediction of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* involvement in disease sites by concomitant nasal sampling. *Clin Microbiol.* 2008;46:588-92. doi:10.1128/JCM.01746-07.
525. Coye TL, Foote C, Stasko P, Demarco B, Farley E, Kalia H. Predictive Value of MRSA Nares Colonization in Diabetic Foot Infections: A Systematic Review and Bivariate Random Effects Meta-Analysis. *J Foot Ankle Surg.* 2023 ;62(3):576-82. doi: 10.1053/j.jfas.2022.06.006.
526. Burgoon R, Weeda E, Mediwala KN, Raux BR. Clinical utility of negative methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nasal surveillance swabs in skin and skin structure infections. *Am J Infect Control.* 2022 ;50(8):941-46. doi: 10.1016/j.ajic.2021.12.005.

527. Tai CH, Liu WL, Pan SC, Ku SC, Lin FJ, Wu CC. Evaluation of the Negative Predictive Value of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nasal Swab Screening in the Medical Intensive Care Units and Its Effect on Antibiotic Duration. *Infect Drug Resist*. 2022 Mar 24;15:1259-66. doi: 10.2147/IDR.S351832.
528. Giancola SE, Nguyen AT, Le B, et al. Clinical utility of a nasal swab methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* polymerase chain reaction test in intensive and intermediate care unit patients with pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;86: 307-10. doi :10.1016/j.diagmicrobio.2016.08.011.
529. Sakr A, Brégeon F, Rolain JM, Blin O. Staphylococcus aureus nasal decolonization strategies: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019 ; 17(5):327-40. doi: 10.1080/14787210.2019.1604220.
530. Bode LGM, Bogaers D, Troelstra A, et al. Preventing Surgical-Site Infections in Nasal Carriers of Staphylococcus aureus. *N Engl J Med* 2010;362: 9-17. doi :10.1056/nejmoa0808939.
531. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70(3):195-283. doi: 10.2146/ajhp120568.
532. Immerman I, Ramos NL, Katz GM, et al. The persistence of Staphylococcus aureus decolonization after mupirocin and topical chlorhexidine: implications for patients requiring multiple or delayed procedures. *J Arthroplasty* 2012; 27(6):870-76. doi.org/10.1016/j.arth.2012.01.010.
533. Al-Zubeidi D, Burnham C-AD, Hogan PG, et al. Molecular epidemiology of recurrent cutaneous methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in children. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2014; 3(3): 261-64. doi:10.1093/jpids/pit046
534. Rodriguez M, Hogan PG, Burnham CA, Fritz SA. Molecular epidemiology of Staphylococcus aureus in households of children with community-associated S aureus skin and soft tissue infections. *J Pediatr*. 2014 ;164(1): 105-11. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.08.072.
535. Raz R, Miron D, Colodner R, et al. A 1-year trial of nasal mupirocin in the prevention of recurrent staphylococcal nasal colonization and skin infection. *Arch Intern Med* 1996; 156(10):1109-1112.
536. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, et al. Effect of Daily Chlorhexidine Bathing on Hospital-Acquired Infection. *N Engl J Med* 2013 ; 368(6):533-42.. doi:10.1056/NEJMoa1113849.
537. Swan JT, Ashton CM, Bui LN, et al. Effect of chlorhexidine bathing every other day on prevention of hospital-acquired infections in the surgical ICU: a singlecenter, randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2016; 44(10):1822-32. doi:10.1097/ccm.0000000000001820.
538. Bradley CW, Wilkinson MAC, Garvey MI. The effect of universal decolonization with screening in critical care to reduce MRSA across an entire hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017; 38(4): 430-35. doi.org/10.1017/ice.2017.4
539. Calfee DP, Salgado CD, Milstone AM, et al. Strategies to prevent methicillin-resistant Staphylococcus aureus transmission and infection in acute care hospitals:2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35(7):772–96. doi.org/10.1086/676534.
540. Lee Y-J, Chen J-Z, Lin H-C, et al. Impact of active screening for methicillin resistant

Staphylococcus aureus (MRSA) and decolonization on MRSA infections, mortality and medical cost: a quasi-experimental study in surgical intensive care unit. *Crit Care* 2015; 19: 1-10. doi:10.1186/s13054-015-0876-y.

541. Whittington MD, Atherly AJ, Curtis DJ, et al. Recommendations for methicillin-resistant Staphylococcus aureus prevention in adult ICUs: a cost-effectiveness analysis. *Crit Care Med* 2017; 45(8):1304-10. doi:10.1097/ccm.0000000000002484.

542. Huang SS, Septimus E, Avery TR, Lee GM, Hickok J et al. Cost savings of universal decolonization to prevent intensive care unit infection: implications of the REDUCE MRSA trial. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 ;35(Suppl 3): S23-31. doi: 10.1086/677819.

543. Patel JB, Gorwitz RJ, Jernigan JA. Mupirocin Resistance. *Clin Infect Dis* 2009; 49(6):935-41. doi.org/10.1086/605495.

544. Chotiprasitsakul D, Tamma PD, Gadala A, et al. The role of negative methicillin-resistant Staphylococcus aureus nasal surveillance swabs in predicting the need for empiric vancomycin therapy in intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018;39(3):290-6. doi.org/10.1017/ice.2017.308

545. van Rijen M, Bonten M, Wenzel R, et al. Mupirocin ointment for preventing Staphylococcus aureus infections in nasal carriers. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): 1-30. doi :10.1002/14651858.cd006216.pub2

546. Mupirocin Study Group.. Nasal mupirocin prevents Staphylococcus aureus exit-site infection during peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(11):2403-08. doi :10.1681/asn.v7i112403

547. Huang SS, Singh R, McKinnell JA, et al. Decolonization to reduce post discharge infection risk among MRSA carriers. *N Engl J Med* 2019;380(7):638-50. doi: 10.1056/NEJMoa1716771.

548. Simor AE, Phillips E, McGeer A, et al. Randomized controlled trial of chlorhexidine gluconate for washing, intranasal mupirocin, and rifampin and doxycycline versus no treatment for the eradication of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization. *Clin Infect Dis* 2007;44(2):178-85. doi: 10.1086/510392.

549. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52(3): e18–55. doi: 10.1093/cid/ciq146.

550. Harbarth S, Dharan S, Liassine N, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(6):1412-6. doi: 10.1128/AAC.43.6.1412.

551. Lee AS, Macedo-Vinas M, Francois P, et al. Impact of combined low-level mupirocin and genotypic chlorhexidine resistance on persistent methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage after decolonization therapy: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2011;52(12):1422-30. doi: 10.1093/cid/cir233.

552. Poovelikunnel T, Gethin G, Humphreys H. Mupirocin resistance: clinical implications and potential alternatives for the eradication of MRSA. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(10):2681-92. doi: 10.1093/jac/dkv169.

553. Upton A, Lang S, Heffernan H. Mupirocin and Staphylococcus aureus: a recent paradigm of emerging antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(3):613-17. doi:10.1093/jac/dkg127.

