► *Staphylococcus aureus* est un pathogène important dans les infections humaines. Il a toujours posé de grands problèmes thérapeutiques car, dès les années 1970, des clones résistants aux antibiotiques, et notamment à la méticilline (SARM), se sont installés à l'hôpital. Le portage nasal ainsi que la colonisation des patients par *S. aureus* jouent un rôle prépondérant dans l'épidémiologie de ces infections. L'effet des antibiotiques sur la colonisation par le SARM a été évalué dans différents types d'études : études cas-témoins, études des séries temporelles et des séries temporelles interrompues, études rétrospectives mesurant la colonisation par SARM en la comparant à la consommation d'antibiotiques... Les principales familles d'antibiotiques sont ou ont été concernées ; les β -lactamines (amoxicilline/acide clavulanique, céfazoline, cefsulodine, céphalosporines de 3^e génération, ceftazidime, carboxy- et uréido-pénicillines), les macrolides, les fluoroquinolones. Actuellement, un certain nombre d'études se focalisent sur les fluoroquinolones les plus récentes afin d'évaluer leur implication. Ainsi, une augmentation des facteurs d'adhésion par des concentrations sous-inhibitrices de ciprofloxacine a été montrée *in vitro* mais la majorité des études ne montre pas de différence entre norfloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine. La colonisation par le SARM est un phénomène complexe regroupant plusieurs paramètres : le plus important semble être le clone de staphylocoque et son pouvoir épidémique. Certains clones de SARM n'ont pas besoin d'antibiotiques pour coloniser et devenir les clones prédominants dans nos hôpitaux en exerçant par eux-mêmes une pression de colonisation. L'antibiotique est seulement un des paramètres mais il peut avoir une action spécifique. L'analyse des facteurs influençant l'acquisition individuelle ou collective de SARM a montré que les fluoroquinolones ont un effet spécifique

La colonisation par SARM

Un effet secondaire de l'utilisation des antibiotiques

Henri B. Drugeon

Laboratoire de bactériologie,
Hôpital G. et R. Laennec, CHU
de Nantes, BP 1005, 44035
Nantes Cedex 01, France.
henri.drugeon@chu-nantes.fr

sur les seuls patients exposés individuellement alors que les pénicillines ont un effet sur l'ensemble des patients de l'unité médicale (exposés et non exposés). Cette spécificité est d'une grande importance au nom du principe de précaution, car, s'il est possible d'accepter un risque individuel de colonisation pour des patients exposés aux fluoroquinolones en connaissant les autres facteurs de risque de colonisation du patient, il paraît difficile d'accepter un risque collectif (pour des patients exposés et non exposés aux antibiotiques) avec l'usage de β -lactamines dans une unité d'hospitalisation, voire dans un hôpital ; c'est alors un problème de santé publique. Les recommandations sur le bon usage des antibiotiques, qui privilégient aujourd'hui le quantitatif en insistant sur la diminution de la prescription, devront, dans l'avenir, insister sur le qualitatif dans le choix d'antibiotiques en intégrant bien entendu l'activité antibiotique, mais également les dommages collatéraux comme les risques collectifs de colonisation par des clones résistants. ◀

Le portage nasal de *Staphylococcus aureus*

La partie antérieure de la narine est le site principal de la colonisation par *Staphylococcus aureus* en dehors d'une effraction cutanée, tissulaire ou muqueuse [1]. Chez un porteur sain, lorsque le portage nasal est supprimé par des topiques locaux, la bactérie disparaît des autres parties du corps [2].

Trois catégories d'individus peuvent être distinguées.

1. Des individus (20 % de la population) qui ne sont jamais porteurs de *Staphylococcus aureus* : ce sont les non porteurs.
2. Des personnes (20 % de la population) qui seront porteurs pratiquement toute leur vie avec une souche prépondérante de *Staphylococcus aureus* : ce sont les porteurs permanents.
3. Enfin, les 60 % restants de la population seront porteurs par intermittence de souches qui varient à chaque épisode. Ils peuvent même être colonisés par plusieurs souches différentes en même temps : ce sont les porteurs intermittents.

Les enfants sont plus souvent porteurs permanents, mais peuvent changer de statut entre 10 et 20 ans.

Le portage permanent en dehors d'une antibiothérapie pourrait avoir un effet protecteur vis-à-vis de l'acquisition de nouvelles souches.

