

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE AKLI MOHAND OULHADJ – BOUIRA  
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET DES SCIENCES DE LA TERRE  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Réf : ...../UAMOB/F.SNV.ST/DEP.BIO/20

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES**  
**EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME MASTER**

**Domaine : SNV    Filière : Sciences biologiques**  
**Spécialité : Microbiologie Appliquée**

**Présenté par :**

*AIT SAI Dihya & YALAOUI Hayat*

*Thème*

*Epidémiologie et prévalence des infections nosocomiales à  
Staphylococcus aureus au niveau des Hôpitaux Algériens*

**Soutenu le : 30 / 09 / 2020**

**Devant le jury composé de :**

<i>Nom et Prénom</i>	<i>Grade</i>		
<i>M. KADRI Nabil</i>	<i>MCA.</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Président</i>
<i>M. ADRAR Nabil</i>	<i>MAA.</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Examinateur</i>
<i>Mme. MEDBOUA Chafiaa</i>	<i>MCB.</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Promotrice</i>

***Année Universitaire : 2019/2020***

# **Remerciements**

*On exprime d'abord nos profonds remerciements à Dieu tout puissant qui nous a donné le courage et la volonté d'achever ce travail.*

*Nous tenons à remercier notre promotrice M<sup>me</sup> MEDBOUA Chafiaa: Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

*Nos remerciements s'adressent également aux membres du jury qui ont accepté d'évaluer notre travail:*

*A: M. KADRI Nabil pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider le jury.*

*A: M. ADRAR Nabil d'avoir accepté d'examiner ce travail,*

*Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à tous les professeurs du département biologie qui nous ont enseigné et qui par leurs compétences nous ont soutenu dans la poursuite de nos études.*

*Enfin, on remercie tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.*

# **Dédicaces**

*Tout d'abord, je remercie Dieu qui m'a donné la patience et la force et qui m'a guidé sur le droit chemin pour avoir terminé ce travail.*

*Je dédie ce travail:*

*À Mon père qui m'es le plus cher, qui m'a soutenu tout au long de mon parcours d'études et universitaire, que Dieu le garde et le protège.*

*A la lumière de mes yeux, la flamme de mon cœur, à celle qui m'a éclairée mon chemin et qui m'a encouragé et soutenue tout au long de ma vie. Ma vie et mon bonheur :Maman que j'adore. Je dédie ce travail à toi, pour tout ce que tu as fait pour moi, pour ta tendresse et ton amour, toutes les belles et sincères expressions n'expriment pas ma reconnaissance et ma gratitude envers toi.*

*A Ma grand-mère qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, puisse Dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé et de bonheur dans les deux vies.*

*A Mes deux frères les plus précieux dans ma vie.*

*A Mon cher binôme et amie Hayat pour tous les moments de joie et surtout de peine qu'on a partagé ensemble.*

*Et enfin je le dédie fortement à notre promotrice M<sup>me</sup> Medboua pour ses conseils et son soutient et surtout pour son aide .Grand merci!*

**DIHYA**

# **Dédicaces**

*Je dédie ce modeste travail réalisé grâce à l'aide de Dieu Tout Puissant*

*À la plus belle créature que Dieu a créée sur terre, cette source de tendresse, de patience et de générosité, l'exemple du dévouement qui n'a jamais cessé de m'encourager et de prier pour moi, je t'aime Maman.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi Papa. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être, ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.*

*A mes frères et mes sœurs qui ont toujours été présents à mes côtés pour les bons conseils, votre soutien m'a été un grand secours au long de ma vie, veuillez trouver dans ce modeste travail ma reconnaissance pour tous vos efforts.*

*A ma chère tante, mon grand-père et mes amis, merci pour vos conseils, aides et encouragements.*

**HAYAT**

# **Avant-propos**

*Les infections acquises à l'hôpital constituent un véritable problème de santé publique. Ces infections sont la résultante d'un certains nombres de facteurs tel-que les pratiques de soins, la flore liée au patient...etc. Parmi les micro-organismes les plus incriminés dans ces infections, Staphylococcus aureus occupe une place privilégiée. Ses différentes caractéristiques et sa résistance aux antibiotiques font de cette bactérie un exemple d'adaptation, de dissémination et occupe une grande importance dans la pathologie humaine.*

*Dans ce contexte , l'objectif de notre travail a été axé sur l'étude des infections nosocomiales causées par Staphylococcus aureus chez les enfants au niveau de service de pédiatrie dans les CHU algériens, qui consiste à l'isolement et l'identification des souches de S. aureus issue de prélèvements nasaux et mettre en évidence les facteurs de risque incriminés dans ces infections, ainsi que l'étude du profil de résistance de ces souches vis-à-vis des différentes familles d'antibiotique.*

*Malheureusement, vue la situation actuelle, la pandémie de COVID-19 a arrêté toute possibilité de recherche de travail dans tout le pays, c'est la raison qui nous a forcée à abandonner l'avancement de la partie pratique de notre mémoire de fin de cycle et a fait en sorte que ce travail soit une synthèse théorique d'une partie primordiale des avancées réalisées dans des recherches précédentes.*

**Liste des abréviations**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Introduction ..... 1**

**Chapitre I : *Staphylococcus aureus* et résistance aux antibiotiques**

1. Historique.....	3
2. Taxonomie.....	3
3. Caractères bactériologiques de <i>Staphylococcus aureus</i> .....	3
a. Caractères morphologiques .....	3
b. Caractères culturaux .....	5
c. Caractères biochimiques.....	5
4. Habitat.....	6
5. Mode de transmission.....	7
6. Facteurs de virulence .....	7
6.1. Le biofilm chez <i>Staphylococcus aureus</i> .....	10
6.1.1. Nature de la matrice extracellulaire.....	10
6.1.2. Régulation génétique .....	10
7. Résistance aux antibiotiques.....	12
7.1. Définition de l'antibiotique.....	12
7.2. Mode d'action des antibiotiques .....	12
7.3. La résistance bactérienne .....	13
7.3.1. Types de résistance.....	13
7.3.1.1. La résistance naturelle .....	13
7.3.1.2. La résistance acquise .....	13
7.3.2. Mécanismes génétiques de la résistance acquise .....	13
7.3.3. Les mécanismes de résistances.....	14
7.3.3.1. L'inactivation enzymatique de l'ATB.....	15

7.3.3.2. Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique.....	16
7.3.3.3. Pompes à efflux .....	16
7.4. Résistance de <i>S. aureus</i> aux ATB .....	16
7.4.1. Résistance aux Aminoglycosides ou Aminosides.....	17
7.4.2. Résistance aux $\beta$ -lactamines .....	17
7.4.2.1. Résistance aux $\beta$ -lactamines par production de $\beta$ -lactamases.....	18
7.4.3. Résistance à la méthicilline .....	18
7.4.4. Résistance aux Fluoroquinolones.....	18
7.4.5. Résistance aux glycopeptides.....	19
7.4.6. Résistance aux Macrolides, Lincosamides et Streptogramines (MLS).....	19
7.4.7. Résistances aux autres familles d'ATB.....	20
<b>Chapitre II: Epidémiologie des infections nosocomiales à <i>Staphylococcus aureus</i></b>	
1. Critères épidémiologiques .....	24
2. Prévalences et incidences des infections nosocomiales .....	24
3. Les infections à <i>S. aureus</i> .....	25
4. Acquisition de l'infection .....	26
4. 1. Les infections communautaires.....	26
4.2. Les infections nosocomiales.....	26
4.2.1. Définition des infections nosocomiales.....	26
4.2.2. Epidémiologie.....	27
4.2.3. Les différents types d'infections nosocomiales.....	27
4.2.4. Mode de transmission.....	29
5. Facteurs de risque des infections à <i>S. aureus</i> .....	30
6. Facteurs de risque d'acquisition des SARM.....	31
7. Le traitement.....	31
8. Rapport du réseau algérien de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques .....	33

8.1. Répartition des souches selon la nature de prélèvement .....	35
8.2. Comparaison des résultats de profil de résistance de <i>S. aureus</i> en Algérie 2018, 2017 et 2015 .....	36
8.3. Epidémiologie de <i>Staphylococcus aureus</i> Métilcillino-résistants en Algérie 2010 et 2011 .....	38
9. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales due à <i>S. aureus</i> en établissements de santé en France .....	41
10. Epidémiologie des IN à <i>S. aureus</i> au Cameroun .....	42
11. Epidémiologie des IN dues à <i>S. aureus</i> au Liban .....	44
11.1. Profil de résistance aux ATB au Liban .....	45
12. Comparaison .....	45
<b>Conclusion .....</b>	<b>48</b>
<b>Références bibliographiques</b>	
<b>Résumé</b>	



**AARN** : Réseau Algérien de la surveillance de la résistance aux antibiotiques.

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**AMK** : Amikacine

**ARN<sub>m</sub>** : Acide ribonucléique messager.

**ARN<sub>t</sub>** : Acide ribonucléique de transport.

**ARN<sub>r</sub>23S** : Acide ribonucléique ribosomique sous-unité 23S.

**ATB** : Antibiotique

**Bla<sub>Z</sub>** : gène de résistance aux Béta-lactamine.

**BMR** : Bactérie multirésistante.

**cidA** : Holin-like protein A.

**C°** : Degré Celsius

**CASFM** : Comité de l'Antibiogramme, Société Française de Microbiologie.

**CHL** : Chloramphénicol.

**CHU** : Centre hospitalo-universitaire.

**CIP** : Ciprofloxacine

**CLI** : Clindamycine .

**CMI** : Concentration minimale inhibitrice.

**ECBU** : Examen Cytobactériologique des urines.

**EPH** : Etablissement Public et Hospitalier.

**ERY** : Erythromycine.

**EHSCPMC** : Etablissement Hospitalier Spécialisé Centre Pierre et Marie Curie.

**F<sub>n</sub>BPA** : Fibrinogen Binding Protein.

**FOS** : Fosfomycine.

**FOX** : Cifoxitine.

**FUS** : Acide fusidique.

**GC** : Coefficient de charge .

**GEN** : Gentamycine.

**GTPase** : Enzyme catalyseur de la guanosine triphosphate .

**HMRU** : Hôpital Militaire Régional Universitaire.

**HMU** : Hôpital Militaire Universitaire Spécialisé.

**HCA** : Hôpital Central de l'Armée.

**IN** : Infection nosocomiale.

**IPA** : Institut Pasteur d'Algérie.

**KAN** : Kanamycine.

**LCR** : Liquide Céphalo-rachidien.

**LVX** : Lévofoxacine.

**MecA** : gène de résistance à la méticilline.

**NaCl** : Chlorure de Sodium.

**ND** : Non déterminé.

**OFX** : Ofloxacine.

**OXA** : Oxacilline.

**pH** : potentiel Hydrogène.

**PEN** : Pénicilline.

**PRI** : Pristinamycine.

**QDF** : Quinupristine-Dalfopristine.

**R+I** : Résistant + Intermédiaire.

**RIF** : Rifamycine.

**SXT** : Triméthoprime+Sulfaméthoxazole.

**S. aureus** : *Staphylococcus aureus*.

**S. albus** : *Staphylococcus albus*.

**S. epidermidis** : *Staphylococcus epidermidis*.

**TCY** : Tétracycline.

**TEC** : Teicoplanine.

**USI** : unité de soin intensif.

**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine.

**µm** : micromètre.

<b>Figure 1:</b> Aspect de <i>S. aureus</i> suite à une coloration de Gram. (HENNEKINNE, 2009).....	4
<b>Figure 2:</b> Photographie prise au microscope électronique montrant la forme de coques des cellules de <i>S. aureus</i> . (DADDI OUBEKKA, 2012). .....	4
<b>Figure 3:</b> Facteurs de virulence de <i>S. aureus</i> (FOSTER et GEOGHEGAN, 2015). .....	8
<b>Figure 4:</b> Les trois mécanismes de transfert génétiques (CARATTOLI, 2001).....	14
<b>Figure 5:</b> Principaux mécanismes bactériens de résistance aux antibiotiques (LEMSANNI, 2016).....	15
<b>Figure 6:</b> Historique d'apparition des résistances aux antibiotiques chez <i>S. aureus</i> . (CORNE, 2004 ; HARDY <i>et al</i> , 2004).....	17
<b>Figure 7:</b> Situation géographiques des laboratoires médicaux membres du réseau AARN en 2018. (RAHAL <i>et al</i> , 2019).....	34