554. Buehlmann M, Frei R, Fenner L, Dangel M, Fluckiger U, Widmer AF. Highly effective regimen for decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 510-516. doi: 10.1086/588201.
555. Batra R, Eziefula AC, Wyncoll D, Edgeworth J. Throat and rectal swabs may have an important role in MRSA screening of critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008 ;34:1703-06. doi: 10.1007/s00134-008-1153-1.
556. Chipolombwe J, Török ME, Mbelle N, Nyasulu P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* multiple sites surveillance: a systemic review of the literature. *Infect Drug Resist.* 2016 ;9:35-42. doi: 10.2147/IDR.S95372.
557. Szumowski JD, Wener KM, Gold HS, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization, behavioral risk factors, and skin and soft-tissue infection at an ambulatory clinic serving a large population of HIV-infected men who have sex with men. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2009;49: 118-21. doi :10.1086/599608.
558. Boyce JM, Havill NL, Otter JA, Adams NMT. Widespread environmental contamination associated with patients with diarrhea and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization of the gastrointestinal tract. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:1142-47. doi: 10.1086/520737.
559. Cavalcanti SM, França ER, Cabral C, Vilela MA, Montenegro F, Menezes D, Medeiros AC. Prevalence of *Staphylococcus aureus* introduced into intensive care units of a University Hospital. *Braz J Infect Dis.* 2005 ;9(1): 56-63. doi: 10.1590/s1413-86702005000100010.
560. Harrison LM, Morris JA, Lauder RM, Telford DR. The effect of *Staphylococcus aureus* carriage in late pregnancy on antibody levels to staphylococcal toxins in cord blood and breast milk. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2008 ; 54(1): 137-43. doi: 10.1111/j.1574-695X.2008.00463.x.
561. Skov L, Halkjaer LB, Agner T, Frimodt-Møller N, Jarløv JO, Bisgaard H. Neonatal colonization with *Staphylococcus aureus* is not associated with development of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2009 ;160(6): 1286-91. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09051.x.
562. Faden H, Lesse AJ, Trask J, Hill JA, Hess DJ, Dryja D, Lee YH. Importance of colonization site in the current epidemic of staphylococcal skin abscesses. *Pediatrics.* 2010 ;125(3):e618-24. doi: 10.1542/peds.2009-1523.
563. Shehabi AA, Abu-Yousef R, Badran E, Al-Bakri AG, Abu-Qatouseh LF, Becker K. Major characteristics of *Staphylococcus aureus* colonizing Jordanian infants. *Pediatr Int.* 2013;55(3):300-4. doi: 10.1111/ped.12060.
564. Kumar N, David MZ, Boyle-Vavra S, Sieth J, Daum RS. High *Staphylococcus aureus* colonization prevalence among patients with skin and soft tissue infections and controls in an urban emergency department. *J Clin Microbiol.* 2015 ; 53(3) : 810-5. doi: 10.1128/JCM.03221-14.
565. Dahlman D, Jalalvand F, Blomé MA, Håkansson A, Janson H, Quick S, Nilsson AC. High Perineal and Overall Frequency of *Staphylococcus aureus* in People Who Inject Drugs, Compared to Non-Injectors. *Curr Microbiol.* 2017;74(2):159-67. doi: 10.1007/s00284-016-1165-y.
566. Soysal A, Sahin H, Yagci A, Barlan I, Bakir M. The low rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Turkish children. *Jpn J Infect Dis.* 2006 ;59(3):195-6.
567. Eveillard M, de Lassence A, Lancien E, Barnaud G, Ricard JD, Joly-Guillou ML. Evaluation of a strategy of screening multiple anatomical sites for methicillin-resistant

- Staphylococcus aureus at admission to a teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006 ;27(2):181-4. doi: 10.1086/500627.
568. Zhang SX, Drews SJ, Tomassi J, Katz KC. Comparison of two versions of the IDI-MRSA assay using charcoal swabs for prospective nasal and nonnasal surveillance samples. *J Clin Microbiol*. 2007 ; 45(7): 2278-80. doi: 10.1128/JCM.00469-07.
569. Currie A, Davis L, Odrobina E, Waldman S, White D, Tomassi J, Katz KC. Sensitivities of nasal and rectal swabs for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in an active surveillance program. *J Clin Microbiol*. 2008 ; 46(9): 3101-3. doi: 10.1128/JCM.00848-08.
570. Ide L, Lootens J, Thibo P; Infection Control Team of the Jan Palfijn Ziekenhuis Gent. The nose is not the only relevant MRSA screening site. *Clin Microbiol Infect*. 2009 ;15(12):1192-3. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02954.x.
571. Srinivasan A, Seifried SE, Zhu L, Srivastava DK, Perkins R, Shenep JL, Bankowski MJ, Hayden RT. Increasing prevalence of nasal and rectal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 ; 55(7):1317-22. doi: 10.1002/pbc.22815.
572. Roghmann MC, Johnson JK, Sorkin JD, Langenberg P, Lydecker A, Sorace B, Levy L, Mody L. Transmission of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) to Healthcare Worker Gowns and Gloves During Care of Nursing Home Residents. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015 ; 36(9): 1050-7. doi: 10.1017/ice.2015.119.
573. Mody L, Kauffman CA, Donabedian S, Zervos M, Bradley SF. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* colonization in nursing home residents. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(9): 1368-73. doi: 10.1086/586751.
574. Cursino MA, Garcia CP, Lobo RD, Salomão MC, Gobara S, Raymundo GF, Kespers T, Soares RE, Mollaco CH, Keil KG, Malieno PB, Krebs VL, Gibelli MA, Kondo MM, Zugaib M, Costa SF, Levin AS. Performance of surveillance cultures at different body sites to identify asymptomatic *Staphylococcus aureus* carriers. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012 ; 74(4):343-8. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.08.006.
575. Chow A, Win MK, Wong CS, Leo YS. Universal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) screening: comparison of anatomic screening sites for patients with high and low prevalence of MRSA carriage. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 ; 33(3):315-7. doi: 10.1086/664042.
576. Rohr U, Kaminski A, Wilhelm M, Jurzik L, Gatermann S, Muhr G. Colonization of patients and contamination of the patients' environment by MRSA under conditions of single-room isolation. *Int J Hyg Environ Health*. 2009 ; 212(2):209-15. doi: 10.1016/j.ijheh.2008.05.003.
577. Dang CN, Prasad YD, Boulton AJ, Jude EB. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the diabetic foot clinic: a worsening problem. *Diabet Med* 2003; 20: 159-61. doi :10.1046/j.1464-5491.2003.00860.x.
578. Aragon-Sanchez J, Lazaro-Martinez JL, Quintana-Marrero Y, et al. Are diabetic foot ulcers complicated by MRSA osteomyelitis associated with worse prognosis? Outcomes of a surgical series. *Diabet Med* 2009; 26: 552-55. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02714.x
579. Yates C, May K, Hale T, Allard B, Rowlings N, Freeman A, Harrison J, McCann J, Wraight P. Wound chronicity, inpatient care, and chronic kidney disease predispose to MRSA infection in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 2009; 32(10):1907-9. doi: 10.2337/dc09-0295.

580. Claeys KC, Zasowski EJ, Lagnf AM, Levine DP, Davis SL, Rybak MJ. Novel application of published risk factors for methicillin-resistant *S. aureus* in acute bacterial skin and skin structure infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 ;51(1): 43-46. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.05.015.
581. Chou Y H, Lee M S, Lin R Y, Wu C Y. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infections in outpatients in Taiwan. *Epidemiol. Infect* 2015; 143(6): 749-53. doi:10.1017/S0950268814001642.
582. Tamer A, Karabay O, Ekerbicer H. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and associated factors in type 2 diabetic patients. *Jpn J Infect Dis*. 2006; 59(1): 10-14.
583. Nouwen, J.L., Ott, A., Boelens, H.A.M., Claassen, M., van Belkum, A., Hofman, A., Verbrugh, H.A., Smoking pattern and fasting glucose levels determine *Staphylococcus aureus* nasal carriage. 2004 PhD Thesis, Erasmus MC, University
584. Zanger P, Nurjadi D, Gaile M, Gabrysch S, Kreamsner PG. Hormonal contraceptive use and persistent *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(12):1625-32. doi: 10.1093/cid/cis778.
585. Graham PL, Lin SX, Larson EL. A U.S. population-based survey of *Staphylococcus aureus* colonization. *Ann Intern Med*. 2006 Mar 7;144(5): 318-25. doi: 10.7326/0003-4819-144-5-200603070-00006.
586. Olsen, K, Simonsen, G.S, Sundsfjord, A, Haukland Husom, H., Ericson et al. The epidemiology of *Staphylococcus aureus* nasal and throat carriage in a large community-based population in North Norway. The Tromsø Staph and Skin Study. In: 19th Eur. Congr. Clin. Microbiol. Infect. Dis., Helsinki, Finland. Abstract P1678. . *Clin Microbiol Infect*. 2009 ;15 (Suppl 4):S1-678. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02857.x
587. Verwer PE, Robinson JO, Coombs GW, Wijesuriya T, Murray RJ, Verbrugh HA, Riley T, Nouwen JL, Christiansen KJ. Prevalence of nasal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in healthcare workers in a Western Australian acute care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 ;31(6): 1067-72. doi: 10.1007/s10096-011-1408-6.
588. Wang JT, Liao CH, Fang CT, Chie WC, Lai MS, Lauderdale TL, Lee WS, Huang JH, Chang SC. Prevalence of and risk factors for colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among adults in community settings in Taiwan. *J Clin Microbiol*. 2009;47(9): 2957-63. doi: 10.1128/JCM.00853-09.
589. Reighard A, Diekema D, Wibbenmeyer L, Ward M, Herwaldt L. *Staphylococcus aureus* nasal colonization and colonization or infection at other body sites in patients on a burn trauma unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 ; 30(8):721-6. doi: 10.1086/598681.
590. Trick WE, Weinstein RA, DeMarais PL, Kuehnert MJ, Tomaska W, Nathan C, Rice TW, McAllister SK, Carson LA, Jarvis WR. Colonization of skilled-care facility residents with antimicrobial-resistant pathogens. *J Am Geriatr Soc*. 2001; 49(3):270-76. doi:10.1046/j.1532-5415.2001.4930270.x.
591. Lee DC, Barlas D, Ryan JG, Ward MF, Sama AE, Farber BF. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: prevalence and predictors of colonization in patients presenting to the emergency department from nursing homes. *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50(8): 1463-5. doi:10.1046/j.1532-5415.2002.50377.x.
592. Hogardt M, Proba P, Mischler D, Cuny C, Kempf VA, Heudorf U. Current prevalence of multidrug-resistant organisms in long-term care facilities in the Rhine-main district, Germany, 2013. *Euro Surveill*. 2015; 20(26): 1-8. doi:10.2807/1560-7917.es2015.20.26.21171