Ces données suggèrent que l'acquisition et la transmission de souches de *Staphylococcus aureus* résistant aux antibiotiques à l'hôpital concerneront en priorité les porteurs intermittents et permanents traités par des antibiotiques [1].

Le portage nasal est augmenté chez certains patients, diabétiques insulinodépendants, hémodialysés, patients avec dialyse péritonéale, toxicomanes, patients présentant des maladies cutanées, patients infectés par le VIH. Les patients subissant de nombreuses effractions cutanées ainsi que ceux ayant une immunité diminuée sont susceptibles de devenir porteurs de *Staphylococcus aureus*.

Physiologie de la colonisation par *Staphylococcus aureus*

La première phase de la dynamique de la colonisation est l'adhésion bactérienne. Pour adhérer la bactérie doit établir des interactions avec la surface des cellules humaines ; il faut donc que des composants de la surface du *Staphylococcus aureus* interagissent avec des structures de la membrane des cellules eucaryotes.

Les adhésines de *Staphylococcus aureus* font partie de la famille des MSCRAMM (*microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules*) : entre autres, on distingue la protéine A, la protéine de liaison au collagène, les protéines de liaison à la fibronectine A et B, les *clumping factors* A et B. C'est ce dernier qui est responsable du portage nasal chez les porteurs permanents et intermittents [3].

La colonisation des muqueuses normales par *Staphylococcus aureus* est difficile voire impossible car les récepteurs cellulaires (intégrines, glycolipide asialo-GM1, héparane sulfate) sont situés sur les parties latérale et basale des cellules des épithéliums stratifiés et ne sont pas accessibles aux adhésines de *Staphylococcus aureus* [4]. Il faudra une effraction (blessure, brûlure, acte chirurgical) pour que l'épithélium, pendant sa phase de ré-épithélialisation et grâce à la migration

cellulaire, exprime ces récepteurs, ce qui permet alors l'adhésion puis la colonisation qui sont un préalable à l'infection.

Relation entre portage nasal, colonisation et infection

Le portage nasal est un facteur de risque pour le développement des infections à *Staphylococcus aureus*. Ceci a été démontré en hémodialyse et en dialyse péritonéale, en réanimation, en chirurgie notamment cardiaque et ostéo-articulaire, chez les brûlés, les cirrhotiques, et chez les patients porteurs du VIH [5-8].

Influence de l'antibiothérapie sur le portage de *Staphylococcus aureus*

Dès 1964, Noble montre que l'augmentation de l'utilisation de la pénicilline à l'hôpital favorise le portage nasal des souches résistantes à la pénicilline chez les patients hospitalisés ainsi que leur transmission à d'autres patients [9], et Ehrenkranz que l'administration de tétracycline à des patients porteurs de souches résistantes à la tétracycline favorise la dispersion de ces souches dans l'environnement et contribue au développement des épidémies [10].

L'effet des antibiotiques sur la colonisation par le SARM a été très étudié. Différents types d'études ont été utilisés : études cas-témoins, études utilisant la méthode des séries temporelles ou des séries temporelles interrompues, et, enfin, études rétrospectives mesurant la colonisation par SARM en la comparant à la consommation d'antibiotiques.

Études cas-témoins (Tableau 1)

En 1978, Peacock montrait que les patients infectés par le SARM avaient reçu plus fréquemment des céphalosporines [11].

Dans une étude cas-témoins réalisée en 1998 pour déterminer les facteurs de risque de la colonisation par SARM, Jernigan *et al.* [12] montrent que l'administration d'antibiotiques lors de leur admission est plus souvent retrouvée chez les patients colonisés [OR = 5,38 (1,3-22,5), $p = 0,005$] ; toutefois ce paramètre n'est plus significatif lors de l'évaluation des facteurs de risque indépendants.

En 1994-1995, Crowcroft relie l'incidence du SARM, dans des hôpitaux belges, à l'utilisation de ceftazidime, de cefsulodine, de l'association coamoxiclav et des quinolones [13].

Dans une autre étude, Harbarth *et al.* montrent que la prescription récente de ciprofloxacine ou de norfloxa-

cine est un facteur indépendant de risque de portage prolongé de SARM [14]. Pour Dziekan *et al.*, un traitement par fluoroquinolones est un facteur indépendant d'acquisition du SARM [15]. Cela est également confirmé par Graffunder *et al.* [16] qui comparent des patients infectés par le SARM et ceux infectés par des souches de *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline (SASM). Graffunder trouve que les patients infectés par le SARM reçoivent beaucoup plus d'antibiotiques en particulier des β -lactamines, de la lévofloxacine et des macrolides. L'usage de la lévofloxacine est un facteur de risque indépendant associé aux infections à SARM.