<b>Tableau I:</b> Facteurs de virulence exprimés par <i>S. aureus</i> pour éviter le système immunitaire (ALLARD, 2013).....	9
<b>Tableau II:</b> Répartition des souches de <i>S. aureus</i> dans les différents prélèvements chez les patients hospitalisés dans différentes régions en Algérie (année 2018). (RAHAL <i>et al</i> , 2019).....	35
<b>Tableau III:</b> Nombre et pourcentage de <i>S. aureus</i> résistants (R+I) aux antibiotiques (année 2018,2017, 2015). (RAHAL <i>et al</i> , 2017; RAHAL <i>et al</i> , 2018; RAHAL <i>et al</i> ,2019).....	36
<b>Tableau IV:</b> Nombre et pourcentage des BMR, <i>S. aureus</i> Méricillino-résistants isolés par laboratoire et par secteur de soins chez les patients hospitalisés 2010 et 2011. (Algérie). (RAHAL <i>et al</i> , 2011 ;RAHAL <i>et al</i> ,2012).....	39
<b>Tableau V:</b> Distribution des sites infectieux pour <i>S. aureus</i> en 2017 (France). (DANIAU <i>et al</i> , 2019).....	41
<b>Tableau VI:</b> Pourcentage de <i>S. aureus</i> retrouvé selon les différents types d'infection au Cameroun (NJALL <i>et al</i> , 2013).....	42
<b>Tableau VII:</b> Profil de sensibilité de <i>S. aureus</i> testé sur 18 disques d'ATB au Cameroun. (NJALL <i>et al</i> , 2013). .....	43
<b>Tableau VIII:</b> Pourcentage de <i>S. aureus</i> retrouvé selon les différents types d'infections au Liban. (AL-HAJJE <i>et al</i> , 2011). .....	44

# Introduction

### Introduction

Les staphylocoques, bactéries commensales de la peau, ensemble avec les streptocoques et les pneumocoques font partie d'un groupe d'agents pathogènes à Gram positif opportunistes et envahissants, connus sous le nom de cocci pyogènes, responsables d'une variété d'infections humaines (**LOWY, 1998**). *Staphylococcus aureus*, l'espèce la plus virulente du genre *Staphylococcus*, a émergé comme l'un des agents pathogènes humains les plus importants, et a été au cours des dernières décennies, une des principales causes des infections hospitalières connues par des infections nosocomiales (**ALIOUA, 2015**).

Le terme « nosocomial » vient du grec « nosos », maladie et « komein » soigner, qui forment le mot nosokomein, hôpital. Les infections nosocomiales sont dues à des agents pathogènes acquis par les patients lors de leur passage dans un hôpital ou un autre centre de soins de santé. Ces infections n'affectent pas seulement les patients, mais également les infirmières, les médecins, les gardes-malades, les visiteurs, les commerçants, les livreurs, les gardiens et quiconque a des contacts avec l'hôpital. La plupart des infections nosocomiales donnent des signes cliniques manifestes lorsque les patients sont encore hospitalisés. Le Centre de contrôle et de prévention des maladies (CDC) estime que 10% environ des patients hospitalisés (jusqu'à 4 millions) acquièrent une infection nosocomiale. Ces infections représentent donc une proportion significative de toutes les maladies infectieuses humaines (**PRESCOTT et al, 2013**).

La place des antibiotiques pour traiter ces infections est exemplaire historiquement, car c'est précisément chez *Staphylococcus aureus* que les premiers cas de résistance aux anti-infectieux ont été rapportés (**ROBERT, 2013**). Cette situation semble se compliquer par l'émergence et la progression du phénomène de résistance aux antibiotiques qui place les cliniciens dans une impasse, face à des germes réfractaires à tous types de traitement limitant à la fois les schémas thérapeutiques aggravant le pronostic des malades et prolongeant leur durée de séjour. Ces résistances aux antibiotiques apparaissent plus ou moins rapidement selon la plasticité génétique de la bactérie et la nature chimique de ces molécules. Cette adaptation a touché également l'aptitude de résister à plusieurs molécules d'antibiotiques telles que la Méthicilline, et qui s'étend à la résistance envers la majorité des  $\beta$ -lactamines pour atteindre la vancomycine considérée jusqu'à présent comme l'une des dernières lignes de défense. (**ZAHAR, 2007**).

Dans les pays en voie de développement, la prévalence des infections nosocomiales est plus élevée, puisqu'elle peut atteindre jusqu'à 15% des patients hospitalisés qui sont concernés (**ZEROUAL, 2012**), cela engendré par deux facteurs principaux qui sont la pression de sélection exercée par l'utilisation importante de l'antibiothérapie et la diffusion épidémique de souches résistantes ce qui induit un problème majeur de santé publique (**SOUSSY, 2007**).

L'Algérie, comme tous les pays du monde doit faire face à ce problème de santé public majeur, surtout depuis que la présence de clone communautaire de *S. aureus* résistant à la Méthicilline a été montrée de façon endémique en milieu hospitalier dans l'étude de Ramdani en 2006 (**RAMDANI et al, 2006**).

Notre étude est une synthèse bibliographique qui est subdivisée en deux chapitres :

- Le premier chapitre consiste à donner des notions générales sur les *staphylococcus aureus*, les antibiotiques et le phénomène de résistance de cette bactérie aux antibiotiques.
- Le deuxième chapitre visait à déterminer l'épidémiologie et la prévalence de différents types d'infections nosocomiales due à *S.aureus* et une étude comparative entre les données et les résultats de surveillance de la résistance aux antibiotiques en Algérie et la France, Cameroun et Liban de l'espèce de *S.aureus*.

# **Chapitre I**

*Staphylococcus aureus* et résistance aux  
antibiotiques



## **1. Historique**

*Staphylococcus aureus* fut découverte dans les années 1870 lors de l'étude microscopique d'échantillons de pus (LAYS, 2012). Ces bactéries de forme sphérique furent initialement nommées « *micrococci* », du grec *kokkos* pour grain. En 1880, Alexander Ogston, chirurgien écossais disciple de Lister, fut le premier à identifier formellement les *micrococci* comme la cause des abcès suppurés. La poursuite de ses travaux aboutit, en 1882, à la description des staphylocoques (du grec « staphyle » pour grappe de raisin), par opposition aux streptocoques (coques en chaîne) précédemment décrits par Billroth en 1874. En 1884, Anton J. Rosenbach, chirurgien allemand, isola deux souches différentes de staphylocoques qu'il baptisa en fonction de la couleur des colonies obtenues : *S. aureus* (dorées) et *S. albus* (blanches). (DICKO, 2013 ; OLIVEIRA *et al*, 2018).

Initialement, les staphylocoques furent classés au sein du genre *Micrococcus*. Dans les années 1900, les premières classifications bactériennes officielles distinguèrent les « genres *Staphylococcus* et *Micrococcus* tout en les regroupant au sein de la famille des *Micrococcaceae* (TOUAITIA, 2016). Plus récemment, les données de phylogénie moléculaire associées à des analyses chimiques de ces deux genres ont conduit à la création de la famille des *Staphylococcaceae* à laquelle appartient *S. aureus* (ACCARIAS, 2014).

## **2. Taxonomie**

Selon la 8ème édition du *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* (1994), les staphylocoques sont classés parmi les bactéries à Gram positif pauvres en GC.

**Domaine (règne):** Bacteria

**Division (phylum XIII):** Firmicutes

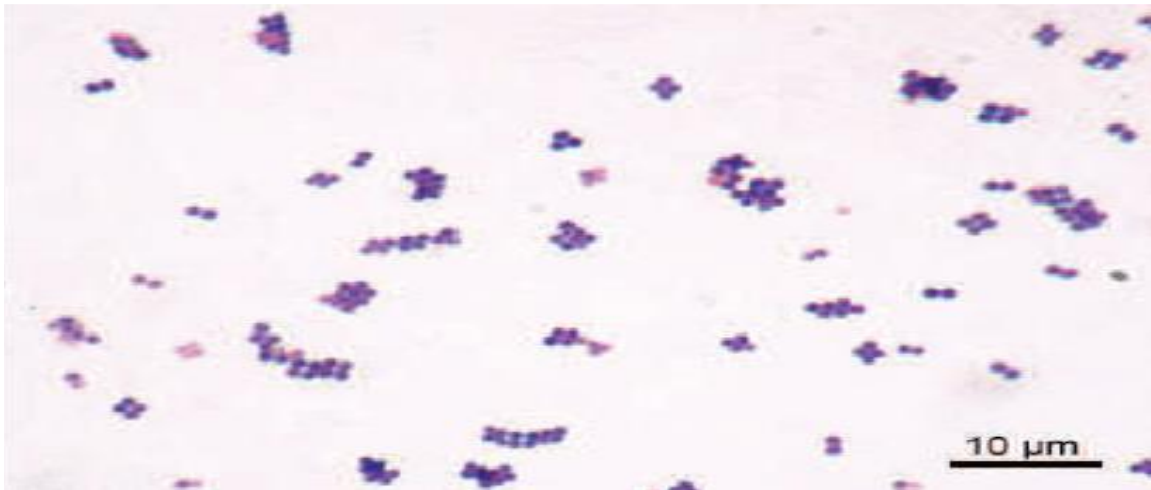
**Classe :** Bacilli

**Ordre :** Bacillales

**Famille :** Staphylococcaceae

**Genre :** *Staphylococcus*

**Espèce :** *Staphylococcus aureus* (DELARRAS, 2007).

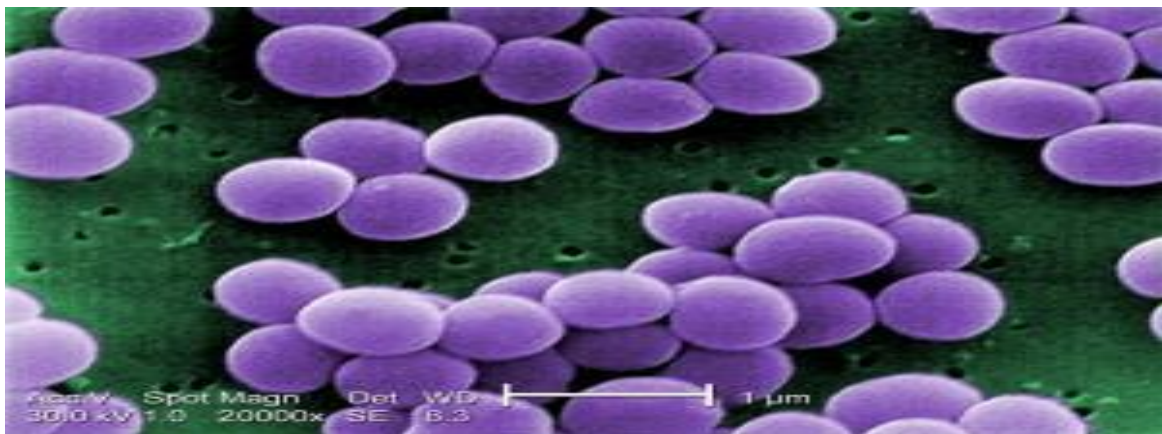


**Figure 1:** Aspect de *S. aureus* suite à une coloration de Gram. (HENNEKINNE, 2009).

### **3. Caractères bactériologiques de *Staphylococcus aureus***

#### **a. Caractères morphologiques**

Les staphylocoques sont des coques Gram positif, anaérobies facultatifs, non mobiles, de 0,5 à 1,5 µm de diamètre, observables seuls, en paires et en tétrades, et se divisant de façon caractéristique sous plus d'un plan pour former des amas irréguliers. (LARPENT, 2010 ; PRESCOTT *et al*, 2013).



**Figure 2:** Photographie prise au microscope électronique montrant la forme de coques des cellules de *S. aureus*. (DADDI OUBEKKA, 2012).

### **b. Caractères culturels**

Les staphylocoques sont peu exigeants sur le plan nutritif, aéro- anaérobies facultatifs c'est-à-dire qu'ils sont capables de se développer à la surface de la peau, en aérobiose et aussi dans les tissus mal oxygénés (**PRESCOTT *et al*, 2013**). Ils croissent bien sur les milieux usuels simples, de même que sur la plupart des milieux qui favorisent la croissance des bactéries à Gram positif. La température optimale de croissance est de 37°C et le pH optimal est de 7.5, mais de grandes variations sont tolérées respectivement de 10 à 45 °C et de 5,6 à 8,1. (**DELARRAS, 2007**).

En bouillon, la culture est rapide, en quelques heures un trouble homogène puis un dépôt est observé, il n'y a pas de production de pigment en milieu liquide. Après culture de 24 heures sur gélose au sang, les colonies qu'ils produisent sont de plus grand diamètre que celles produites sur gélose nutritive. Ainsi, une pigmentation peut être observée et la couleur varie selon l'espèce. Certaines souches sont pigmentées en jaune doré (d'où le nom *aureus*). (**ANGANDZA, 2012**).