593. Papadimitriou-Olivgeris M, Spiliopoulou I, Christofidou M, Logothetis D, Manolopoulou P, Dodou V, Fligou F, Marangos M, Anastassiou ED. Cocolonization by multidrug-resistant bacteria in two Greek intensive care units. *Euro j clin microb infect dis off publ Euro Soc Clin Microbiol*. 2015; 34(10):1947-55. doi:10.1007/s10096-015-2436-4.
594. Ray AJ, Pultz NJ, Bhalla A, Aron DC, Donskey CJ: Coexistence of vancomycin-resistant enterococci and *Staphylococcus aureus* in the intestinal tracts of hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2003, 37:875-81 .doi :10.1086/377451.
595. Lavery, L.A.; Sariaya, M.; Ashry, H.; Harkless, L.B. Microbiology of osteomyelitis in diabetic foot infections. *J. Foot Ankle Surg*. 1995, 34, 61-4. doi:10.1016/s1067-2516(09)80103-8
596. Shallcross, L.J.; Fragaszy, E.; Johnson, A.M.; Hayward, A.C. The role of the Pantone-Valentine leukocidin toxin in staphylococcal disease: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis*. 2013, 13 : 43-54. doi :10.1016/s1473-3099(12)70238-4.
597. Gillet, Y.; Issartel, B.; Vanhems, P.; Fournet, J.C.; Lina, G.; Bes, M.; Vandenesch, F.; Piemont, Y.; Brousse, N.; Floret, D.; et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Pantone-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *The Lancet* 2002; 359:753-759. doi:10.1016/s0140-6736(02)07877-7.
598. Shukla, S.K.; Karow, M.E.; Brady, J.M.; Stemper, M.E.; Kislow, J.; Moore, N.; Wroblewski, K.; Chyou, P.H.; Warshauer, D.M.; Reed, K.D.; et al. Virulence genes and genotypic associations in nasal carriage, community-associated methicillin- susceptible and methicillin-resistant USA400 *Staphylococcus aureus* isolates. *J. Clin. Microbiol*. 2010; 48: 3582- 92. doi:10.1128/jcm.00657-10.
599. Kiliç, A.; Doğan, E.; Kaya, S.; Baysallar, M. Investigation of the presence of mecC and Pantone-Valentine leukocidin genes in *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical specimens during seven years period. *Mikrobiyol. Bulteni* 2015 ; 49 : 594-99. doi:10.5578/mb.9871.
600. Santosaningsih, D; Santoso, S; Budayanti, N.S; Suata, K; Lestari, E.S; Wahjono, H; Djamal A.; Kuntaman, K.; van Belkum, A.; Laurens, M.; et al. Characterisation of clinical *Staphylococcus aureus* isolates harbouring mecA or Pantone-Valentine leukocidin genes from four tertiary care hospitals in Indonesia. *Trop. Med. Int. Health* 2016; 21: 610- 18. doi:10.1111/tmi.12692.
601. Morgan, M.S. Diagnosis and treatment of Pantone-Valentine leukocidin (PVL)-associated staphylococcal pneumonia. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2007 ; 30 : 289-96. doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.04.019.
602. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, Liassine N, Bes M, Greenland T, Reverdy ME, Etienne J. 2003. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Pantone-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:978 –984. doi:10.3201/eid0908.030089.
603. Shettigar K, Jain S, Bhat D.V, Acharya R, Ramachandra L, Satyamoorthy K, Murali T.S. Virulence determinants in clinical *Staphylococcus aureus* from monomicrobial and polymicrobial infections of diabetic foot ulcers. *Journal of Medical Microbiology* 2016; 65: 1392-04. doi:10.1099/jmm.0.000370 .
604. Víquez-Molina G, Aragón-Sánchez J, Pérez-Corrales C, Murillo-Vargas C, López-Valverde ME, Lipsky BA. Virulence Factor Genes in *Staphylococcus aureus* Isolated From

Diabetic Foot Soft Tissue and Bone Infections. *Int J Low Extrem Wounds*. 2018; 17(1):36-41. doi: 10.1177/1534734618764237.

605. Sina H, Ahoyo TA, Moussaoui W, et al. Variability of antibiotic susceptibility and toxin production of *Staphylococcus aureus* strains isolated from skin, soft tissue, and bone related infections. *BMC Microbiol*. 2013; 13: 1-9 .doi:10.1186/1471-2180-13-188.

606. Yu F, Liu Y, Lv J, Qi X, Lu C, Ding Y, Li D, Liu H, Wang L. Antimicrobial susceptibility, virulence determinant carriage and molecular characteristics of *Staphylococcus aureus* isolates associated with skin and soft tissue infections. *Braz J Infect Dis*. 2015 ;19(6):614-22. doi: 10.1016/j.bjid.2015.08.006.

607. Turner CE, Sriskandan S. Panton-Valentine leucocidin expression by *Staphylococcus aureus* exposed to common antibiotics. *J Infect*. 2015 ;71(3):338-46. doi :10.1016/j.jinf.2015.05.008

608. Sotto A, Lina G, Richard JL, Combescure C, Bourg G, Vidal L, Jourdan N, Etienne J, Lavigne JP. Virulence potential of *Staphylococcus aureus* strains isolated from diabetic foot ulcers: a new paradigm. *Diabetes Care*. 2008 ; 31(12): 2318-24. doi: 10.2337/dc08-1010.

609. Sotto A, Richard JL, Messad N et al .Distinguishing colonization from infection with *Staphylococcus aureus* in diabetic foot ulcers with miniaturized oligonucleotide arrays: a French multicenter study. *Diabetes Care* 2012; 35: 617-623. doi: 10.2337/dc11-1352

610. Mottola C, Semedo-Lemsaddek T, Mendes JJ, Melo-Cristino J, Tavares L, Cavaco-Silva P, Oliveira M. Molecular typing, virulence traits and antimicrobial resistance of diabetic foot staphylococci. *J Biomed Sci*. 2016 ; 23: 1-10. doi: 10.1186/s12929-016-0250-7.

611. Silva V, Almeida F, Carvalho JA, Castro AP, Ferreira E, Manageiro V, Tejedor-Junco MT, Caniça M, Igrejas G, Poeta P. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* EMRSA-15 clone as the predominant cause of diabetic foot ulcer infections in Portugal. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 ; 39(1):179-86. doi: 10.1007/s10096-019-03709-6.