Weber, en comparant le portage et/ou l'isolement de SASM et de SARM, montre dans une analyse univariée que les principales familles d'antibiotiques sont liées à l'isolement des SARM [17]. Il confirme, par une analyse multivariée, que l'usage des deux fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine) utilisées au *Beth Israel Deaconess Medical Center* (Boston, États-Unis) est un facteur de risque pour l'isolement de SARM mais pas de SASM.

Études utilisant la méthode des séries temporelles (Tableau II)

Quelques études utilisent cette méthode ; les plus anciennes sont des études rétrospectives, les plus récentes sont des études prospectives utilisant la méthode des séries temporelles interrompues¹ qui est vraisemblablement la plus puissante des méthodes « expérimentales » [18].

Schentag [19], dans une étude rétrospective, relie l'émergence des SARM en 1983 au *Millard Fillmore Hospital* à l'utilisation de cefazoline. Plus récemment, Monnet [20], reprenant les consommations d'antibiotiques à l'*Aberdeen Royal Infirmary* de juin 1997 à décembre 2000, étudie les relations entre la prévalence des SARM et l'utilisation des différents antibiotiques.

Il conclut que l'utilisation des antibiotiques a un effet sur l'augmentation des SARM. Trois classes d'antibiotiques ont une relation étroite avec l'augmentation du pourcentage de SARM : macrolides, céphalosporines de troisième génération et fluoroquinolones.

Quatre études utilisent la méthode des séries temporelles interrompues [21-24] :

- Charbonneau [21], en 2001, conduit une étude prospective contrôlée pendant laquelle l'utilisation des fluoroquinolones était pratiquement supprimée, réduite aux seules situations cliniques sans autre alternative thérapeutique. La consommation de fluoroquinolones est passée de 53,6 DDJ (dose définie journalière), en 2000 à 5,2 DDJ en 2001. Pendant ce temps, la consommation des autres antibiotiques a augmenté. L'étude montre une diminution de l'isolement des SARM dont le pourcentage passe de 36 % des *S. aureus* avant 2001 à 32,3 % pendant la période de restriction. Dans les trois hôpitaux témoins n'ayant pas eu de périodes restrictives pour l'usage des fluoroquinolones, le pourcentage de SARM passe de 36,2 à 36,8 pendant les mêmes périodes.

En contrepartie, cette équipe [21] observe une augmentation des entérobactéries ayant des résistances de type BLSE (β -lactamases à spectre étendu) qu'elle attribue à l'accroissement de la consommation des céphalosporines de 3^e génération.

- Madaras-Kelly [22] réalise une étude similaire et trouve aussi que les infections à SARM diminuent avec la diminution de consommation de la lévofloxacine et de l'azithromycine. Dans le même temps, l'utilisation des C-3-G et de pipéracilline-tazobactam augmente, entraînant un accroissement des infections à bactéries gram négatif.

- Bosso [23], dans ce même type d'étude, mais rétrospective, observe l'influence du type de fluoroquinolones. Au *South Carolina Medical Center* de 1995 à 2004, la ciprofloxacine a été utilisée pendant toute cette période, alors que la lévofloxacine a été introduite en 1999 et a été remplacée par la gatifloxacine² en 2001. Cette substitution est associée à une diminution

de l'isolement des SARM.

- Dans une étude récente, Fowler [24] limite la prescription d'antibiotiques à large spectre : association co-amoxiclav (amoxicilline + acide clavulanique), céphalosporines, et favorise celle des antibiotiques à spectre étroit : pénicilline, amoxicilline et triméthoprim. Il observe ainsi une diminution de l'incidence de *Clostridium difficile*, mais aucun effet sur l'isolement des SARM, ce qui pourrait

Année	Auteur	Réf.	Localisation	Antibiotiques significatifs
1978	Peacock	[11]	Royaume-Uni	Céphalosporines
1994-1995	Crowcroft	[13]	Belgique	Ceftazidime Cefsulodine Amoxicilline/Acide clavulanique Quinolones
1995-1997	Harbath	[14]	Suisse	Ciprofloxacine Norfloxacine
1996	Dziekan	[15]	Allemagne	Fluoroquinolones
1998	Jernigan	[12]	États-Unis	0
1997-1999	Graffunder	[16]	États-Unis	Lévofloxacine
1999-2001	Weber	[17]	États-Unis	Lévofloxacine Ciprofloxacine

Tableau I. Rôle des antibiotiques sur la colonisation par les SARM : études cas-témoins.