Le milieu de Chapman est particulièrement utilisé, il ne laisse croître au bout de 24 à 48 heures que les staphylocoques, germes halophiles qui tolèrent des concentrations élevées de NaCl jusqu'à 7,5% (qui inhibe pour cette raison, la plupart des autres germes). Ce milieu sélectif est rendu différentiel par l'addition de Mannitol à 1% et d'un indicateur d'acidité, le rouge de phénol. Ce dernier permet à la fois d'isoler les staphylocoques fermentant le Mannitol à partir d'un prélèvement contenant un mélange de germes et nous oriente vers *S. aureus* ou une autre espèce de *Staphylococcus* fermentant le Mannitol. (**ANGANDZA, 2012 ; GHERNAOUT-BENCHOUK, 2013**).

### **c. Caractères biochimiques**

La recherche des activités biochimiques des staphylocoques est précieuse :

- Pour identifier le genre *Staphylococcus* ;
- Pour distinguer un Staphylocoque pathogène d'un non pathogène.
- Pour préciser l'origine humaine ou animale d'un Staphylocoque.

Toutes les souches du genre *Staphylococcus* produisent une catalase, permettant ainsi de les distinguer des souches du genre *Streptococcus* qui n'en produisent pas (**WALANA *et al*, 2020**).

## ***Chapitre I : Staphylococcus aureus et résistance aux antibiotiques***

---

*S. aureus* possède également un équipement enzymatique lui permettant de métaboliser de nombreux et divers substrats glucidiques, protéiques et lipidiques. Le métabolisme glucidique est particulièrement intéressant. La plupart des sucres sont fermentés ; (glucose, saccharose, lévulose, lactose et mannitol), le glucose est utilisé en anaérobiose et aérobie ainsi que le mannitol. L'utilisation du mannitol est une indication importante parce que ce polyalcool est fermenté par *S. aureus* et *S. epidermidis* (NAILI et MEZIANI, 2019). La recherche de la fermentation du mannitol s'effectue généralement sur le milieu Chapman. Les staphylocoques pathogènes vont fermenter le mannitol en 24h à 48h (acidifient le milieu qui vire au jaune). Cependant certaines souches, pourtant pathogènes demeurent inactives sur le mannitol. La fermentation du mannitol n'a pas de valeur absolue et doit être complétée par d'autres tests. (WALANA *et al*, 2020).

Ce qui caractérise mieux l'espèce *S. aureus*, c'est la production d'une staphylocoagulase (VARSHNEY *et al*, 1993 ; CHMAGH et ABD AL-ABBAS, 2019). Cependant, certaines souches de *S. aureus* peuvent ne pas produire de coagulase libre en raison d'une mutation. Ainsi, une DNase thermostable permet de déterminer si le germe isolé est un *S. aureus* (CHAALAL, 2019).

Les souches de *Staphylococcus aureus* d'origine humaine possèdent une hémolysine "alpha" que l'on peut mettre en évidence sur gélose au sang de lapin ou au sang de mouton. Tandis que les *Staphylococcus aureus* pathogènes d'origine animale possèdent une hémolysine "bêta" active uniquement sur les globules rouges de mouton. Cependant certaines souches de *S. aureus* présentent les deux (02) types d'hémolysine. (NAILI et MEZIANI, 2019).

### **4. Habitat**

Les Staphylocoques sont des germes ubiquitaires, ils sont largement disséminés dans l'environnement, et se trouvent fréquemment dans l'air, l'eau et le sol (CHAALAL, 2019). Généralement, ces bactéries sont commensales de la peau et des muqueuses de l'Homme et des animaux. (PARLET *et al*, 2019).

Environ 50% des sujets sains sont des porteurs asymptomatiques de *S. aureus* au niveau de l'oropharynx, du périnée, des aisselles, et au niveau des fosses nasales, ces dernières constituent son réservoir principal (BALASUBRAMANIAN *et al*, 2017).

### **5. Mode de transmission**

En raison de sa localisation, c'est principalement le mode de transmission manuportée qui est à l'origine des infections (**CHABENAT, 2017**). Cette transmission peut être due soit à un portage direct par l'individu lui-même, soit par une contamination transitoire par un autre réservoir (**PRICE et al, 2016**).

Bien que *S. aureus* soit capable de survivre plusieurs mois dans l'environnement en état de dormance, la contamination par une source environnementale reste relativement rare, sauf en milieu hospitalier où elle est prévalente (**BIREMBAUX, 2017**).

Une autre voie de contamination est l'ingestion d'aliments colonisés par des souches de *S. aureus* libérant des entérotoxines, responsables d'intoxinations alimentaires (**BIREMBAUX, 2017**).

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

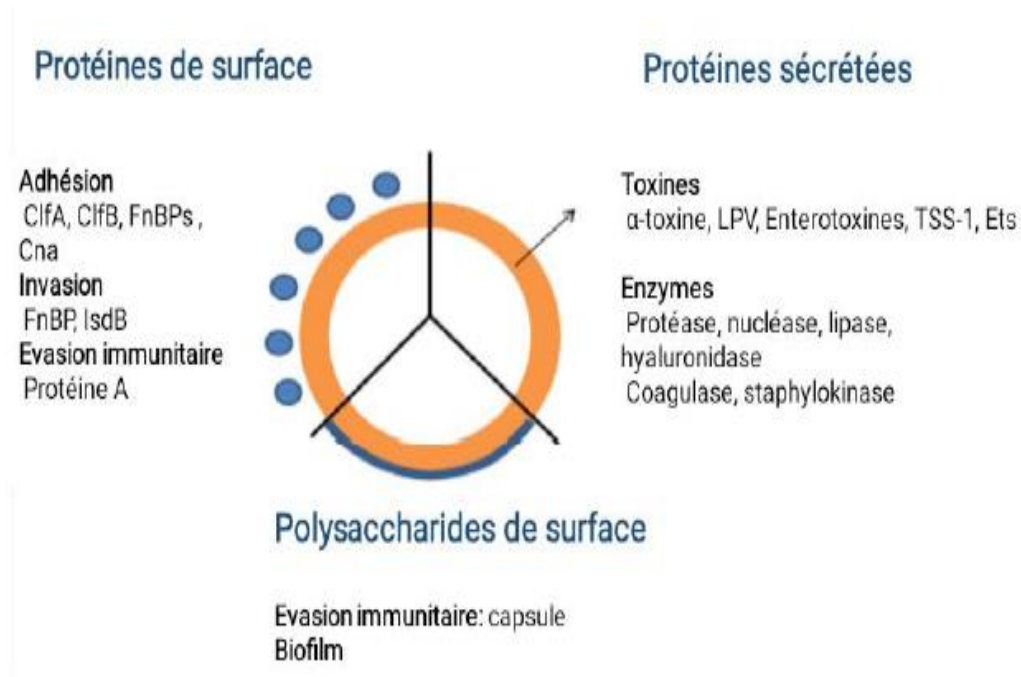
*S. aureus* est doté d'une impression arsenal de facteurs de virulence, dont des facteurs structuraux et sécrétés, jouant des rôles dans la pathogenèse de l'infection, pour la plupart des maladies provoquées par cet organisme, la pathogenèse est multifactorielle (**HODILLE, 2018**).

*S. aureus* possède un grand nombre de protéines de surface appelées adhésines, qui ont la capacité de se fixer sur les molécules de l'hôte. La grande majorité de ces adhésines appartiennent à la famille des MSCRAMM (Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecule) (**VALOUR et al, 2013**) forment un ensemble de protéines qui, comme son nom l'indique, sont caractérisées par leur capacité de se lier à des éléments de la matrice extracellulaire. Ces protéines lient des molécules telles que le collagène, fibronectine et initient les infections endovasculaires, osseuses et articulaires et aident dans la formation de biofilm (**GORDON et LOWY, 2008**). Ainsi que les protéines de liaison au fibrinogène et la protéine A qui possèdent également une activité super antigénique (**NUYTTENS et al, 2011**).

*S. aureus* possède également de nombreuses enzymes impliquées dans sa virulence : il s'agit d'hémolysine, de nucléases, de protéases permettant une pénétration des tissus et une adhésion sélective, mais aussi des lipases, des hyaluronidases et des collagénases (**BRIELLE, 2016**).

## ***Chapitre I : Staphylococcus aureus et résistance aux antibiotiques***

Certaines souches produisant également une ou plusieurs exotoxines telles que la leucocidine de Penton-Valentine (PVL) (VALOUR *et al*, 2013 ; CHAOUCH *et al*, 2014), des toxines exfoliatives (EFT) des entérotoxines ou encore la toxine-1 du syndrome du choc toxique (TSS1) (Figure 3). (NHAN *et al*, 2012).



**Figure 3:** Facteurs de virulence de *S. aureus* (FOSTER et GEOGHEGAN, 2015).

## ***Chapitre I : Staphylococcus aureus et résistance aux antibiotiques***

**Tableau I:** Facteurs de virulence exprimés par *S. aureus* pour éviter le système immunitaire (ALLARD, 2013).

<b>Facteur de virulence</b>	<b>Abréviation</b>	<b>Fonction</b>
Protéine A	Spa	Anti-phagocytaire- lie la région Fc des anticorps
Clumping factor A	ClfA	Lie le fibrinogène – évite la phagocytose
Polysaccharides capsulaires sérotypes 5 et 8	Cps	Synthèse de capsule diminue accès de la bactérie au neutrophile
Protéine inhibitrice de chimiotactisme	CHIPS	Inhibe le recrutement des neutrophiles au site d'infection (avec Map)
Staphylokinase	Sak	Inactivation du complément-diminution de la phagocytose par les neutrophiles
MHC Classe I protéine analogue/protéine d'adhérence extra-cellulaire	Map/Eap	Inhibe le recrutement des neutrophiles au site d'infection (avec CHIPS)
Protéine d'adhésion extracellulaire du fibrinogène	Efb	Inactivation du complément-diminution de la phagocytose par les neutrophiles
Auréolysine	Aur	Résistance au peptide cationique
Panton-Valentine leukocidine	PVL	Lyse les leukocytes
Leukocidine E-D	LukED	Lyse les leukocytes
γ-haemolysine	Hlg	Lyse les leukocytes
Entérotoxine A, B, C, D, G, H	Sea,Seb,Sec,Sed, Seg, Seh	Superantigène
Toxine-1 du syndrome du choc toxique	TSST-1	Superantigène



## **6.1. Le biofilm chez *Staphylococcus aureus***

### **6.1.1. Nature de la matrice extracellulaire**

Il a été montré qu'un polysaccharide extracellulaire « poly- $\beta$ (1,6)-*N*-acétyl-D-glucosamine» (PNAG) également nommé PIA (for Polysaccharide Interacellular Adhesin) était l'un des constituants majeurs de la matrice d'EPS des biofilms de *S. aureus*. Ce PIA est synthétisé par des enzymes codées par l'opéron *ica* *ADBC* retrouvé dans la plupart des souches de *S. aureus* cliniques. Cependant, des études récentes ont mis en évidence que ce polymère PIA n'était pas indispensable à la formation de biofilm pour toute souche de *S. aureus*. Ceci a été démontré aussi bien pour des souches cliniques ne produisant pas naturellement de PIA que pour des mutants de la synthèse du PIA (mutation du locus *ica*). Ces biofilms de *S. aureus* « *ica* indépendant » ne sont pas sensibles à l'action d'enzymes d'hydrolyse spécifiques du PNAG telle que la Dispersine B, mais sont déstructurés par l'action de protéases, mettant ainsi en évidence que la matrice EPS de ces biofilms est de nature essentiellement protéique. Certaines protéines extracellulaires, présentes à la surface des enveloppes bactériennes ou excrétées dans la matrice EPS et pouvant être impliquées dans la formation des biofilms ont été identifiées, telles que la protéine A (Spa), FnBPA, FnBPB et SasG. D'autres travaux ont montré que la formation des biofilms de *S. aureus* mettait en jeu de l'ADN extracellulaire. Cet ADN extracellulaire provient de la lyse cellulaire, elle-même contrôlée chez *S. aureus* par l'opéron *cidABC*. En effet, une mutation au niveau du gène *cidA* réduit significativement la formation des biofilms de *S. aureus*. (DADDI OUBEKKA, 2012).