612. Pobiega M, Myjak I, Pomorska-Wesolowska M, et al. Virulence potential of *Staphylococcus aureus* strains isolated from diabetic foot ulcers among patients from southern Poland. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016; 14: 547-51.doi:10.2174/1570161114666160625083742.

613. Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13: 16-34. doi :10.1128/cmr.13.1.16.

614. Vu BG, Stach CS, Salgado-Pabon W, Diekema DJ, Gardner SE, Schlievert PM. Superantigens of *Staphylococcus aureus* from patients with diabetic foot ulcers. *J Infect Dis*. 2014; 210: 1920-27. doi :10.1093/infdis/jiu350

615. Post V, Wahl P, Uckay I, et al. Phenotypic and genotypic characterisation of *Staphylococcus aureus* causing musculoskeletal infections. *Int J Med Microbiol*. 2014;304:565-576.doi:10.1016/j.ijmm.2014.03.003.

616. Breurec S, Fall C, Pouillot R, Boisier P, Brisse S et al.Epidemiology of methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* lineages in five major African towns: high prevalence of Panton-Valentine leukocidin genes. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:633-39. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03320.x.

617. Fall C, Richard V, Dufougeray A, Biron A, Seck A, Laurent F, Breurec S. *Staphylococcus aureus* nasal and pharyngeal carriage in Senegal. *Clin Microbiol Infect*. 2014 ;20(4): O239-41. doi: 10.1111/1469-0691.12385.

618. Ruimy R, Maiga A, Armand-Lefevre L et al. The carriage population *Staphylococcus aureus* from Mali is composed of a combination of pandemic clones and the divergent Pantone–Valentine leukocidin-positive genotype ST152. *J Bacteriol* 2008; 190: 3962-68. doi:10.1128/jb.01947-07.
619. Ouedraogo A-S, Dunyach-Remy C, Kissou A et al. High nasal carriage rate of *Staphylococcus aureus* containing Pantone-Valentine leukocidin- and EDIN-Encoding genes in community and hospital settings in Burkina Faso. *Front. Microbiol.* 2016; 7:1-7. doi: 10.3389/fmicb.2016.01406
620. Schaumburg F, Köck R, Friedrich AW, Soulanoudjingar S, Ngoa UA, von Eiff C, Issifou S, Kreamsner PG, Herrmann M, Peters G, Becker K. Population structure of *Staphylococcus aureus* from remote African Babongo Pygmies. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011 ; 5(5): 1150-57. doi: 10.1371/journal.pntd.0001150.
621. Antri K, Rouzic N, Dauwalder O et al. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone ST80-IV in hospital and community settings in Algiers. *Clin Microbiol Infect* 2010 ; 17: 526-32. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03273.x
622. Melles DC, van Leeuwen WB, Boelens HA, Peeters JK, Verbrugh HA, van Belkum A. Pantone–Valentine leukocidin genes in *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1174-75. doi :10.3201/eid1207.050865.
623. Mégevand C, Gervaix A, Heininger U, Berger C, Aebi C et al. Paediatric Infectious Disease Group Switzerland *Staphylococcus aureus* Study Group. Molecular epidemiology of the nasal colonization by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in Swiss children. *Clin Microbiol Infect.* 2010 ; 16(9): 1414-20. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.03090.x.
624. Danelli T, Duarte FC, de Oliveira TA, da Silva RS, Frizon Alfieri D et al. Nasal Carriage by *Staphylococcus aureus* among Healthcare Workers and Students Attending a University Hospital in Southern Brazil: Prevalence, Phenotypic, and Molecular Characteristics. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2020 ;12: 1-11. doi: 10.1155/2020/3808036.
625. Eibach D, Nagel M, Hogan B, Azuure C, Krumkamp R, Dekker D, Gajdiss M, Brunke M, Sarpong N, Owusu-Dabo E, May J. Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* among Children in the Ashanti Region of Ghana. *PLoS One.* 2017 ; 12(1): 1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0170320.
626. De Boeck H, Vandendriessche S, Hallin M, Batoko B, Alworonga JP et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage among healthcare workers in Kisangani, the Democratic Republic of the Congo. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015; 34(8): 1567-72. doi: 10.1007/s10096-015-2387-9.
627. Hogan B, Rakotozandrindrainy R, Al-Emran H, Dekker D, Hahn A et al. Prevalence of nasal colonisation by methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among healthcare workers and students in Madagascar. *BMC Infect Dis.* 2016 ; 16(1): 1-9. doi: 10.1186/s12879-016-1733-6.
628. Pakbaz Z, Sahraian MA, Sabzi S, Mahmoodi M, Pourmand MR. Prevalence of *sea*, *seb*, *sec*, *sed*, and *tsst-I* genes of *Staphylococcus aureus* in nasal carriage and their association with multiple sclerosis. *Germs.* 2017 5;7(4):171-77. doi: 10.18683/germs.2017.1123.
629. Lindberg E, Nowrouzian F, Adlerberth I, Wold A E. Long-Time Persistence of Superantigen-Producing *Staphylococcus aureus* Strains in the Intestinal Microflora of Healthy Infants. *Pediatric Research* 2000 ; 48 : 1-7.

630. Lindberg E, Adlerberth I, Matricardi P, Bonanno C, Tripodi S et al. Effect of lifestyle factors on *Staphylococcus aureus* gut colonization in Swedish and Italian infants. *Clin Microbiol Infect.* 2011 ;17(8):1209-15. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03426.x.
631. Benito D, Lozano C, Jiménez E, Albújar M, Gómez A, Rodríguez JM, Torres C. Characterization of *Staphylococcus aureus* strains isolated from faeces of healthy neonates and potential mother-to-infant microbial transmission through breastfeeding. *FEMS Microbiol Ecol.* 2015 ; 91(3): 1-8 . doi: 10.1093/femsec/fiv007.
632. Li X, Huang T ,Kai Xu K, Li C , Yirong Li Y.Molecular characteristics and virulence gene profiles of *Staphylococcus aureus* isolates in Hainan, China. *BMC Infectious Diseases* 2019 ; 19:873-84. doi: 10.1186/s12879-019-4547-5
633. Tokajian S. New epidemiology of *Staphylococcus aureus* infections in the Middle East *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 624-28.doi: 10.1111/1469-0691.12691.
634. Monecke S, Coombs G, Shore AC, Coleman DC, Akpaka P et al. A field guide to pandemic, epidemic and sporadic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS One.* 2011; 6(4): 1-24. doi: 10.1371/journal.pone.0017936.
635. Dabul A N G ,Camargo I L B C. Clonal complexes of *Staphylococcus aureus*: all mixed and together. *FEMS Microbiol Lett* 2014 ; 12(351) : 7-8. doi: 10.1111/1574-6968.12358.
636. Cheng H, Yuan W, Zeng F, Hu Q, Shang W, Tang D, Xue W, Fu J, Liu J, Liu N, et al. Molecular and phenotypic evidence for the spread of three major methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones associated with two characteristic antimicrobial resistance profiles in China. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68(11): 2453-7.doi:10.1093/jac/dkt213
637. Peng H, Liu D, Ma Y, Gao W. Comparison of community- and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates at a Chinese tertiary hospital, 2012-2017. *Sci Rep.* 2018 ; 8(1): 1-8. doi: 10.1038/s41598-018-36206-5.
638. Kitti T, Seng R, Saiprom N, Thummeepak R, Chantratita N, Boonlao C, Sitthisak S. Molecular Characteristics of Methicillin-Resistant *Staphylococci* Clinical Isolates from a Tertiary Hospital in Northern Thailand. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2018 ; 11 : 1-7. doi: 10.1155/2018/8457012.
639. Chen CJ, Huang YC. New epidemiology of *Staphylococcus aureus* infection in Asia. *Clin Microbiol Infect.* 2014 ;20(7):605-23. doi: 10.1111/1469-0691.12705.
640. Rao Q, Rao X, Hu X, Shang W. *Staphylococcus aureus* ST121: a globally disseminated hypervirulent clone. *J Med Microbiol.* 2015; 64(12):1462-73.doi:10.1099/jmm.0.000185
641. O'Hara FP, Amrine-Madsen H, Mera RM, Brown ML, Close NM, Suaya JA, Acosta CJ. Molecular characterization of *Staphylococcus aureus* in the United States 2004–2008 reveals the rapid expansion of USA300 among inpatients and outpatients. *Microb Drug Resist.* 2012;18(6):555–61.doi: 10.1089/mdr.2012.0056.
642. Hewagama S, Spelman T, Woolley M, McLeod J, Gordon D , Einsiedel L.Epidemiology of *Staphylococcus aureus* and Panton-Valentine Leucocidin (pvl) in Central Australia, 2006-2010. *BMC Infectious Diseases* 2016 ; 16(382) : 1-6. doi: 10.1186/s12879-016-1698-5.
643. Takano, T., Hung, W. C., Shibuya, M., Higuchi, W., Iwao, Y et al. A new local variant (ST764) of the globally disseminated ST5 lineage of hospital-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carrying the virulence determinants of community-associated MRSA. *Antimicrob Agents Chemother* 2013 ; 57, 1589-95.doi :10.1128/aac.01147-12