¹ Il s'agit de séries chronologiques ou temporelles au cours desquelles on cherche à évaluer l'impact d'un événement extérieur sur les valeurs des séries temporelles : A, B, C, D « événement » E, F, G, H. Un séminaire sur le sujet a été réalisé à Sherbrooke (Canada) sur le sujet (<http://www.usherbrooke.ca/psc/seminaires/horaire.html>).

² Retirée du marché en Europe et aux États-Unis, n'a pas été commercialisée en France.

conduire à penser que l'association co-amoxiclav, comme les céphalosporines, n'ont pas d'influence sur la colonisation par les SARM.

Études rétrospectives mesurant la colonisation par SARM en la comparant à la consommation globale d'antibiotiques (Tableau III)

En 1998, Monnet [25] compare la consommation d'antibiotiques dans 8 hôpitaux américains et montre une corrélation entre le pourcentage de SARM et l'utilisation de carboxy- et d'uréido-pénicillines.

Parmi les études récentes, nous avons retenu l'étude de MacDougall [26] qui compare la consommation des fluoroquinolones avec le pourcentage de SARM dans 24 hôpitaux américains. En 2003, le pourcentage de SARM n'est pas significativement différent selon le type de fluoroquinolones utilisées (ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine). Il n'y a pas de relation entre l'évolution de la consommation des fluoroquinolones et l'évolution du pourcentage de SARM.

Deux publications de Muller [27, 28] rapportent la relation entre la pression antibiotique et l'acquisition de SARM. Les études se déroulent en France, à Besançon en 2000-2001. Dans la première publication [27], les différentes unités cliniques sont classées en trois groupes : consommateur faible, consommateur moyen et fort consommateur. Dans l'analyse multivariée, les unités « moyen et fort consommateurs » sont comparées aux unités « faible consommateur ». Le portage de SARM est plus élevé chez les « moyen et fort consommateurs ». Les OR (*odds ratio*) varient de 1,8 à 6,6. Les plus hauts risques sont observés avec les pénicillines et dans le groupe « forts consommateurs » de fluoroquinolones. Dans la deuxième publication [28], Muller analyse, avec un modèle à niveaux multiples, les facteurs influençant l'acquisition individuelle ou collective de SARM. Les fluoroquinolones ont un effet spécifique sur les seuls patients exposés individuellement, alors que les pénicillines ont un effet sur l'ensemble des patients de l'unité (exposés et non exposés).

Robert [29] en comparant, parmi les SARM, la diffusion des clones sensibles et résistants à la gentamicine montre que la diffusion du clone sensible n'a pas besoin de la pression antibiotique alors que

celle du clone résistant à la gentamicine est favorisée par l'exposition aux β -lactamines.

Discussion

L'ensemble de ces études montre que la colonisation par le SARM est souvent influencée par l'administration d'antibiotiques. Les principales familles d'antibiotiques (Tableau I) semblent concernées - ou ont été concernées - par ce phénomène ; les β -lactamines (association co-amoxiclav, céfazoline, cefsulodine, céphalosporine de 3^e génération, ceftazidime, carboxy- et uréido-pénicilline), les macrolides, les fluoroquinolones. Seuls les aminoglycosides sont peu impliqués dans ce phénomène vraisemblablement parce qu'ils ne sont pas très actifs *in vivo* sur *S. aureus*. Dès 1970, Acar [30] montrait l'échec de l'association céphalosporine-gentamicine sur des SARM pourtant sensibles à la gentamicine.

Actuellement, un certain nombre d'études se focalisent sur les fluoroquinolones les plus récentes, pour prouver leur implication. Des études *in vitro* ont démontré une augmentation de la production des facteurs d'adhésion comme les protéines de liaison à la fibronectine (FnBP) par des concentrations sous-inhibitrices de ciprofloxacine chez des souches résistantes aux fluoroquinolones [31, 32]. L'usage des fluoroquinolones, très actives sur les souches sensibles, pourrait éliminer les souches de portage chez les porteurs permanents, détruisant l'effet de barrière et permettant la colonisation par un SARM résistant [1]. La question est de savoir si toutes les fluoroquinolones ont la même activité ; la majorité des études ne montre pas de différence entre norfloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine, bien que

la lévofloxacine soit le plus souvent citée, car la plus fréquemment utilisée. Seule, l'étude de Bosso [23] semble attribuer à la gatifloxacine³ un moindre effet colonisateur. Cet effet pourrait être relié à l'activité plus grande de la gatifloxacine³ sur *S. aureus*.