### **6.1.2. Régulation génétique**

L'expression des gènes codants pour les déterminants moléculaires impliqués dans la formation des biofilms de *S. aureus* et leur virulence est gouvernée par des réseaux de régulations complexes qui répondent aux facteurs environnementaux extérieurs (force ionique, pH, nutriments, oxygène, etc.) ainsi qu'à des signaux de communication intercellulaires (quorum sensing). Chez *S. aureus*, ces voies de signalisation sont principalement gouvernées par deux régulateurs transcriptionnels, *sarA* (for *Staphylococcal accessory regulator*) et *agr* (for *accessory gene regulateur*), activés chacun à des stades de croissance différents des biofilms.

- *sarA* est activé à un stade précoce de la formation des biofilms pour exprimer les gènes codants pour des protéines de surface chez *S. aureus* impliquées dans l'étape d'adhésion cellulaire et



## ***Chapitre I : Staphylococcus aureus et résistance aux antibiotiques***

---

d'agrégation intercellulaire. *SarA* contrôle l'expression d'environ 120 gènes, y compris le système *agr*. On notera que des mutations au niveau du régulateur *sarA*, réduisent significativement la formation des biofilms de *S. aureus* illustrant le rôle majeur de ce régulateur.

- *agr* est un régulateur transcriptionnel essentiel du Quorum sensing (QS) de *S. aureus*, c'est-à-dire du système de réponse collective des bactéries à partir d'un seuil critique de densité cellulaire. Ainsi *agr* ne sera activé qu'à un stade avancé de la formation du biofilm. Les médiateurs chimiques du QS sont des molécules « signal » dénommées phéromones ou auto-inducteurs. Chez *S. aureus* ces molécules sont des petits peptides diffusibles dénommés AIP (autoinducing peptide) produisent du gène *agrD* du locus *agr*. L'ensemble du locus *agr* composé outre d'*agrD*, des gènes *agrA*, *agrC*, *agrB*, et *hld* codent pour deux transcrits l'ARNII et l'ARNIII initiés par deux promoteurs distincts P2 et P3. C'est l'ARNII qui codera pour la production de la phéromone AIP dont le système de maturation et de transport est assuré par la protéine *AgrB*, et également pour les protéines du système à deux composantes *AgrA* et *AgrC* qui sont impliquées dans la transduction du signal. Le transcrit ARN III réprime l'expression des gènes impliqués dans l'adhésion et active ceux responsables de la virulence. Le système *agr* intervient également dans le processus de dispersion des biofilms en activant l'expression de petits peptides tensio-actifs (phenol-soluble modulins ou PSM) responsables de la dislocation du biofilm. **(DADDI OUBEKKA, 2012).**

En complément de *sarA* et *agr*, le facteur transcriptionnel sigma B (*SigB*) régule l'expression des gènes dans des conditions environnementales de stress (privation de nutriments, choc osmotique,...). Ce facteur *SigB* active en particulier la transcription du régulateur *sarA* et réprime l'expression du locus *agr*. D'autres régulateurs transcriptionnels peuvent participer aux réseaux de régulations génétiques dans les biofilms de *S. aureus* tels que : *IcaR* et *TcaR* qui contrôlent négativement la transcription de l'opéron *ica*,

- Le système à deux composantes *arlRS* (*autolysin related locus*) qui régulent négativement la formation des biofilms de *S. aureus* et qui peuvent interagir avec *sarA* et *agr*.
- *Rbf* (regulator of biofilm formation) qui intervient dans la phase d'agrégation cellulaire et est affecté par la présence du glucose et du NaCl. **(DADDI OUBEKKA, 2012).**

## **7. Résistance aux antibiotiques**

### **7.1. Définition de l'antibiotique**

Un antibiotique est une substance antibactérienne naturelle ou synthétique d'origine microbienne ou synthétisée chimiquement, capable d'inhiber spécifiquement la croissance d'autres micro-organismes par un mécanisme particulier jouant sur les mécanismes vitaux du germe. L'étendue de l'activité antibactérienne d'un antibiotique définit son spectre. Plus un antibiotique détruit des types de bactéries différentes, plus son spectre est large, les antibiotiques sont caractérisés par : l'activité antibactérienne (spectre d'activité), la toxicité sélective (mode d'action) et la bonne absorption et diffusion dans l'organisme (MEHDI, 2008).

### **7.2. Mode d'action des antibiotiques**

Chaque classe d'antibiotique a un effet spécifique dirigé contre les micro-organismes : on parle d'un effet bactéricide ou bactériostatique (DELPLANQUE, 2018).

- **L'effet bactéricide**

Certains antibiotiques agissent sur la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne ce qui cause une déstabilisation de la bactérie et entraîne sa mort. Il s'agit de l'action bactéricide, autrement dit qui tue les bactéries (BATTRAUD, 2017).

- **L'effet bactériostatique**

Les antibiotiques agissent sur le système protéique de la bactérie : en se fixant sur la sous unité 50s du ribosome bactérien entraînant une inhibition de la synthèse protéique. La bactérie ne meurt pas mais ne peut plus se développer ni se multiplier, on parle de bactériostatique, l'antibiotique est donc capable d'inhiber la multiplication des bactéries sans les tuer (BATTRAUD, 2017).

### **7.3. La résistance bactérienne**

Une bactérie est dite "résistante" lorsqu'elle se développe en présence d'une concentration d'antibiotique, qui habituellement inhibe sa croissance (ZEROUAL, 2012). La résistance bactérienne est retenue lorsqu'un antibiotique perd sa capacité à inhiber efficacement la croissance bactérienne (HNICH, 2017).

L'Organisation Mondiale de Santé (OMS) définit une souche résistante aux antibiotiques comme « une souche qui supporte une concentration d'antibiotiques notamment plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des souches de la même espèce » ou « une souche qui supporte une concentration notablement plus élevée que la concentration qu'il est possible d'atteindre *in vivo* ». On distingue deux types de résistance bactérienne : naturelle et acquise. (ROBERT, 2013).

### **7.3.1. Types de résistance**

#### **7.3.1.1. La résistance naturelle**

La résistance intrinsèque (ou naturelle ou insensibilité) est un caractère qui touche toutes les bactéries de la même espèce ou du même genre bactérien. Elle est stable, transmise à la descendance (elle a pour support génétique le chromosome bactérien) mais elle n'est pas ou peu transmissible sur un mode horizontal (d'une bactérie à l'autre au sein d'une même espèce ou entre espèces différentes) (CA SFM, 2009).

#### **7.3.1.2. La résistance acquise**

Parallèlement à la résistance naturelle, il existe les résistances acquises qui ne concernent que quelques souches d'une espèce bactérienne (PIERROT, 2015). Ce terme est utilisé pour désigner le résultat d'un processus permettant à des bactéries d'une espèce originellement sensible de devenir résistante à un ou plusieurs antibiotiques (GANSMANDEL, 2011).

### **7.3.2. Mécanismes génétiques de la résistance acquise**

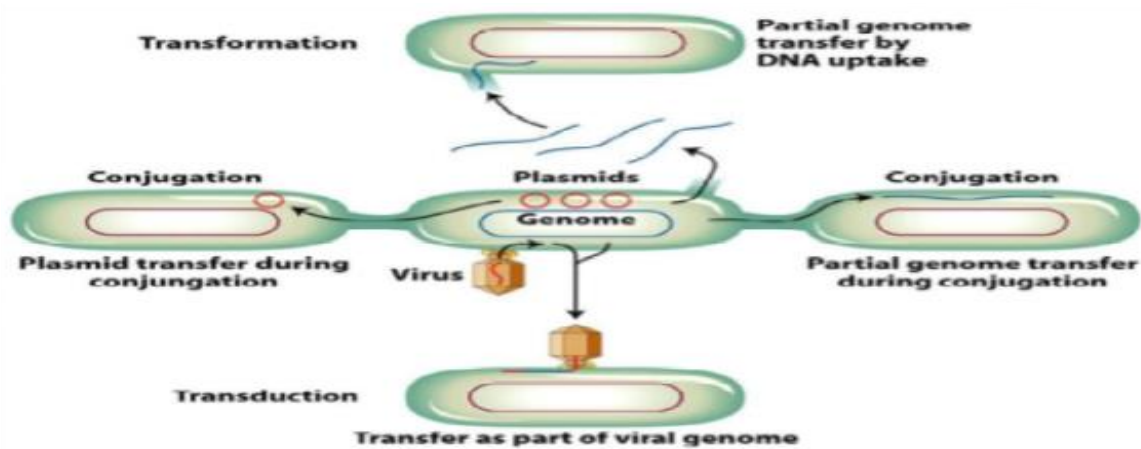
La résistance naturelle est un phénomène inné puisqu'elle est ancrée dans le génome bactérien. En revanche, la résistance acquise est due à une modification génétique qui peut être de 2 types (MANGIN, 2016) :

- **Résistance chromosomique**

La mutation chromosomique spontanée constitue un mécanisme de résistance aux antibiotiques chez environ 10 à 20 % des bactéries. Les gènes de résistance se situent alors dans le chromosome de la bactérie. Une mutation n'affecte qu'un caractère, et la résistance ne concerne généralement qu'un antibiotique ou qu'une famille d'antibiotiques ayant le même mécanisme d'action (MIRABAUD, 2003).

### • Résistance extra chromosomique

La résistance peut provenir de l'acquisition d'ADN étranger par le biais de plasmides, bactériophages ou transposons. On parle alors de transfert horizontal de gènes de résistance et les mécanismes utilisés sont la conjugaison, la transduction et la transformation (Figure 4). Les plasmides et transposons déterminent la résistance aux antibiotiques de nombreuses lactamases. En effet, une  $\beta$ -lactamase spécifique à une bactérie peut apparaître chez d'autres espèces par la suite, au vu du transfert relativement facile de matériel génétique entre les différentes bactéries (MIRABAUD, 2003).

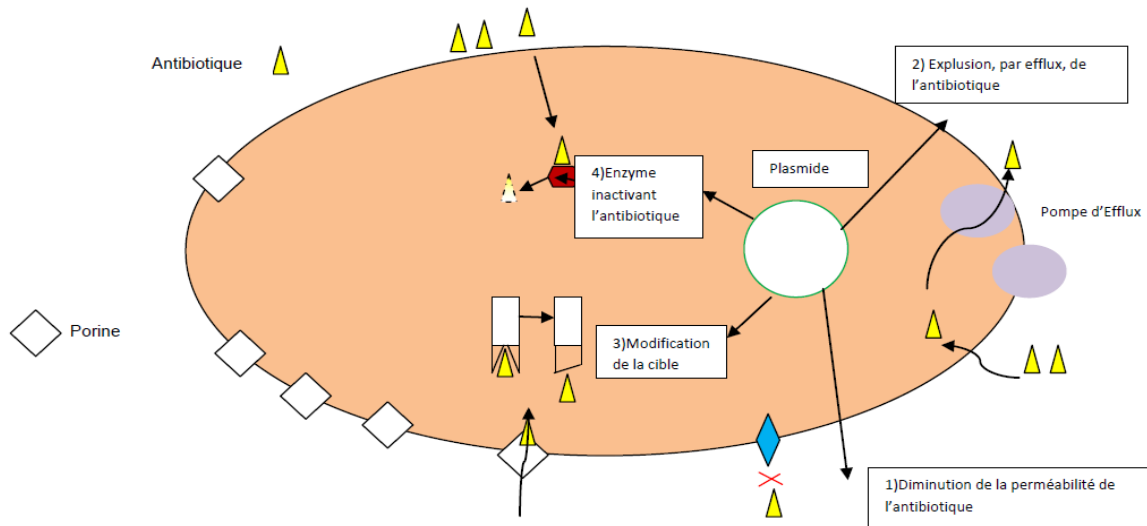


**Figure 4:** Les trois mécanismes de transfert génétiques (CARATTOLI, 2001).

### 7.3.3. Les mécanismes de résistances

Les mécanismes biochimiques de résistance peuvent être regroupés en quatre types (Figure5) (MORTAJI, 2019) :

- Diminution de la perméabilité par mutation, affectant la structure des porines ou diminuant leur synthèse,
- Par efflux actif,
- Modification de la cible de l'antibiotique,
- Production d'enzymes inactivant les antibiotiques (ex : bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) codées par des plasmides et entraînant une résistance aux pénicillines G, aux pénicillines M, aux carboxypénicillines, aux uréidopénicillines, aux céphalosporines, et l'aztréonam (LEMSANNI, 2016).



**Figure 5:** Principaux mécanismes bactériens de résistance aux antibiotiques (LEMSANNI, 2016).

### 7.3.3.1. L'inactivation enzymatique de l'ATB

L'inactivation enzymatique de l'antibiotique représente le principal mécanisme de résistance des bêta-lactames, des aminoglycosides et des phénicolés. On décrit également ce type de résistance pour le groupe MLS (macrolides, Lincosamides, Streptogramines), pour les tétracyclines, pour la Fosfomycine et plus récemment pour les fluoroquinolones, bien que cette inactivation ne représente pas le mécanisme de résistance qui prévaut pour ces molécules. L'enzyme en modifiant le noyau actif de l'antimicrobien sur sa cible et provoque une perte d'activité grâce à sa capacité de détruire des liens chimiques nécessaires à l'intégrité fonctionnelle du médicament. Ces enzymes sont généralement associées à des éléments génétiques mobiles (GUARDABASSI et COURVALIN, 2006).