644. Chen H, Liu Y, Jiang X, Chen M, Wang H. Rapid change of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in a Chinese tertiary care hospital over a 15-year period. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(5):1842-7. doi:10.1128/aac.01563-09
645. Wehrhahn MC, Robinson JO, Pascoe EM et al. Illness severity in community-onset invasive *Staphylococcus aureus* infection and the presence of virulence genes. *J Infect Dis* 2012; 205: 1840-48. doi:10.1093/infdis/jis279
646. Xiong YQ, Fowler VG, Yeaman MR, Perdreau-Remington F, Kreiswirth BN, Bayer AS. Phenotypic and genotypic characteristics of persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in vitro and in an experimental endocarditis model. *J Infect Dis* 2009 ; 199: 201–08. doi: 10.1086/595738.
647. Bouiller K, Gbaguidi-Haore H, Hocquet D, Cholley P, Bertrand X, Chirouze C. Clonal complex 398 methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections are associated with high mortality. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22(5): 451-5. doi:10.1016/j.cmi.2016.01.018
648. Kolawole DO, Adeyanju A, Schaumburg F, Akinyoola AL, Lawal OO, Amusa YB, Köck R, Becker K. Characterization of colonizing *Staphylococcus aureus* isolated from surgical wards' patients in a Nigerian university hospital. *PLoS One.* 2013 ; 8(7): 1-8. doi: 10.1371/journal.pone.0068721.
649. Schmidt T, Zündorf J, Gröger T et al . Phenotyping of *Staphylococcus aureus* reveals a new virulent ST398 lineage. *Clin Microbiol Infect* 2013, 19:279-85. doi:10.1111/j.1469-0691.2012.03775.x.
650. Fitzgerald JR. Livestock-associated *Staphylococcus aureus*: origin, evolution and public health threat. *Trends Microbiol* 2012; 20: 192-8. doi:10.1016/j.tim.2012.01.006
651. McCarthy AJ, Van Wamel W, Vandendriessche S et al. *Staphylococcus aureus* CC398 clade associated with human-to-human transmission. *Appl Environ Microbiol* 2012 ; 78: 8845-48. doi:10.1128/aem.02398-12
652. Witte W, Strommenger B, Stanek C, Cuny C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in humans and animals, central Europe. *Emerg Infect Dis* 2007 ;13: 255-58. doi:10.3201/eid1302.060924
653. Köck R, Schaumburg F, Mellmann A, Köksal M, Jurke A, Becker K, Friedrich AW. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) as causes of human infection and colonization in Germany. *PLoS One.* 2013; 8(2) : 1-6. doi: 10.1371/journal.pone.0055040.
654. Senneville E, Briere M, Neut C et al . First report of the predominance of clonal complex 398 *Staphylococcus aureus* strains in osteomyelitis complicating diabetic foot ulcers: a national French study. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:O274–77. doi:10.1111/1469-0691.12375
655. Feil EJ, Cooper JE, Grundmann H, Robinson DA, Enright MC, Berendt T et al. How clonal is *Staphylococcus aureus*? *J Bacteriol* 2003 ; 185:3307-16. doi:10.1128/jb.185.11.3307-3316.2003
656. Harris SR, Feil EJ, Holden MT et al. Evolution of MRSA during hospital transmission and intercontinental spread. *Science* 2010; 327: 469-74. doi:10.1126/science.1182395.
657. Ben Nejma M, Mastouri M, Bel Hadj Jrad B, Nour M. Characterization of ST80 Panton-Valentine leukocidin-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

clone in Tunisia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 77: 20-24.  
doi:10.1016/j.diagmicrobio.2008.02.010.

658. Afroz, S., Kobayashi, N., Nagashima, S., Alam, M. M., Hossain, A. B., Rahman, M. A., Islam, M. R., Lutfur, A. B., Muazzam, N. & other authors . Genetic characterization of *Staphylococcus aureus* isolates carrying Panton-Valentine leukocidin genes in Bangladesh. *Jpn J Infect Dis* 2008 ; 61, 393-96.

659. D'Souza, N., Rodrigues, C. & Mehta, A. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with emergence of epidemic clones of sequence type (ST) 22 and ST 772 in Mumbai, India. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 1806-11. doi:10.1128/jcm.01867-09

660. Shambat S, Nadig S, Prabhakara S, Bes M, Etienne J, Arakere G. Clonal complexes and virulence factors of *Staphylococcus aureus* from several cities in India. *BMC Microbiol*. 2012; 12: 64-72. doi: 10.1186/1471-2180-12-64.

661. Monecke S, Baier V, Coombs GW, Slickers P, Ziegler A, Ehricht R. Genome sequencing and molecular characterisation of *Staphylococcus aureus* ST772-MRSA-V, "Bengal Bay Clone". *BMC Res Notes*. 2013 ; 6: 548-54. doi: 10.1186/1756-0500-6-548.

662. Chambers, H. F. & Deleo, F. R. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol* 2009 ; 7: 629- 41. doi:10.1038/nrmicro2200.

663. Hamed M , Nitsche-Schmitz D P, Ulla R et al. Whole Genome Sequence Typing and Microarray Profiling of Nasal and Blood Stream Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates: Clues to Phylogeny and Invasiveness. 2015 ; 8: 1-12.  
doi:10.1016/j.meegid.2015.08.020.

664. Yan X, Song Y, Yu X, Tao X, Yan J, Luo F, Zhang H, Zhang J, Li Q, He L, Li S, Meng F, Zhang J, Grundmann H. Factors associated with *Staphylococcus aureus* nasal carriage among healthy people in Northern China. *Clin Microbiol Infect*. 2015 ;21(2):157-62.  
doi: 10.1016/j.cmi.2014.08.023.

665. Roe C, Stegger M, Lilje B et al. Genomic analyses of *Staphylococcus aureus* clonal complex 45 isolates does not distinguish nasal carriage from bacteraemia. *Microbial Genomics* 2020; 6 : 1-9. doi:10.1099/mgen.0.000403

666. van Rijen MM, Kluytmans-van den Bergh MF, Verkade EJ, Ten Ham PB, Feingold BJ, Kluytmans JA; CAM Study Group. Lifestyle-Associated Risk Factors for Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Carriage in the Netherlands: An Exploratory Hospital-Based Case-Control Study. *PLoS One*. 2013 ; 8(6): 1-7.  
doi: 10.1371/journal.pone.0065594.

667. Huh K, Chung DR. Changing epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Asia-Pacific region. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016 ; 14:1007-22. doi: 10.1080/14787210.2016.1236684.

668. Ai X, Gao F, Yao S et al. Prevalence, Characterization, and Drug Resistance of *Staphylococcus Aureus* in Feces From Pediatric Patients in Guangzhou, China. *Front. Med*. 2020 ; 7 : 1-10. doi: 10.3389/fmed.2020.00127.

669. McManus BA, Daly B, Polyzois I, Wilson P, Brennan GI, Fleming TE, Grealy LD, Healy ML, Coleman DC. Comparative Microbiological and Whole-Genome Analysis of *Staphylococcus aureus* Populations in the Oro-Nasal Cavities, Skin and Diabetic Foot Ulcers of Patients With Type 2 Diabetes Reveals a Possible Oro-Nasal Reservoir for Ulcer Infection. *Front Microbiol*. 2020 30; 11:748. doi: 10.3389/fmicb.2020.00748.