La colonisation par le SARM est un phénomène complexe regroupant plusieurs paramètres :

Le plus important semble être le clone de staphylocoques et son pouvoir épidémique. On assiste à des pandémies clonales et/ou à des résurgences de clones pratiquement disparus. Comme le montre Robert, certains clones de SARM [29]

Année	Auteur	Réf.	Localisation	Antibiotiques significatifs
1975-1997	Schentag	[19]	États-Unis	Céfazoline
1996-2000	Monnet	[20]	Écosse	Macrolides Céphalosporines 3G Fluoroquinolones
2001	Charbonneau	[21]	France	fluoroquinolones
2001-2004	Madaras-Kelly	[22]	États-Unis	Lévofloxacine Azithromycine
1995-1999	Bosso	[23]	États-Unis	Lévofloxacine
1999-2001	Fowler	[24]	États-Unis	0

Tableau II. Rôle des antibiotiques sur la colonisation par les SARM : études séries temporelles.
Céphalosporines 3G : céphalosporines de 3^e génération.

³ Retirée du marché en Europe et aux États-Unis, n'a pas été commercialisée en France.

n'ont même pas besoin d'antibiotiques pour coloniser et devenir le clone prédominant dans nos hôpitaux en exerçant par eux-mêmes une pression de colonisation. D'autres clones sont moins épidémiques : ils possèdent vraisemblablement un arsenal de facteurs d'adhésion moins efficace. La synthèse de PLP2a de manière constitutive se traduit par un peptidoglycane modifié et des sites d'attachement des facteurs d'adhésion diminués. La résistance constitutive se traduit par un coût biologique et ces souches ont besoin alors de l'aide du second paramètre : l'antibiotique. Ce coût biologique peut être limité par l'apparition d'une résistance inductible : en l'absence d'antibiotique, la souche se comporte comme une souche sensible. L'antibiotique peut également favoriser la production des facteurs d'adhésion en agissant sur les systèmes régulateurs du staphylocoque : cela semble être le cas pour la ciprofloxacine et vraisemblablement pour l'ensemble des fluoroquinolones [31-32]. L'antibiotique peut éliminer les staphylocoques de la flore de barrière (*Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*) empêchant l'interférence bactérienne et permettant la colonisation par un clone résistant aux antibiotiques utilisés.

Il est tout à fait logique d'observer, au cours des 40 dernières années, l'influence de familles différentes d'antibiotiques car correspondant à des usages d'antibiotiques différents et à l'apparition de nouveaux mécanismes de résistance.

Un autre paramètre est le nombre de sites pouvant être potentiellement colonisés et donc le type de patients présents dans l'unité médicale : patients ayant un statut immunologique diminué, patients présentant des brèches cutanées ou muqueuses découvrant les intégrines des kératinocytes qui sont les sites de liaison cellulaires du complexe FnBP- Fn. Cela est bien retrouvé dans l'analyse des facteurs de risques de la colonisation par SARM [33] : l'antibiotique est seulement l'un des paramètres du phénomène complexe de la colonisation par les SARM dans nos hôpitaux.

Toutefois, la connaissance des effets collatéraux dans le choix de l'antibiotique est devenue prépondérante dans notre société qui développe à l'extrême le principe de précaution. L'étude de Muller [28] me semble d'une grande importance pour l'avenir et devra être répétée et confirmée. Car, s'il est possible d'accepter un risque individuel de colonisation pour des patients exposés aux fluoroquinolones en connaissant les autres facteurs de risque du patient, il paraît difficile d'accepter un risque collectif

(pour des patients exposés et non exposés aux antibiotiques) avec l'usage de β -lactamines dans une unité d'hospitalisation, voire dans un hôpital ; c'est alors un problème de santé publique. Ces résultats rejoignent ceux de Robert [29] qui montrent que la prescription de ce type d'antibiotique est liée à un clone particulier.