### 7.3.3.2. Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique

La cible de l'antibiotique peut être structurellement modifiée ou remplacée, de telle sorte que le composé antibactérien ne puisse plus se lier et exercer son activité au niveau de la bactérie. La modification de la cible, mécanisme de résistance décrit pour presque tous les antibiotiques (GUARDABASSI et COURVALIN, 2006; ALEKSHUN *et al*, 2007). Une bactérie exposée à la pression de sélection d'un antibiotique peut subir des mutations de son génome. Ces dernières peuvent modifier la séquence protéique de la cible, et réduire l'efficacité de l'antibiotique (GIBREEL et SKÖLD, 1999). La modification est importante pour les

## Chapitre I : *Staphylococcus aureus* et résistance aux antibiotiques

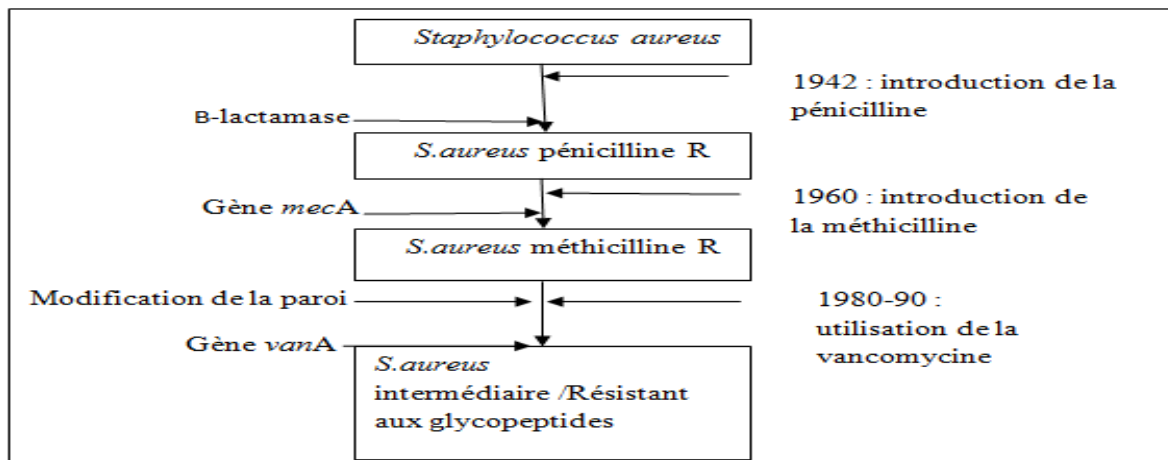
résistances aux pénicillines, glycopeptides et aux molécules du groupe MLS chez les bactéries Gram positives, Le remplacement de la cible de l'antibiotique est, quant à lui, un mécanisme décrit par exemple chez les bêta-lactames dont les *Staphylococcus aureus* résistants à la Méthicilline (SARM) (GUARDABASSI et COURVALIN, 2006; ALEKSHUN *et al*, 2007).

### 7.3.3.3. Pompes à efflux

La résistance provient de la réduction de concentration en antimicrobien dans le cytoplasme de la bactérie, ce qui prévient et limite l'accès de l'antibiotique à sa cible. (NICAIDO ,2009). Plusieurs fonctions physiologiques ont été décrites chez les procaryotes, comme la protection vis-à-vis de toxiques environnementaux et le maintien de l'homéostasie cellulaire, qui contribuent indirectement à la virulence bactérienne (VINCENOT ,2008).

### 7.4. Résistance de *S. aureus* aux ATB

*S. aureus* a montré une résistance à la majorité des antibiotiques depuis 1942 (Figure 6) (LOWY, 2003).



**Figure 6:** Historique d'apparition des résistances aux antibiotiques chez *S. aureus*. (CORNE, 2004 ; HARDY *et al*, 2004).

#### 7.4.1. Résistance aux Aminoglycosides ou Aminosides

Les aminoglycosides sont des antibiotiques qui agissent sur la traduction des acides ribonucléiques messagers (ARNm) et la synthèse des protéines. Après avoir pénétré de façon passive dans la bactérie, elles sont transportées vers les ribosomes et interfèrent ainsi avec la

## ***Chapitre I : Staphylococcus aureus et résistance aux antibiotiques***

---

sous-unité 30S des ribosomes qui joue un rôle dans la synthèse peptidique en lisant l'ARNm. (ASSERAY *et al*, 2002).

Mais le principal mécanisme de résistance repose sur la production d'enzymes inactivant les aminosides. Les principales enzymes sont l'ANT (6)-I (aminosides nucléotidyltransférase), ANT(9)-I, l'APH (3')-III (aminosides phosphotransférase), l'ANT(4')-(4') et l'AAC (6')-APH (2'') (aminosides acétyltransférase) et sont codés sur des gènes plasmidiques ou transposables. La majorité des SARM sont résistants à la gentamicine (80%), alors que moins de 5% des SASM (*Staphylococcus aureus* sensible à la Méthicilline) le sont. Si la souche est résistante à la Gentamicine, elle est résistante à l'ensemble des aminosides (TASSE, 2017).

### **7.4.2. Résistance aux $\beta$ -lactamines**

Les  $\beta$ -lactamines ont été les premiers antibiotiques découverts. Elles ont été isolées à partir d'un *Penicillium*. Les  $\beta$ -lactamines regroupent plusieurs familles d'antibiotiques car leurs structures moléculaires sont proches : les Pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes ainsi que les monobactames, ces derniers ne seront pas évoqués car ils ne sont pas actifs puisque *S. aureus* est naturellement résistant (ALIOUA, 2015). Les  $\beta$ -lactamines agissent sur la paroi bactérienne, plus précisément sur les protéines liant la pénicilline (PLP). Les PLP sont des protéines à activité enzymatique (essentiellement des transpeptidases) impliquées dans la synthèse de la paroi. Cette fixation covalente entre les PLP et les  $\beta$ -lactamines induit un blocage des réactions. Les  $\beta$ -lactamines se fixent de façon covalente sur les (PLP), Cette fixation bloque de manière irréversible la croissance bactérienne (TASSE, 2017). Les souches de *S. aureus* possèdent 4 PLP : PLP1, PLP2, PLP3 (essentielles à la survie) et PLP4 (accessoire) minoside nucléotidyltransférase (ANT) : nucléotidylation d'un groupement -OH (GUARDABASSI et COURVALIN, 2006).

#### **7.4.2.1. Résistance aux $\beta$ -lactamines par production de $\beta$ -lactamases**

Le premier mécanisme de résistance à un antibiotique décrit et identifié est la production de  $\beta$ -lactamases. En effet, en 1942, la découverte de la pénicillinase a induit le phénomène de résistance des bactéries contre les antibiotiques (LOWY, 2003). Le mécanisme de résistance à la Pénicilline est médié par le gène plasmidique *blaZ*, qui code pour la production d'une enzyme de  $\beta$ -lactamase ou pénicillinase qui hydrolyse le cycle  $\beta$ -lactame de la Pénicilline et la rend inactive (ROBERT, 2013).

### **7.4.3. Résistance à la méthicilline**

La résistance à la Méthicilline est déterminée par la présence d'un gène chromosomique [*mecA* est principalement sous la dépendance de deux gènes : les gènes *mec* (répresseur du gène *mecA*) et *mecR* (anti répresseur)] qui code pour la PLP2a) (ROBERT, 2013). Cette PLP additionnelle a moins d'affinité pour les bêta lactamines et en particulier pour la méthicilline. Ce mécanisme est présent chez les SARM (GHERNAOUT-BENCHOUK, 2013).

### **7.4.4. Résistance aux Fluoroquinolones**

Les fluoroquinolones inhibent la croissance bactérienne par arrêt de la réplication de l'ADN. Ces molécules ont une action ciblée sur les topo-isomérase (QUINCAMPOIX et MAINARDI, 2001), la résistance à ces antibiotiques est due à une modification de la cible soit la topoisomérase IV, soit les sous unités de la gyrase, impliquées dans la synthèse de l'ADN bactérien. Ainsi qu'à un système d'efflux grâce à une protéine transmembranaire codée par le gène *norA* chromosomique (DAUREL et LECLERQ, 2008).

### **7.4.5. Résistance aux glycopeptides**

Les deux antibiotiques présents dans la famille des glycopeptides sont la Vancomycine et la Teicoplanine. Ces deux molécules agissent sur le peptidoglycane des bactéries. En effet, elles se lient avec le dimère D-alanyl-D-alanine qui est en position terminale de la chaîne pentapeptidique du peptidoglycane. Cette fixation masque les sites d'action des transpeptidases et empêche la réaction de transglycolisation lors de la synthèse du peptidoglycane. La bactérie ne peut donc plus renouveler son peptidoglycane, se diviser et elle finit par mourir (ELHAMZAOUI *et al*, 2009).

La résistance des *S. aureus* est liée à une diminution de la pénétration des glycopeptides dans la bactérie. Le D- alanyl-D-alanine se retrouve en abondance dans la paroi du staphylocoque et est capable de piéger et d'immobiliser les molécules d'antibiotiques lors de la phase de pénétration. Cette résistance est due à une anomalie de la biosynthèse du peptidoglycane et est connue chez les souches glycopeptide-intermediate *S. aureus* (GISA) ou vancomycine-intermediate *S. aureus* (VISA) (DAUREL et LECLERCQ, 2010).

Une autre résistance plus rare est connue chez les souches vacomycin-resistant *S. aureus* (VRSA). La chaîne pentapeptidique du peptidoglycane change dans sa partie terminale. On



retrouve un dimère D-alanyl-D-lactate et l'antibiotique présente une très faible affinité avec ce nouveau dimère terminal (TANKOVIC *et al*, 1997 ; CHANG *et al*, 2003).

### **7.4.6. Résistance aux Macrolides, Lincosamides et Streptogramines (MLS)**

Cette famille d'antibiotiques regroupe les macrolides et les macrolides apparentés (Lincosamides et synergystines) sous le terme MLS. D'un point de vue moléculaire, les MLS sont différents et hétéroclites structurellement parlant mais ils sont regroupés dans la même famille, car leurs mécanismes d'action ainsi que leurs spectres antibactériens sont similaires (LECLERQ, 2002).

Ces antibiotiques se fixent sur la fraction 50S des ribosomes et inhibent ainsi la synthèse protéique. Cette interaction induit un blocage du complexe aminoacyl-ARNt et les acides aminés apportés par l'ARN de transfert ne s'incorporent plus aux chaînes polypeptidiques. La synthèse protéique ne pouvant plus se réaliser, la survie de la bactérie est compromise. Les MLS sont des antibiotiques bactériostatiques, sauf les synergystines qui sont bactéricides vis-à-vis des *S. aureus* (CHANG *et al*, 2003).

Le mécanisme de résistance le plus connu est une modification de la cible ribosomale. La partie ribosomale est modifiée par une attaque enzymatique, l'adénine en position 2058 de l'ARNr 23S se retrouve alors méthylée. La méthylation empêche la fixation du MLS et son action. Cette résistance peut être inductible (induite en présence de macrolides) ou constitutive (exprimée en permanence) (QUINCOMPOIX et MAINARDI, 2001).

### **7.4.7. Résistances aux autres familles d'ATB**

- **Tétracyclines**

Les tétracyclines inhibent la synthèse protéique bactérienne par la fixation réversible à la sous-unité «30S» des ribosomes empêchant l'attachement des Aminocyl-ARNt au site A du ribosome. Le principal mécanisme de résistance à cette famille qu'a été décrit est l'efflux actif, par les gènes *tetK* et *tetL* d'origine plasmidiques. Ainsi que la protection de la cible par une protéine codée par le gène transposable *tetM* (ROBERT, 2013).

- **Rifampicine**

La rifampicine bloque l'initiation de la transcription en inhibant sélectivement la synthèse d'ARNm par la liaison à la transcriptase. La résistance à cet antibiotique est liée à la

## ***Chapitre I : Staphylococcus aureus et résistance aux antibiotiques***

---

sélection de mutants résistants au niveau de la sous-unité  $\beta$  de l'ARN polymérase A. (TANKOVIC *et al*, 1997).