670. Gjødsbøl K, Skindersoe ME, Skov RL, Krogfelt KA. Cross-contamination: Comparison of Nasal and Chronic Leg Ulcer *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from the Same Patient. *Open Microbiol J.* 2013;7: 6-8. doi: 10.2174/1874285801307010006.
671. Boyer P, Jehl J. Céphalosporines. *EMC - Maladies infectieuses* 2019 ; 16(4) :1-19. doi :10.1016/S1166-8598(19)64843-X
672. Bassetti M, Russo A, Canelutti A, Wilcox M. Emerging drugs for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Expert Opinion on Emerging Drugs.* 2019 ; 10 : 191-204. doi:10.1080/14728214.2019.1677607

# Annexes

## Annexe 1 : Facteurs d'hyperpression plantaire et d'ulcération [680]

---

### Facteurs d'hyperpression plantaire et d'ulcération

---

#### *Facteurs intrinsèques*

Morphologie du pied (pied creux, hallux valgus, griffes d'orteil. . .)

Hyperkératose plantaire

Diminution des amplitudes articulaires (*limited joint mobility*)

Déformations sévères du pied (pied de Charcot)

#### *Facteurs extrinsèques*

Chaussage inadapté (trop étroit, coutures proéminentes)

Corps étranger (caillou, clou. . .)

#### *Facteurs comportementaux*

Marche à pieds nus

Non-surveillance quotidienne des pieds

Impossibilité d'auto-soins

Manque d'hygiène (hyperkératose non-traitée)

#### *Facteurs iatrogènes*

Soins inadaptés des ongles

Amputations mal réalisées

Résection d'une ou plusieurs têtes métatarsiennes

« Saucissonnage progressif » du pied

---

## **Annexe 2 : Critères d'hospitalisation pour infection du pied diabétique**

Selon l'IWGDF 2019 [93], les facteurs suggérant une hospitalisation sont :

- Infection sévère (Grade 3 ou 4 de l'IWGDF)
- Instabilité métabolique (déséquilibre hyperglycémique nécessitant une insulinothérapie) ou hémodynamique.
- Nécessité d'un traitement IV (et non réalisable ou non approprié en ambulatoire).
- Nécessité d'examens diagnostiques (et non réalisables en ambulatoire).
- Ischémie critique du pied infecté (pâleur, froideur, cyanose et douleur).
- Nécessité d'un acte chirurgical (plus que mineur).
- Échec de prise en charge de l'infection de l'UPD en ambulatoire (évolution rapide et défavorable de la plaie).
- Non-adhésion ou incapacité de l'individu à suivre le traitement ambulatoire (contexte socio-économique : isolement, éthylo-tabagisme).
- Soins de plaies locaux complexes qui ne peuvent être faits à domicile. Nécessité d'une surveillance accrue et continue de l'individu

### **Annexe 3 : Education thérapeutique podologique**

La formation et l'acquisition du savoir chez le patient diabétique et son entourage doit inclure les éléments suivants :

- Inspection journalière des pieds y compris les espaces inter-orteils ;
- Inspection et palpation quotidienne de l'intérieur des chaussures ;
- Interdiction de porter des chaussures serrées ou des chaussures avec des bords rugueux et des coutures irrégulières ;
- Interdiction de marcher pieds nus à l'intérieur comme à l'extérieur , et de porter de chaussures sans chaussettes
- Vérification , avant de se chausser, de l'absence de corps étrangers en insérant la main dans les chaussures ;
- Changement de chaussettes tous les jours en évitant de mettre des chaussettes serrantes
- Lavage régulier des pieds avec séchage très soigneux particulièrement entre les orteils
- Maintien d'une bonne hygiène des ongles
- Exérèse des cors et cals par un professionnel de santé
- Sensibilisation des patients à la nécessité que leurs pieds soient examinés régulièrement par un professionnel de santé

#### **Annexe 4 : Fiche de renseignement pour étude de l'infection du pied Diabétique**

**Nom-prénom du patient :**

**Date de naissance (âge) :**

**Sexe :** Masculin

Féminin

**Date du prélèvement :**

Prise en charge initiale

Suivi pied

**Prise en charge de la plaie :** Initiale oui  non

**Antécédents d'hospitalisation dans l'année pour lésions de pied diabétique :**

Dates :

Même pied : oui  non  Même lésion : oui  non

**Antécédents d'amputation** oui  non

**Antibiothérapie dans les 06 derniers mois** oui  non

**Suivi** oui  non

Si suivi : Aggravation  Amélioration

Date de début de lésions :

Facteur déclenchant :

**Diabète :** Type 1  Type 2  Autre type de diabète :

**Ancienneté du diabète :** (mois, années, date de découverte)

**Traitement du diabète :**

**Antécédents d'hospitalisation dans l'année** oui  non

Si oui préciser les dates d'hospitalisation

**Macroangiopathie**

Absence                    oui  non

IDM                            oui  non

AOMI                        oui  non

Sténose carotidienne    oui  non

AVC                            oui  non

**Néphropathie**

Absence                    oui  non

Microalbuminurie    oui  non

Protéinurie                oui  non

Insuffisance rénale    oui  non

**Rétinopathie**

Absence                    oui  non

Simple                        oui  non

Préproliférante        oui  non

Proliférante                oui  non

**Neuropathie**

Sensitivo motrice    oui  non

Périphérique            oui  non

Centrale                    oui  non

Végétative                oui  non

**HbA1 glyquée**    Faite à l'admission :

**Glycémie**        Faite à l'admission :

Faite à la sortie :

**Facteurs de risque cardiovasculaires :**

HTA : oui  non

Obésité : oui  non

Dyslipidémie : oui  non

Alcoolisme chronique : oui  non

Tabac : oui  non

Sédentarité : oui  non

**La plaie du pied**

Nombre de plaies : 1  2  3  >3

Localisation de la lésion : Face plantaire  Face dorsale  Orteil

Métatarse  Médio-pied  Talon  Cheville

Ecoulement purulent : oui  non  spontané  provoqué

Signes inflammatoires locaux : oui  non  Ostéite associé : oui  non

**Grade Wagner de la lésion :**

Sepsis sévère :    oui       non

**Autres prélèvements réalisés :**

Nez :    oui       non       si oui préciser la date de réalisation

Selles : oui       non       si oui préciser la date de réalisation

**Traitement antibiotique pour lésion de pied :**

Traitement empirique :

Traitement après documentation :

Date de début :                      Date d'arrêt :

**Annexe 5 : Liste des antibiotiques à tester pour l'antibiogramme des principales bactéries isolées [370]**

| <i>Staphylococcus aureus</i> | <i>Entérobactérales</i>  | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
|------------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Pénicilline G                | Ampicilline              | Pipéracilline                 |
| Céfoxitine                   | Céfazoline               | Ticarcilline-clavulanate      |
| Oxacilline                   | Amoxicilline-clavulanate | Pipéracilline-tazobactam      |
| Kanamycine                   | Céfoxitine               | Aztréonam                     |
| Tobramycine                  | Aztréonam                | Ceftazidime                   |
| Gentamicine                  | Céfotaxime               | Céférime                      |
| Erythromycine                | Céfépime                 | Imipénème                     |
| Clindamycine                 | Ertapénème               | Ciprofloxacine                |
| Quinupristine-dalfopristine  | Imipénème                | Gentamicine                   |
| Ciprofloxacine               | Gentamicine              | Amikacine                     |
| Cotrimoxazole                | Amikacine                | Tobramycine                   |
| Rifampicine                  | Acide nalidixique        | Colistine                     |
| Tétracycline                 | Ciprofloxacine           |                               |
| Chloramphénicol              | Cotrimoxazole            |                               |
| Acide fusidique *            | Chloramphénicol          |                               |
| Fosfomycine                  | Fosfomycine              |                               |
| Mupirocine                   | Colistine                |                               |
| Linézolide                   |                          |                               |
| Daptomycine                  |                          |                               |
| Vancomycine                  |                          |                               |