Les recommandations sur le bon usage des antibiotiques, qui privilégient aujourd'hui l'aspect quantitatif en insistant sur la diminution de la prescription, devront, dans l'avenir, insister sur l'aspect qualitatif du choix d'antibiotiques en intégrant bien entendu l'activité antibiotique, mais également les dommages collatéraux comme les risques collectifs de colonisation par des clones résistants. ♦

SUMMARY

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization: a collateral damage of antimicrobial use

Staphylococcus aureus is a major pathogen in human infections leading to important therapeutic issues. Since the 1970s, antibiotic resistant clones, particularly to methicilline (MRSA) have settled down in hospitals. The nasal carriage as well as the colonization by *S. aureus* play a preponderant role in the epidemiology of these infections. The use of antibiotics may favour *S. aureus* carriage and colonization. Since 1964, it has been demonstrated that penicillin and tetracycline promoted the spread of *S. aureus* in the patients' environment and participated in the development of outbreaks. The effect of antibiotics on MRSA colonization has been evaluated by different types of studies such as case-control studies, time series studies, retrospective studies measuring the MRSA colonization by comparing it to antibiotics consumption. The main antibiotic families have been or are concerned : beta-lactams (co-amoxyclov, cefazolin, cefsulodine, 3rd generation cephalosporins, ceftazidime, carboxy- and ureido-penicillins), macrolides, fluoroquinolones. Currently, a certain number of studies

Année	Auteur	Réf.	Localisation	Nombre d'hôpitaux	Antibiotiques significatifs
1998	Monnet	[25]	États-Unis	8	Carboxy-pénicillines Uréido-pénicillines
2003	MacDougall	[26]	États-Unis	24	Ciprofloxacine Lévofloxacine Moxifloxacine
2000-2001	Muller	[27]	France	1	Pénicillines Fluoroquinolones
1996	Robert	[29]	France	1	β -lactamines 0

Tableau III. Rôle des antibiotiques sur la colonisation par les SARM : études rétrospectives comparant la consommation d'antibiotiques.

are focusing on the most recent fluoroquinolones to assess their implication. Therefore, an increase in adhesion factors by sub-inhibitory concentrations of ciprofloxacin have been demonstrated *in vitro*; however, the majority of studies did not show any difference between norfloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin. MRSA colonization is a complex phenomenon gathering several parameters: the most important seems to be the staphylococcal clone and its outbreak potency. Some MRSA clones do not need antibiotics for colonizing and becoming the predominant clone in our hospitals by exercising itself a colonization pressure. The antibiotic is only one of the parameters but may have a specific action. The analysis of the factors influencing the individual or collective acquisition of MRSA has shown that fluoroquinolones have a specific effect only on the exposed patients whereas penicillins have an effect on all the patients within the medical ward (exposed and non-exposed). This may be of great importance when foreseeing the precaution principle because, if it is possible to accept an individual colonization risk for patients exposed to fluoroquinolones knowing the other colonization risk factors, it seems difficult to accept a collective risk (for patients exposed and non-exposed to antibiotics) with use of beta-lactams in an hospitalisation unit, or even in the hospital; this raises a public health issue. The guidelines for use of antibiotics that focus today on the quantitative aspects by insisting on the decrease of prescriptions should in the future also take into account the qualitative *i.e.* the antibiotic choice based on antibiotic *in vitro* activity, collateral damages and collective colonization risk by resistant clones. ♦