- **Sulfamides et Triméthoprime**

L'association sulfamides triméthoprime ou cotrimoxazole utilisée près de cinquante ans a été l'antibiotique le plus prescrit dans le monde, jusqu'à l'avènement des fluoroquinolones. Ce succès planétaire est lié à un spectre très étendu comportant non seulement la quasi-totalité des bactéries pathogènes mais aussi quelques champignons, et des parasites des plus petits aux plus gros, à d'excellents résultats cliniques et aussi à un coût très bas (GUARDABASSI et COURVALIN ,2006).

Ces différentes molécules sont impliquées directement dans la synthèse des folates (processus important dans le métabolisme bactérien). Les sulfamides sont des analogues structuraux de l'acide para-aminobenzoïque (PAB) : ils entrent en compétition avec le PAB dans la synthèse de l'acide dihydroptéroïque qui représente la première étape de la synthèse de l'acide dihydrofolique (DHF). Les sulfamides remplacent le PAB en se fixant sur la dihydroptéroate synthétase (DHPS) qui catalyse cette réaction à partir de PAB et de ptéridine. Cette compétition va enrayer l'action de la dihydroptéroate synthétase (DHPS) et ainsi la synthèse est bloquée. Le triméthoprime exécute son intervention en aval des sulfamides, il neutralise la dihydrofolate réductase (DHFR) et stoppe la synthèse des folates. Les sulfamides sont des antibiotiques bactériostatiques mais leur association avec le triméthoprime rend leur activité bactéricide, les deux molécules agissant en synergie (GUARDABASSI et COURVALIN ,2006).

- **Phénicolés**

La tête de liste des phénicolés est le Chloramphénicol, il a été isolé à partir de *Streptomyces venezuale*. Comme les macrolides et les Lincosamides, les phénicolés se fixent à la sous-unité 50 S des ribosomes bactériens. Ils inhibent la synthèse des protéines en empêchant la liaison du complexe amino-acyl-ARNt à son site de fixation, et donc la réaction de transpeptidation. Le Thiamphénicol est une molécule bactériostatique sur les souches de *S. aureus* (KASTEN, 1999).

Les phénicolés sont sujets aux mécanismes d'efflux multiple avec le gène *norA* qui augmente la CMI. Une autre résistance a été décrite, elle est due au gène *cat* codé sur un

## ***Chapitre I : Staphylococcus aureus et résistance aux antibiotiques***

---

plasmide. Ce gène code pour un chloramphénicol acétyltransférase qui neutralise l'antibiotique (KASTEN, 1999).

- **Oxazolidinones**

L'unique représentante de la classe des oxazolidinones est la molécule linézolide. Elle a été synthétisée en 1984. Les manifestations hématologiques sont les effets indésirables les plus préoccupants (ROSS *et al*, 2011).

En amont de la synthèse peptidique, la molécule va interagir avec la sous-unité 50S du ribosome et plus précisément avec le fragment 23S (GUARDABASSI et COURVALIN ,2006). Cette interaction va induire un blocage puisque la sous-unité 30S du ribosome ne va pas réussir à se fixer avec la sous-unité 50S. Il se produit donc une mauvaise élongation et les protéines sont altérées. La linézolide agit précocement par rapport aux autres antibiotiques agissant sur la traduction des ARNm et la synthèse des protéines comme les macrolides, les aminoglycosides, les cyclines (ROSS *et al* ,2011).

La résistance du *S. aureus* aux oxazolidinones est due à une modification de la cible ribosomale et elle a été retrouvée uniquement chez des patients recevant un traitement prolongé (ROSS *et al*, 2011).

- **Lipopeptides**

La Daptomycine est l'unique représentante de la famille des lipopeptides cycliques. Elle a été isolée à partir de *Streptomyces roseosporus* dans les années 1980 (WU *et al*, 2011).

La molécule agit sur la paroi bactérienne. Elle s'insère dans la membrane cytoplasmique en présence de cation  $Ca^{2+}$ , puis elle entraîne par polymérisation la formation de pores transmembranaires et la mort cellulaire par fuite ionique (principalement le  $K^{+}$  intracellulaire) (WU *et al* ,2011).

Des souches de *S. aureus* résistants à la Daptomycine, ont été décrites dans la littérature. Mais leur mécanisme d'action est encore peu connu à ce jour. La fixation de l'antibiotique sur la membrane cytoplasmique serait réduite à cause de la perte d'une protéine membranaire (GALLON *et al* ,2009).

- **Fusidanines**

## ***Chapitre I : Staphylococcus aureus et résistance aux antibiotiques***

---

L'acide fusidique est le seul représentant des antibiotiques stéroïdiques ou fusidanines. La molécule est d'origine naturelle car elle est produite par un micromycète, le *Fusidium coccineum* (O'NEIL *et al* ,2006).

Les fusidanines vont former un complexe stable avec le facteur d'élongation EF-G qui est une GTPase. Ce complexe empêche la synthèse protéique puisque l'élongation de la chaîne peptidique est bloquée. L'antibiotique a une activité bactéricide rapide envers *S. aureus* (ROBERT, 2013).

La résistance à cet antibiotique est la conséquence d'une diminution de l'affinité entre le facteur d'élongation et l'antibiotique (résistance de type chromosomique, mutation du gène *fusA* codant le facteur EF-G) ou un défaut de pénétration dans la bactérie (résistance de type plasmidique, gène *fusB* ou *fusC*) (ROBERT, 2013).

# **Chapitre II**

**Epidémiologie des infections  
nosocomiales à *Staphylococcus aureus***

L'épidémiologie est l'étude de la fréquence des maladies, de la dynamique des états de santé et des déterminants de ces variations dans une population humaine. Les définitions de l'épidémiologie sont cependant nombreuses. Discipline scientifique, et science de base de la santé publique.

Les études épidémiologiques ont pour objectif la prévention des problèmes de santé. Leur finalité est donc d'améliorer la santé des populations grâce à une meilleure compréhension et connaissance des maladies. Il est important de noter que l'épidémiologie s'intéresse à un groupe d'individu et non à l'individu. L'ensemble des individus visés par une étude constitue une population. Les études épidémiologiques sont souvent réalisées sur un échantillon de la population cible. (DIONNE, 1984).

### **1. Critères épidémiologiques**

#### **• La prévalence**

C'est le nombre de patients infectés, ou d'épisodes infectieux, pour 100 patients présents dans un établissement ou une unité de soins, à un instant donné (ZEROUAL, 2012).

#### **• L'incidence cumulative**

C'est le nombre de nouveaux patients infectés, ou de nouveaux cas d'épisodes infectieux, pour 100 patients suivis sur une période définie. Cette période varie selon la population de patients concernés : elle est de 30 jours en général pour les infections du site opératoire, alors que pour les autres types d'IN elle réfère à la durée d'hospitalisation (ZEROUAL, 2012).

### **2. Prévalences et incidences des infections nosocomiales**

Selon un rapport de l'OMS datant de 2011, 4,5% des patients nouvellement admis dans un hôpital, dans les pays industrialisés (PID), seront touchés par une IN (incidence cumulative). C'est en tout 7,1% des patients hospitalisés qui souffrent d'au moins une IN, avec une prévalence de 7,6 épisodes infectieux pour 100 patients. L'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) estime que 4131000 patients en Europe ont développé une IN en 2008, pour un total de 4544100 épisodes infectieux. Aux Etats Unis, c'était 1,7 million de patients touchés en 2002. Dans les pays en voie de développement (PED), la prévalence des IN est plus élevée, puisqu'elle peut atteindre jusqu'à 15% des patients hospitalisés qui sont concernés. (DUCCEL *et al*, 2002 ; ZEROUAL, 2012).

Les patients ayant le plus de risque de contracter une IN sont ceux qui séjournent en USI, les patients brûlés ou encore les patients ayant subi une transplantation (ALLEGIANZI *et al*, 2011). On peut également considérer dans cette catégorie tous les patients sensibles aux infections opportunistes en général : les patients âgés ou les nouveau-nés, ceux atteints de maladies chroniques comme le diabète ou l'insuffisance rénale et bien sûr les patients souffrant du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) (DUCCEL *et al*, 2002).

### **3. Les infections à *S. aureus***

*S. aureus* n'est ni un pathogène strict ni un germe opportuniste pur. De plus, les infections à *S. aureus* sont très polymorphes allant d'infections cutanées bénignes comme les furoncles et les panaris à des infections mettant en jeu le pronostic vital comme les états de choc, les endocardites, les pneumonies, les infections du système nerveux central (CORNE, 2004).

On peut classer les infections à staphylocoques dorés en deux groupes :

-Les infections suppuratives superficielles cutanéomuqueuses tels les furoncles, les folliculites, les impétigos, les sinusites et les otites sont les plus couramment rencontrées (VAN BELKUM *et al*, 2008 ; KIPTOO KIPLAGAT, 2012). Ces infections peuvent se compliquer par une diffusion hématogène de la bactérie ou par une extension locorégionale de l'infection. *S. aureus* est aussi responsable de méningites, des infections respiratoires et urinaires (COLLOMB, 2011).

-Des infections non suppuratives d'origine toxique appelées toxémies staphylococciques sont, elles, dues à la diffusion de toxines à partir d'un foyer infectieux ou à l'ingestion d'une toxine préformée dans un aliment contaminé. Ces toxémies regroupent les syndromes cutanés staphylococciques par les exfoliatines, le choc toxique staphylococcique et les intoxications alimentaires par les entérotoxines (MENDES, 2005; PIEWNGAM et OTTO, 2019). En plus des infections aiguës, *S. aureus* peut provoquer des infections chroniques (WERTHEIM *et al*, 2005). La plupart d'entre elles sont dues à la capacité de ce pathogène à adhérer sur les implants médicaux temporaires (ex: cathéters) ou permanents (ex: prothèses orthopédiques, valves cardiaques) et à former un biofilm (KIPTOO KIPLAGAT, 2012).

## **4. Acquisition de l'infection**

### **4.1. Les infections communautaires**

Au sein d'une communauté (ex. internats, maisons de retraite, casernes militaires) la majorité des infections à *S. aureus* sont des infections de la peau ou des tissus mous.

Néanmoins, des cas mortels ont aussi été rapportés, comme des pneumonies nécrosantes ou des septicémies (ACCARIAS, 2014). Les infections communautaires sont plus fréquentes chez les enfants en bonne santé que chez les adultes. Ces études réalisées sur des échantillons aléatoires d'individus immunocompétents montrent qu'il ne semble exister aucune prédisposition particulière à l'infection. Ainsi, malgré un système immunitaire fonctionnel, il existe une grande variabilité de sensibilité à l'infection par *S. aureus* et les causes de cette variabilité sont encore mal connues. (ACCARIAS, 2014).

### **4.2. Les infections nosocomiales**

#### **4.2.1. Définition des infections nosocomiales**

Toute maladie due à des microorganismes, contractée à l'hôpital, cliniquement et/ou microbiologiquement reconnaissable est dite « nosocomiale ». Elle affecte soit le malade du fait de son admission à l'hôpital ou des soins qu'il a reçus (hospitalisation ou soins ambulatoires), soit le personnel hospitalier, du fait de son activité, que les symptômes de la maladie apparaissent ou non, pendant que l'intéressé se trouve à l'hôpital. (DEGUENONVO *et al*, 2008).

C'est une réaction pathologique, causée par des microorganismes, dont l'origine est hospitalière. Elle peut concerner les personnes séjournant, visitant, ou travaillant à l'hôpital

- L'infection nosocomiale « exogène » est la conséquence d'un microorganisme provenant de l'environnement hospitalier.
- L'infection nosocomiale « endogène » est la conséquence d'un acte réalisé à l'hôpital. Dans ce cas, le germe en cause est d'origine dite « communautaire ».
- L'infection nosocomiale qui atteint un professionnel travaillant à l'hôpital est dite « Professionnelle ». (ELLENBERG, 2005 ; REBIAHI, 2012).



#### **4.2.2. Epidémiologie**

L'OMS estime qu'en moyenne 190 millions de personnes sont hospitalisées chaque année dans le monde et que 9 millions d'entre elles contractent une infection hospitalière à cette occasion. Environ un million de patients meurent chaque année, dans le monde, de ces infections nosocomiales. (TOGO, 2009).

La fréquence globale des infections associées aux soins mesurée par des études internationales, varie de 5 à 10% des hospitalisations. De nombreuses études réalisées ont montré que les infections nosocomiales (IN) sont des indicateurs de la qualité des soins (HAMZA, 2010).