### **Annexe 6 : Protocole d'extraction de l'ADN de S.aureus:**

- Répartir 500ul d'eau ultra pure dans chaque ependorf
- Prendre une strie de colonies pures (une dizaine de colonie) et la désagréger dans l'eau ultra pure
- Bien vortexer
- Mettre à congélation à – 80C pendant 30 minutes
- Mettre au bain sec à + 100C pendant 10 minutes
- Centrifuger 10 minutes à 12000rpm à +4C
- Recueillir 300 à 400 ul de surnageant
- Congeler le surnageant (extrait ADN à -20C)

**Annexe 7 : Protocole pour PCR conventionnelle à la recherche des gènes *mecA*, *pvl* et *tst* chez *Staphylococcus aureus* .**

1. Volume réactionnel pour PCR : 50 ul par échantillon (47 ul de mélange réactionnel+ 3 ul d'extrait d'ADN)

2. Préparation du mélange réactionnel (ou mix) pour un volume de 47 ul à partir des réactifs suivants:

Tampon PCR 10X : 5 ul

MgCl<sub>2</sub>(25mM) : 7 ul

DMSO : 2.5 ul

dNTP (5mM) : 4 ul

Amorce F (30mM) : 0.5 ul

Amorce R (30mM) : 0.5 ul

Taq polymerase : 0.3 ul

Eau ultra pure (DNase, RNase free) : 27.2 ul

## **Annexe 8 : Protocole pour MLST de *Staphylococcus aureus***

Les différentes étapes de la MLST :

- Extraction de l'ADN
- PCR MLST
- Visualisation par électrophorèse des amplicons PCR MLST
- Purification des produits de la PCR MLST
- Visualisation par électrophorèse des amplicons purifiés
- PCR de séquençage
- Précipitation des produits de la PCR de séquençage
- Injection de la plaque (contenant les produits de précipitation de la PCR de séquençage) dans le séquenceur (séquenceur utilisé ABI 3130XL, Applied Biosystem ; réactifs utilisés pour PCR de séquençage : BigDye 3.1 ; réactif séquenceur Pop7).

### **▪ PCR pour MLST :**

Mélange réactionnel pour PCR : 50ul par réaction :

DMSO : 1 ul

Tampon PCR 10X : 5 ul

dNTP (2mM) : 5 ul

Amorce F (20pmol/ul) : 2 ul

Amorce R (20pmol/ul) : 2 ul

Taq polymerase : 0.2 ul

Eau ultra pure (DNase, RNase free) : 34.8 ul

Réaction : 50ul mélange + 3 ul extrait d'ADN

Remarque : 1 pmol/ul = 1 uM

### **▪ Purification des produits de la PCR MLST**

**Technique pratiquée :** purification à l'isopropanol sur microcolonnes (invitrogen Pure Link™ Quick PCR Purification Kit fournie par Thermo Fisher Scientific)

1. Réaction avec le tampon de purification :

Mélanger le tampon à l'isopropanol (04 volumes du tampon B2) avec 01 volume du produit PCR (50-100ul)

2. Chargement de la colonne : Distribuer le mélange sur la colonne fournie par le fabricant (Pure Link Spin Column) placée dans un tube collecteur. Centrifuger la colonne à 10000 g pendant une minute. Eliminer le culot

3. Lavage: remettre la colonne dans un tube collecteur et ajouter 650ul du tampon de lavage avec l'éthanol. Centrifuger la colonne à 10000 g pendant une minute. Eliminer le culot et placer la colonne dans le même tube collecteur. Centrifuger la colonne à vitesse maximale pendant 2-3 minutes.

4. Elution: placer la colonne dans le tube d'éluion (fourni par le kit). Ajouter 50 ul du tampon d'éluion au centre de la colonne. Incuber la colonne à température ambiante pendant 01 minute. Centrifuger la colonne à vitesse maximale pendant 02 minutes. Le tube d'éluion contient le produit purifié de PCR. Conserver l'ADN purifié à +4°C pour un usage immédiat ou à – 20°C pour un usage à long terme.

▪ **PCR de séquençage :**

Se fait sur plaque de 96 cupules (12 x 8).

Mélange réactionnel pour une réaction (cupule) : 7 ul

Eau distillée : 5.3

Tampon (fourni par le fabricant) : 1 ul

Big Dye (version 3.1) : 0.7 ul

Préparer un mélange suffisant selon le nombre de tests. Exemples : pour 02 souches testées, 28 réactions (amorces), préparer un mélange suffisant pour 29 réactions.

Répartir, 7ul de mélange par cupule

Mettre 1 ul de chaque amorce par cupule

Rajouter 2 ul d'ADN purifié (ou augmenter la quantité si bandes faibles visualisées après purification de l'ADN)

Mettre la plaque dans le thermocycleur

Programme PCR séquençage thermocycleur

▪ **Précipitation des produits de PCR de séquençage : précipitation à l'éthanol :**

Déposer dans chaque cupule 80 ul d'éthanol à 80% (conservé à – 20 °C)

Laisser 30 minutes à température ambiante de préférence à l'abri de la lumière

Centrifuger à 2500 rpm pendant 35 minutes à + 4°C ( pour notre centrifugeuse à plaque dont le rotor est de 12cm, 2500 rpm = 839 g)

Jeter le tout par retournement et faire sécher la plaque avec du papier buvard

Déposer dans chaque cupule 80 ul d'éthanol à 70% (conservé à – 20 °C)

Centrifuger 5 minutes à 3500 rpm ( 1643 g)

Eliminer le surnageant par retournement

Centrifuger 1 minutes à 1000 rpm (134 g) plaque à l'envers et papier buvard au dessus

Laisser écher la plaque pendant 15 minutes sous hotte ou à l'abri de la lumière

Dans notre cas, toute la nuit à l'abri de la lumière en couvrant la plaque (éviter la poussière)

▪ **Injection de la plaque dans le séquenceur :**

Après PCR de séquençage, purification et séchage pendant une nuit à température ambiante, déposer dans chaque cupule 15 ul d'EDTA à 0.3 mM.

Introduire la plaque dans le séquenceur : séquenceur utilisé ABI 3130XL, Applied Biosystem ; réactif utilisé pour PCR de séquençage : BigDye 3.1 ; réactif séquenceur Pop7)

## **Titre : Relation entre le portage nasal et digestif de *Staphylococcus aureus* et l'infection des plaies du pied chez le diabétique**

### **Abstract :**

**Introduction -Aims of the study:** Up to 39% of diabetic patients will develop a foot ulcer during their life, 50% of whom will be infected. The link between nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and diabetic foot infection (DFI) is well established.

The main aim of our work is to assess the link between nasal and intestinal carriage of *S.aureus* and infected diabetic foot ulcer with the same carriage strain.

Other secondary objectives include: assessment of antimicrobial susceptibility, molecular characterization of virulence factors and genotyping of all *S.aureus* strains as well as molecular concordance between colonizing and clinical isolates.

**Materials and methods :** A transversal prospective study was conducted in the university teaching hospital of Annaba between January 2015 and December 2020 over 405 patients diagnosed, hospitalized and monitored for DFI at the endocrinology care facility.

Clinical wound samples from DFI of all patients were cultured and 353 nasal swabs and 233 stool specimens were analyzed for *S.aureus* colonization at the central microbiology laboratory.

**Results:** The frequency of DFI was very high (84.69%) and *S.aureus* was the main etiology accounting for 74.63% of all cases. MRSA proportion among our clinical strains was alarming estimated at 66.79%.

Among *S.aureus* DFI, the frequency of nasal carriage was high 39.49% with 22.19% of MRSA strains. Intestinal carriage was however much lower present in 16.85% of patients with an MRSA rate of 06.74%. Only 09 patients (05.06%) had *S.aureus* in both the nares and stools and 03 of whom had MRSA in these sites (01.68%).

Both clinical and colonizing strains poorly harbor *pvl* and *tst* genes. As much as 06.41% and 03.70% of colonizing strains expresses *pvl* and *tst* genes in the nare and the stool respectively.