RÉFÉRENCES

- Kluytmans JA, Mouton RW, Ijzerman EP, et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* as a major risk factor for wound infections after cardiac surgery. *J Infect Dis* 1995; 171: 216-9.
- Parras F, Guerrero MC, Bouza E, et al. Comparative study of mupirocin and oral co-trimoxazole plus topical fusidic acid in eradication of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 175-9.
- Walsh EJ, O'Brien LM, Liang X, et al. Clumping factor B, a fibrinogen-binding MSCRAMM (microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules) adhesin of *Staphylococcus aureus*, also binds to the tail region of type I cytokeratin 10. *J Biol Chem* 2004; 279: 50691-9.
- Peacock SJ, de Silva I, Lowy FD. What determines nasal carriage of *Staphylococcus aureus*? *Trends Microbiol* 2001; 9: 605-10.
- Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Kallel H, et al. Colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in ICU patients: morbidity, mortality, and glycopeptide use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 687-92.
- Roghmann MC, Siddiqui A, Plaisance K, Standiford H. MRSA colonization and the risk of MRSA bacteraemia in hospitalized patients with chronic ulcers. *J Hosp Infect* 2001; 47: 98-103.
- Yu VL, Goetz A, Wagener M, Smith PB, Rihs JD, Hanchett J, Zuravleff JJ. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on hemodialysis. Efficacy of antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 1986; 315: 91-6.
- Kooistra-Smid M, van Dijk S, Beerthuizen G, et al. Molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* colonization in a burn center. *Burns* 2004; 30: 27-33.
- Noble WC, Williams RE, Jevons MP, Shooter RA. Some aspects of nasal carriage of staphylococci. *J Clin Pathol* 1964; 17: 79-83.
- Ehrenkranz NJ. Person-to-person transmission of *Staphylococcus aureus*. Quantitative characterization of nasal carriers spreading infection. *N Engl J Med* 1964; 271: 225-30.
- Peacock JE Jr, Marsik FJ, Wenzel RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: introduction and spread within a hospital. *Ann Intern Med* 1980; 93: 526-32.
- Jernigan JA, Pullen AL, Flowers L, et al. Prevalence of and risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at the time of hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 409-14.
- Crowcroft NS, Ronveaux O, Monnet DL, Mertens R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in Belgian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 31-6.
- Harbarth S, Liassine N, Dharan S, et al. Risk factors for persistent carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1380-5.
- Dziekan G, Hahn A, Thune K, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a teaching hospital: investigation of nosocomial transmission using a matched case-control study. *J Hosp Infect* 2000; 46: 263-70.
- Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 999-1005.
- Weber SG, Gold HS, Hooper DC, et al. Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1415-22.
- Lopez-Lozano JM, Monnet DL, Yague A, et al. Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14: 21-31.
- Schentag JJ, Hyatt JM, Carr JR, et al. Genesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), how treatment of MRSA infections has selected for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, and the importance of antibiotic management and infection control. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1204-14.
- Monnet DL, MacKenzie FM, Lopez-Lozano JM, et al. Antimicrobial drug use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Aberdeen, 1996-2000. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1432-41.
- Charbonneau P, Parienti JJ, Thibon P, et al. French Fluoroquinolone Free (3F) Study Group. Fluoroquinolone use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 778-84.
- Madaras-Kelly KJ, Remington RE, Lewis PG, Stevens DL. Evaluation of an intervention designed to decrease the rate of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection by encouraging decreased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 155-69.
- Bosso JA, Mauldin PD. Using interrupted time series analysis to assess associations of fluoroquinolone formulary changes with susceptibility of gram-negative pathogens and isolation rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2106-12.
- Fowler S, Webber A, Cooper BS, et al. Successful use of feedback to improve antibiotic prescribing and reduce *Clostridium difficile* infection: a controlled interrupted time series. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 990-5.
- Monnet DL, Archibald LK, Phillips L, et al. Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: complexities of analysis and modeling. Intensive care antimicrobial resistance epidemiology project and National nosocomial infections surveillance system hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 388-94.
- MacDougall C, Harpe SE, Powell JP, et al. *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and fluoroquinolone use. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1197-204.
- Muller AA, Mauny F, Bertin M, et al. Relationship between spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in a French university hospital. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 971-8.
- Muller A, Mauny F, Talon D, et al. Effect of individual- and group-level antibiotic exposure on MRSA isolation: a multilevel analysis. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 878-81.
- Robert J, Bismuth R, Lemaître N, Jarlier V. Gentamicin-susceptible or gentamicin-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a case-case study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 879-83.
- Acar JF, Courvalin P, Chabbert YA. Methicillin-resistant staphylococemia: bacteriological failure of treatment with cephalosporins. *Antimicrobial Agents Chemother (Bethesda)* 1970; 10: 280-5.
- Li D, Renzoni A, Estoppey T, et al. Induction of fibronectin adhesins in quinolone-resistant *Staphylococcus aureus* by subinhibitory levels of ciprofloxacin or by sigma B transcription factor activity is mediated by two separate pathways. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 916-24.
- Bisognano C, Vaudaux PE, Lew DP, et al. Increased expression of fibronectin-binding proteins by fluoroquinolone-resistant *Staphylococcus aureus* exposed to subinhibitory levels of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 906-13.
- Coello R, Glynn JR, Gaspar C, et al. Risk factors for developing clinical infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) amongst hospital patients initially only colonized with MRSA. *J Hosp Infect* 1997; 37: 39-46.

TIRÉS À PART
H.B. Drugeon