Les services les plus touchés par ordre décroissant sont : la réanimation avec un taux de prévalence des IN à 30%, la chirurgie 7 à 9%, la médecine 5% à 7%. En chirurgie 2,5% des interventions se compliquent d'une infection du site opératoire (ISO). Les taux d'ISO varient de 1,3% pour le groupe d'intervention à faible risque d'infection chez les patients avec peu d'antécédents médicaux, et à 20% en moyenne pour le groupe d'intervention à risque élevé d'infection chez les patients les plus fragiles (REBIAHI, 2012).

#### **4.2.3. Les différents types d'infections nosocomiales**

Le site de l'infection est variable selon l'unité de soins, selon le recrutement du service, selon les thérapeutiques et les mesures préventives (HAMZA, 2010).

##### **a. Infections urinaires**

Les IN urinaires sont prédominantes, cela s'explique par l'utilisation courante des bandelettes urinaires (une sonde à demeure 63.2 % et les IN urinaires 30% à 40% des infections). (DEGUENONVO *et al*, 2008).

80% de ces infections sont associées à la mise en place d'une sonde vésicale, Comme environ 15% des patients hospitalisés seront sondés au cours de leur hospitalisation, 1 à 4,5 % des IN urinaires vont se compliquer d'une bactériémie dite secondaire. (REBIAHI, 2012).

*Escherichia coli* (*E. coli*) est isolé dans 80% des prélèvements urinaires. Cette espèce bactérienne représente la première cause d'infection nosocomiale urinaire. (RAZAFIMPANARIVO *et al*, 2009).

**b. Infections respiratoires**

Sont à la première place des infections dans les unités de réanimation et de soins intensifs. Aux premier places des facteurs de risque on cite les dispositifs invasifs : ventilation mécanique, intubation trachéale ainsi les sondes naso-gastrique (42.1%) qui peuvent causer (29%) des IN pulmonaires. **(REBIAHI, 2012).**

**c. Infections du site opératoire**

Toute intervention chirurgicale peut se compliquer d'une infection du site opératoire (ISO), qui résulte de la multiplication d'un agent infectieux. L'ISO peut se manifester après un délai variable suivant la contamination qui peut elle-même se produire avant, pendant ou après l'intervention. Même dans des conditions idéales, des séries contemporaines associant l'antibioprophylaxie et un flux laminaire font état d'un taux d'infections après arthroplastie totale de hanche qui varie de 0,1 à 1 %. La mise en place d'un corps étranger (prothèses cardiaques, vasculaires, orthopédiques, drains) est un facteur important d'infections postopératoires. **(REBIAHI, 2012).**

Pour les infections du site opératoire (ISO), on accepte comme nosocomiales les infections survenant dans les 30 jours suivant l'intervention ou s'il y a mise en place d'une prothèse ou d'un implant, dans l'année qui suit l'intervention. **(HAMZA, 2010).** Les facteurs favorisant la survenue d'une ISO est une chirurgie en région anatomique contaminée ou sale, une durée opératoire supérieure à 50 minutes et un séjour préopératoire supérieur à 6 jours. **(REBIAHI, 2012).**

**d. Bactériémies nosocomiales primaires et secondaires**

Une bactériémie est considérée comme primitive lorsqu' aucun foyer n'est retrouvé. Cette définition inclut les infections secondaires dont le point d'appel est un cathéter. Pour les infections sur cathéter, un délai de 24 heures suffit. La bactériémie peut se prolonger et entraîner une septicémie. La majorité des septicémies nosocomiales sont dues à des bacilles à Gram négatif (75% des cas). La fréquence des bactériémies nosocomiales est la plus élevée en unité néonatale de soins intensifs (44.8%) et en réanimation pédiatrique (35.9%). **(REBIAHI, 2012).**

**e. Les autres localisations infectieuses (représentent environ 13% des IN)**

De très nombreuses autres localisations sont possibles, on peut citer des infections du système nerveux central, de la peau, du tube digestif, des voies génitales après instrumentations ou interruption de grossesse, des régions buccale et périnéale. Toutes ces localisations peuvent être à l'origine de bactériémies avec une fréquence variable selon le degré de l'immunosuppression et la nature des germes en cause. **(REBIAHI, 2012).**

**4.2.4. Mode de transmission**

En milieu hospitalier la transmission par contact direct ou indirect est largement le mode de transmission prépondérant. **(BERCHE *et al*, 1991).**

**• Auto-infection**

C'est lorsque le malade s'infecte soit par ses propres germes in situ soit à partir de l'environnement immédiat (surface de la peau, vêtement, lit). Ces infections sont dues généralement aux germes saprophytes qui deviennent pathogènes à la suite d'une antibiothérapie itérative ou d'un traitement immunosuppresseur. Les complications infectieuses respiratoires liées au décubitus et ses conséquences sur le drainage des voies aériennes peuvent être des auto- infections. Enfin certains malades immunodéprimés (aplasie médullaire, SIDA) peuvent avoir des bactériémies dues aux germes intestinaux qu'ils hébergent. Ces infections rigoureusement endogènes sont aussi des auto-infections. **(BERCHE *et al*, 1991).**

**• Hétéro infection**

On parle d'hétéro-infection lorsqu'un agent infectieux est transporté d'un malade à un autre provoquant une infection dite croisée ou hétéro-infection. L'agent infectieux est rarement transmis par contact direct ou par voie aérienne .Le plus souvent le vecteur est le personnel soignant par ses mains, et ou ses instruments de travail. On parle d'infection manu portée ou d'infection transmise par le matériel d'exploration ou de soin. C'est le mode de contamination majeure lors de nombreuses épidémies et probablement le plus sensible aux mesures prophylactiques. **(TASSEAU et BARON, 1989).**

• **Xéno-infection**

Ce sont des infections qui sévissent sous forme endémique ou épidémique dans la population extrahospitalière. Les agents infectieux sont importés à l'hôpital par les malades, le personnel soignant, ou les visiteurs qui en sont atteints ou qui sont en phase d'incubation. Ils se transmettent par voie aérienne, par contact direct ou indirect et trouvent à l'hôpital des victimes particulièrement réceptives et des conditions de transmission facilitées. Lorsque la maladie infectieuse est le seul motif d'hospitalisation, les mesures immédiates d'isolement peuvent être prises. Mais dans certains cas l'infection est indépendante du motif d'hospitalisation. (TASSEAU et BARON, 1989).

• **Exo-infection**

Cette infection est liée à des avaries techniques (stérilisation inefficace, filtre à air non stérile, eau polluée). Les matériaux à usage paramédical ou domestique sont utilisés auprès des malades ; ils sont susceptibles d'être contaminés et peuvent ainsi provoquer des infections nosocomiales souvent épidémiques (OUHIBI ,2015).

**5. Facteurs de risque des infections à *S. aureus***

Le portage nasal semble jouer un rôle clé dans la pathogénie des infections à *S. aureus*. Le taux d'infection est plus élevé chez les porteurs dans de nombreuses situations : les infections des plaies postopératoires, les infections sur cathéters chez les patients hémodialysés, les infections du site externe de dialyse chez les patients en dialyse péritonéale, chez les patients infectés par le VIH. En réanimation, le portage nasal est également un facteur de risque d'infection et d'autant plus s'il s'agit de SARM (*S. aureus* résistant à la Méthicilline). Les études comparant les souches isolées dans le nez et les souches du site infecté ont montré qu'elles sont le plus souvent reliées génétiquement. (CORNE, 2004 ; GHERNAOUT-BENCHOUK, 2013).

Les facteurs de risque de bactériémie à *S. aureus* sont les cathéters, la toxicomanie intraveineuse et les plaies cutanées. Les facteurs de risque de pneumonies à *S. aureus* sont les infections virales respiratoires, les interventions neurochirurgicales, les traumatismes crâniens, la corticothérapie, l'infection à VIH, le diabète, la ventilation mécanique invasive. (CORNE, 2004 ; GHERNAOUT-BENCHOUK, 2013).

## **6. Facteurs de risque d'acquisition des SARM**

Les facteurs de risque d'acquisition des SARM sont multifactoriels. On peut les séparer en trois catégories :

- Les facteurs de risque liés au nombre de réservoirs possibles et au nombre d'occasions de transmission croisée (transfert d'un autre service hospitalier en particulier la réanimation et les secteurs de long séjour, durée de séjour hospitalière supérieure à sept jours, antécédent d'hospitalisation en réanimation ou en chirurgie dans les cinq ans).
- Les facteurs de risque liés à l'état du patient (âge supérieure 60 ans, gravité de la pathologie, comorbidités, présence de lésions cutanées ouvertes).
- Les facteurs de risque liés à l'usage des antibiotiques. Une relation entre consommation d'antibiotiques et acquisition de SARM a été retrouvée dans de nombreuses études. Les céphalosporines de 3ème génération et les fluoroquinolones sont les antibiotiques le plus souvent incriminés. (**CORNE, 2004 ; GHERNAOUT-BENCHOUK, 2013**).

Le portage nasal à SARM peut persister plusieurs mois après la sortie du patient. La présence de lésions cutanées ouvertes semble être un facteur de risque essentiel pour la persistance de la colonisation. La dynamique de l'infection à SARM comporte une première phase d'acquisition de la bactérie par transmission croisée manuportée, une deuxième phase de colonisation et une troisième phase d'infection. Le portage précède l'infection d'environ 11 jours. Entre 30 % et 50 % des porteurs de SARM vont développer une infection (**KIPTOO KIPLAGAT, 2012**).

## **7. Le traitement**

Dans les années 1940, la Pénicilline permet la guérison de patients atteints d'infections auparavant mortelles, signant le début de l'ère de l'antibiothérapie. Néanmoins, en 1942, apparut la première souche de *S. aureus* résistante à la Pénicilline (**BENHAMOU et al, 2005**). De par leur nouvel avantage sélectif, ces souches résistantes sont rapidement devenues majoritaires, rendant la Pénicilline inefficace contre près de 90% des souches de *S. aureus* (**BENHAMOU et al, 2005**).

Le développement de nouvelles molécules efficaces contre ces souches, telles que la méthicilline, a alors permis de poursuivre la lutte contre *S. aureus*. Malheureusement,

quelques années seulement suffirent pour voir émerger les premières souches résistantes à la méthicilline, avec la première souche résistante isolée en 1961 (**TREMBLY, 2008**).

Le mécanisme de résistance envers la Pénicilline puis la Méthicilline, mal compris à l'époque, est aujourd'hui élucidé. Ces souches possèdent des enzymes appelées  $\beta$ -lactamases du fait de leur activité d'hydrolyse des noyaux bêta-lactames caractéristiques de la classe d'antibiotiques des  $\beta$ -lactamines à laquelle appartiennent la Pénicilline et Méthicilline. Il existe aujourd'hui de nombreuses  $\beta$ -lactamases différentes, capables d'inhiber les effets d'une ou plusieurs  $\beta$ -lactamines, comme c'est le cas pour les  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE), récemment apparues. (**FISHER *et al*, 2005**)

Concernant plus particulièrement la résistance à la Méthicilline, problème majeur de santé publique à l'heure actuelle, elle est le fruit du gène *mecA*, localisé sur la cassette chromosomale staphylococcique (SCC) et qui code pour des protéines de liaison à la pénicilline (PLPs) modifiées. Les souches résistantes à la Méthicilline (SARM) sont résistantes à l'ensemble des beta-lactamines mais aussi souvent à d'autres classes d'antibiotiques telles que les aminoglycosides et les fluoroquinolones, améliorant leur fitness et restreignant les possibilités de traitement. (**BENHAMOU *et al*, 2005 ; TREMBLAY, 2008 ; CHAMBERS et DELEO ,2009**)

Les souches de SARM sont néanmoins encore sensibles à certaines molécules telles que la rifampicine, l'acide fusidique, les glycopeptides et certains aminosides. La rifampicine et l'acide fusidique sont souvent utilisés en combinaison car utilisées seules, ces molécules doivent être utilisées à plus forte dose et exercent donc une forte pression de sélection sur les souches bactériennes risquant d'entraîner l'apparition de résistances (**BENHAMOU *et al*, 2005**). Les aminosides et les glycopeptides, souvent utilisés en association, ont une action néphrotoxique sur l'organisme. Ils sont donc utilisés pour des traitements de courte durée, et notamment pour les infections endovasculaires. En effet, la combinaison de ces 2 molécules permet de diminuer rapidement la bactériémie et montre des résultats cliniques rapides comparés à un traitement avec une seule molécule dans ces infections. (**ACCARIAS, 2014**).