Molecular typing identified the following genotypes: CC5, CC8 and CC1. It also found, among the 09 patients with IPD and concurrent nasal and intestinal carriage, a concordance between clinical and carriage strains in 02 patients (22.22%) while 03 patients (33.33%) had different clinical and carriage strains.

**Conclusion:** The high frequency of *S.aureus* nasal carriage underscores the utility of nare screening to identify patients at risk of DFI in order to promptly implement adequate preventive and therapeutic measures.

The multidrug resistant pattern of our *S.aureus* strains strongly challenges antibiotic therapy and enhances the antibiotic selection pressure on glycopeptides.

PVL and TSST-1 don't seem to play a major role among *S.aureus* strains both in DFI and carriage sites.

**Key words :** diabetic foot infection, *Staphylococcus aureus*, MRSA, nasal and intestinal carriage

## العنوان: العلاقة بين حمل العنقوديات الذهبية (*Staphylococcus aureus*) في الأنف والجهاز الهضمي وعدوى جروح القدم لدى مرضى السكري

### الملخص:

أهداف البحث: يصاب ما يصل إلى 39٪ من مرضى السكري بتقرحات في أقدامهم خلال حياتهم، ويصاب أكثر من 50٪ من هؤلاء بعدوى. تم تأكيد الرابط بين حمل العنقوديات الذهبية في الأنف والعدوى في القدم السكري بشكل مثبت.

الهدف الرئيسي من عملنا هو تقدير انتشار العلاقة بين حمل العنقوديات الذهبية الأنفي والهضمي وعدوى جروح القدم لدى مريض السكري بنفس سلالة هذه البكتيريا.

والأهداف الثانوية تتضمن دراسة الحساسية للمضادات الحيوية، والكشف عن عوامل الضراوة، والتصنيف الجزيئي لجميع السلالات المعزولة من العنقوديات الذهبية ومقارنة جينية لسلالات عدوى القدم السكري بسلالات الحمل.

**المواد والأساليب:** هذه دراسة استطلاعية استعراضية بغرضين وصفي وتحليلي، أجريت بالمستشفى الجامعي لعناية على عينة تضم 405 مرضى تم فحصهم، استشفواهم ومتابعهم بسبب عدوى القدم السكري في قسم الغدد الصماء بين 01 يناير 2015 و 31 ديسمبر 2020.

تم تحليل 353 عينة من الأنف و 232 عينة من البراز للبحث عن العنقوديات الذهبية، بالإضافة إلى 405 عينة من القدم تم تحليلها في المختبر المركزي لعلم الجراثيم.

**النتائج:** كان معدل انتشار العدوى في القدم السكري مرتفع وتم تقديره بنسبة 84.69٪. كانت العدوى بالعنقوديات الذهبية مسيطرة بشكل واضح وبلغت نسبة 74.63٪ من الحالات.

تميزت السلالات السريرية من العنقوديات الذهبية بمقاومة مقلقة للميثيسيلين (Méticilline) تم تقديرها بنسبة 66.79٪.

في حالات العدوى في القدم السكري بالعنقوديات الذهبية، كانت نسبة الحمل الأنفي مرتفعة وبلغت 38.49٪، بما في ذلك 22.19٪ من سلالات العنقوديات الذهبية مقاومة للميثيسيلين SARM. كان الحمل الهضمي أقل شيوعاً وكان موجوداً في 16.85٪ من المرضى، بما في ذلك 06.74٪ من SARM. وكان حمل العنقوديات الذهبية في الأنف والجهاز الهضمي مجتمعاً فقط في حالات قليلة، وبلغت 05.06٪ مع 01.68٪ من سلالات SARM.

كان معدل انتشار جينات PVL و TST منخفض في السلالات السريرية وفي سلالات الحمل ولم يتجاوز 06.41٪ لجين PVL في الأنف و 03.70٪ لجين TST في البراز.

قام التصنيف الجزيئي بالتعرف على الأنماط الجينية التالية: CC5، CC8 و CC1 وأظهر التصنيف تطابقاً بين سلالات الحمل المزدوج في الأنف والجهاز الهضمي والسلالة السريرية في حالتين من بين 09 مرضى، أي ما يعادل 22.22٪.

### الاستنتاج:

يسلط معدل انتشار حمل العنقوديات الذهبية في الأنف الضوء على أهمية الكشف عند الدخول الاستشفائي لتحديد المرضى الذين يحملون خطر عدوى القدم السكري بالعنقوديات الذهبية وتنفيذ التدابير الوقائية والعلاجية المناسبة في وقت مبكر.

مقاومة سلالات العنقوديات الذهبية للميثيسيلين SARM بشكل كبير تقيد اختيار العلاج بالمضادات الحيوية وتزيد من ضغط الاختيار على الجليكوبيبتيد (Glycopeptides).

PVL و TSST-1 لا يشكلان عوامل ضراوة معتبرة سواء في حالات العدوى في القدم السكرية أو في مواقع الحمل.

كلمات مفتاحية: عدوى القدم السكرية، العنقوديات الذهبية *Staphylococcus aureus*، SARM، حمل في الأنف والجهاز الهضمي.

## **Titre : Relation entre le portage nasal et digestif de *Staphylococcus aureus* et l'infection des plaies du pied chez le diabétique**

### **Résumé :**

**Objectifs du travail :** Jusqu'à 39% de diabétiques développeront une ulcération du pied durant leur vie dont plus de 50% s'infecteront. Le lien entre le portage nasal et l'infection du pied diabétique à *Staphylococcus aureus* est bien établi.

L'objectif principal de notre travail est d'estimer la fréquence de l'association entre le portage nasal et digestif de *S. aureus* et l'IPD par le même isolat de ce germe.

Les objectifs secondaires consistent à : étudier la sensibilité aux antibiotiques, mettre en évidence les facteurs de virulence, typer par biologie moléculaire toutes les souches isolées de *S. aureus* ainsi que comparer génétiquement les souches d'IPD aux souches de portage

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude prospective transversale à double visée descriptive et analytique réalisée au CHU d'Annaba sur un échantillon de 405 patients consultés, hospitalisés et suivis pour IPD au niveau du service d'endocrinologie entre le 01 janvier 2015 et le 31 décembre 2020.

353 prélèvements de nez et 232 selles à la recherche du *S.aureus* ainsi que 405 prélèvements issus du pied ont été analysés au niveau du laboratoire central de microbiologie.

**Résultats :** La fréquence des IPD documentées était élevée estimée à 84.69%. Les infections à *S.aureus* étaient nettement prédominantes totalisant 74.63% des cas.

Nos souches cliniques de *S.aureus* se caractérisaient par une résistance alarmante à la méticilline évaluée à 66.79%.

Dans les IPD à *S.aureus*, la fréquence du portage nasal était importante 38.49% dont 22.19% de SARM. Le portage digestif était en revanche plus faible présent chez 16.85% des patients dont 06.74% de SARM. L'association d'un double portage nasal et digestif était seulement présente chez 09 patients soit 05.06% avec 01.68% de SARM.

La fréquence des gènes *pvl* et de la *tst* était faible chez les souches cliniques comme chez les souches de portages ne dépassant pas 06.41% pour *pvl* dans le nez et 03.70% pour *tst* dans les selles.

Le typage moléculaire avait permis d'identifier les génotypes suivants : CC5, CC8 et CC1. Il établissait une concordance entre les souches du double portage nez-selles et la souche clinique chez 02 patients sur 09 soit une similitude de 22.22%.

### **Conclusion :**

La fréquence élevée du portage nasal souligne l'importance du dépistage à l'admission pour identifier les patients à risque d'IPD à *S.aureus* et de mettre en œuvre précocement les mesures préventives et thérapeutiques adéquates.

La forte multirésistance de nos souches de *S.aureus* restreint considérablement le choix de l'antibiothérapie et augmente la pression de sélection sur les glycopeptides.

PVL et TSST-1 ne constituent pas des facteurs de virulence majeurs à la fois dans les IPD et les sites de portage.

**Mots clés :** infection du pied diabétique, *Staphylococcus aureus*, SARM, portage nasal et digestif