Jusqu'à maintenant, la Vancomycine, un glycopeptide, restait le traitement de choix pour les infections sévères à SARM. Mais l'émergence récente de souches résistantes à la Vancomycine limite de nouveau les alternatives thérapeutiques. Les dernières molécules

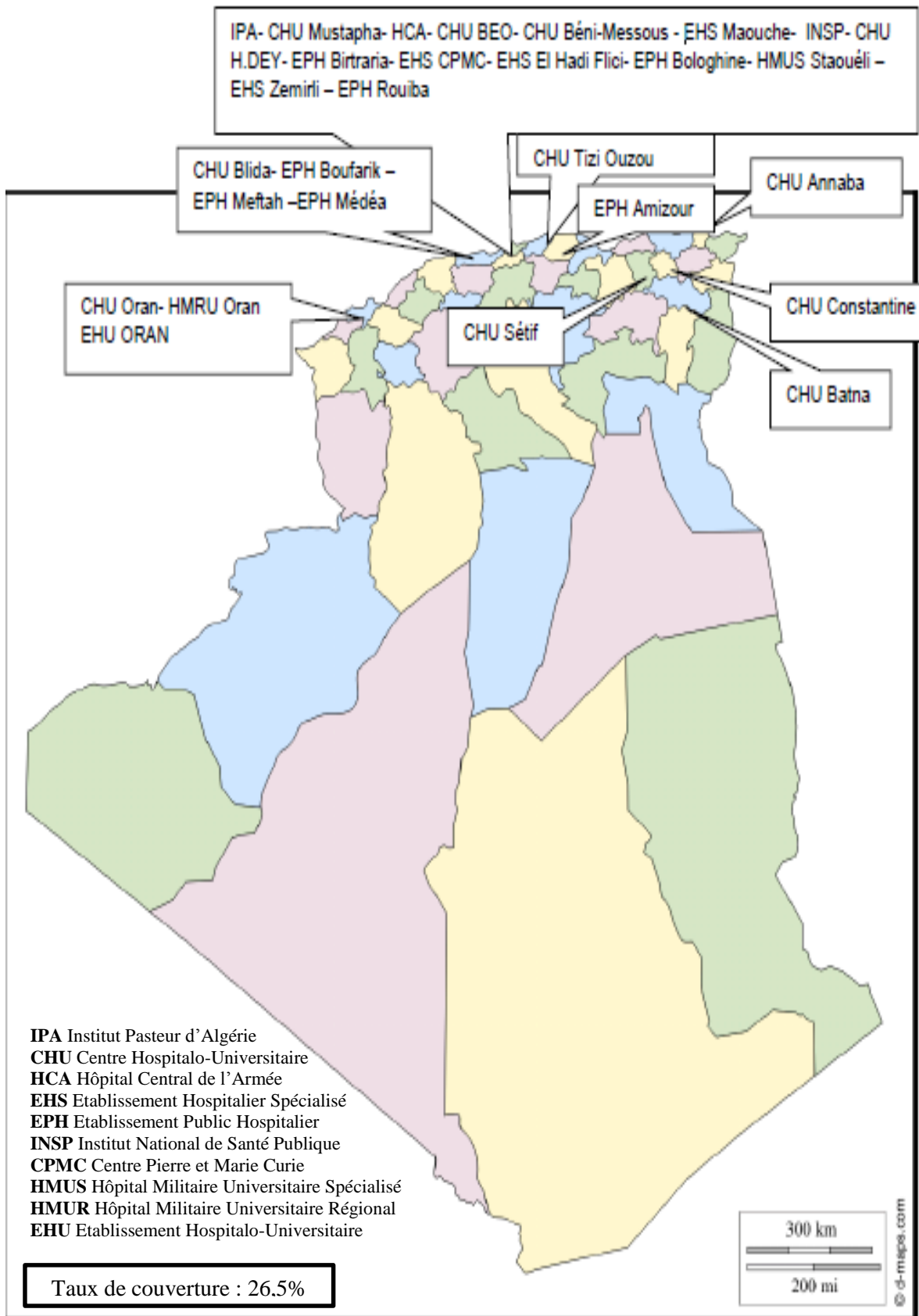
utilisées contre *S. aureus* sont la Daptomycine et le Linézolide, mais leur utilisation reste limitée et coûteuse et des souches résistantes ont déjà été reportées (TREMBLY, 2008).

### **8. Rapport du réseau algérien de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques**

Les enquêtes de prévalence constituent l'outil de base pour la surveillance des infections nosocomiales. Elles ont même été recommandées par l'Organisation mondiale de la Santé pour des études nationales ou internationales. (AMAZIAN *et al*, 2010).

Dans cette partie, nous présentons des données concernant l'espèce *Staphylococcus aureus* isolée à partir d'une grande variété de prélèvements, les types considérés par notre recherche sont : les hémocultures, les prélèvements nasaux, liquide céphalo-rachidien ainsi que les urines et leurs profils de résistance aux antibiotiques.

Ces données sont collectées par l'ensemble des laboratoires médicaux membres du réseau AARN répartis sur le territoire national pour la période allant du 1<sup>er</sup> Janvier au 31 Décembre 2018 dont 21 laboratoires de différents hôpitaux en Algérie sont retenus pour l'analyse, illustrés dans la figure suivante (Figure7).



**Figure 1:** Situation géographique des laboratoires médicaux membres de réseau AARN en 2018. (RAHAL *et al*, 2019).



La répartition des souches de *S. aureus* selon les différents types de prélèvements sont représentés dans le (tableau II) :

**Tableau I:** Répartition des souches de *S. aureus* dans les différents prélèvements chez les patients hospitalisés dans différentes régions en Algérie (année 2018). (RAHAL *et al*, 2019).

Type de prélèvement	Nombre des prélèvements	Pourcentage de <i>S. aureus</i>
Hémoculture	444	15,55 %
LCR	29	9 %
Prélèvement nasaux	18	36 %
Les urines	87	1,84 %

### 8.1. Répartition des souches selon la nature de prélèvement

Un total de 578 souches de *Staphylococcus aureus* ont été isolées entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2018 et le 31 Décembre 2018 à partir des prélèvements nasaux, des hémocultures et urinaires, le liquide céphalo-rachidien provenant de milieu hospitalier, c'est à dire des patients admis ayant séjourné plus de 48h.

La répartition est variable en fonction de la nature de ces prélèvements dont le taux le plus élevé représenté par les prélèvements nasaux 36% (18/578) suivent les prélèvements d'hémocultures avec un taux de près de 15,55% (444/578) puis 9% (29/578) des prélèvements du liquide céphalo-rachidien et enfin des urines avec des fréquences faibles de 1,84% (87/578). D'après Couderc en 2015, le portage nasale de *S. aureus* est dû à plusieurs facteurs de risque qui ont été décrits et constituent des indicateurs de transmissions interindividuelles. Il s'agit de l'hospitalisation (soins intensifs, chirurgie, etc.), de la présence de lésions cutanées, de dispositifs médicaux (cathéter, trachéotomie, etc.), ou encore de l'hospitalisation antérieure (COUDERC, 2015). Les hémocultures constituent un pourcentage important (15,55% dans notre série). Ceci serait dû, semble-t-il, à la multiplication de différents gestes invasifs selon (ZEROUAL, 2012). L'infection urinaire dépend de multiples facteurs, notamment de l'âge et du sexe. Chez les nouveau-nés, c'est dans la première année de vie que l'incidence du premier épisode est la plus élevée (ZAHIR, 2019).

## 8.2. Comparaison des résultats de profil de résistance de *S. aureus* en Algérie 2018, 2017 et 2015

Le tableau III représente les profils de résistance des souches de *S. aureus* en Algérie en milieu hospitalier rapportés par l'AARN en 2018, 2017 et 2015.

**Tableau II:** Nombre et pourcentage de *S. aureus* résistants (R+I) aux antibiotiques (année 2018,2017, 2015). (RAHAL *et al*, 2017; RAHAL *et al*, 2018; RAHAL *et al* ,2019).

Antibiotiques	Hospitalisés		
	%(2018)	%(2017)	%(2015)
<b>PEN</b>	97,57	97,08	97,33
<b>OXA</b>	39,33	42,81	42,88
<b>KAN</b>	41,03	43,35	46,47
<b>GEN</b>	23,06	23,99	21,13
<b>AMK</b>	23,55	31,10	26,27
<b>ERY</b>	32,67	31,58	33,57
<b>CLI</b>	15,22	18,30	17,06
<b>PRI</b>	6,23	2,41	2,90
<b>QDF</b>	0,00	---	5,40
<b>VAN(CMI)</b>	0,00	0,00	0,00
<b>TEC</b>	0,00	0,00	0,00
<b>RIF</b>	8,24	8,09	6,88
<b>SXT</b>	15,26	11,57	8,12
<b>TCY</b>	38,78	34,83	38,42
<b>CHL</b>	2,56	3,27	3,76
<b>FUS</b>	41,46	27,84	34,75
<b>OFX</b>	21,00	25,96	26,26
<b>CIP</b>	33,28	31,54	21,15
<b>LVX</b>	18,92	19,44	18,18
<b>FOS</b>	8,51	4,82	3,30

A l'issue de la surveillance de la résistance de *S. aureus* à l'ensemble des ATB, les résultats ont montré que les plus forts taux de résistance ont été enregistrés avec la Pénicilline (97%), de la famille des  $\beta$ -Lactamines. Ces résultats sont très proches à ceux rapporté par Touaitia en 2016 (un taux de résistance à la Pénicilline de 100%) (TOUAITIA, 2016), Alioua en 2015 qui a trouvé un taux de résistance de 87.5% (ALIOUA, 2015) et Rebiahi en 2012 qui rapporte que plus de 99% souches de *S. aureus* sont résistantes à la Pénicilline par production de pénicillinase qui inactivent la pénicilline G, rendant leurs indications obsolètes dans le cadre d'une infection à *S. aureus*. (KIPTOO KIPLAGAT, 2012 ; REBIAHI, 2012).

La résistance des souches isolées à l'Oxacilline est aussi importante pour les trois années avec 39,33 ; 42,81 et 42,88 respectivement 2018, 2017 et 2015.

Tous les isolats de *S. aureus* sont sensibles à la Vancomycine et à la Teicoplanine, la même constatation a été notée dans d'autres études faites par Ravaoarino et Therrien (**RAVAOARINORO et THERRIEN, 1996**). Ce pourcentage est semblable à celui rapporté par Alioua en 2015 (**ALIOUA, 2015**), contrairement aux résultats rapportés par Rebiahi, qui a trouvé 3 souches de SARM résistantes à la Vancomycine à Tlemcen (Ouest d'Algérie). (**REBIAHI, 2012**).

Les aminosides particulièrement, la Gentamycine, la résistance en Algérie montre que son taux est globalement en progression : il était de l'ordre de 21,13% en 2015 et en 2017, 2018 le taux se stabilise à 23 %. Les membres du réseau AARN a enregistré des taux de résistance à la Kanamycine avec 46,47%, 43,35% et 41,03% respectivement en 2015, 2017 et 2018, des taux bien qu'inférieur à ceux rapporté par Alioua en 2015 où la résistance est de 100%, et plus proche de celui rapporté par Boukhatem *et al* en 2015 qui est de 57,52%. (**BOUKHATEM et al, 2015**).

Les résultats de la résistance à la famille des Quinolones en Algérie entre 2015, 2017 et 2018 montrent des taux en progression : la résistance à la Ciprofloxacine était de l'ordre de 21,15% ; 31,54% et 33,28% respectivement. Les souches de *S. aureus* testés durant ces années ont montré une résistance à l'Ofloxacine avec 26,36% et 25,96% respectivement en 2015 et 2017, pour revenir à 21% en 2018. Ce pourcentage est très inférieur à celui rapporté par Alioua en 2015, la Tunisie avec 41% (**MASTOURI et al, 2006**) et le Maroc (60%) (**ELHAMZAOUI et al, 2009**).

Une résistance associée à la Tétracycline a été retrouvée avec un pourcentage de 38,42% et 34,83% respectivement en 2015 et 2017, pour atteindre en 2018, 38,78%. La haute résistance trouvée dans cette étude peut être causée par le fait que cet antibiotique est disponible à des prix accessibles et parfois livrée sans prescription médicale en Algérie.

### **8.3. Epidémiologie de *Staphylococcus aureus* Métilino-résistants en Algérie 2010 et 2011**

Depuis sa découverte en 1961 au Royaume-Uni (**JEVONS, 1961**), le SARM a été un pathogène nosocomial sérieux et courant dans les milieux hospitaliers, ainsi que les établissements de soins à long terme dans le monde entier (**BRUMFITT et HAMILTON-MILLER, 1990**). Cependant, depuis le milieu des années 1990, il y a eu une explosion du nombre d'infections à SARM en raison d'un nouveau SARM très virulent qui affecte les patients sans contact préalable avec les établissements de santé, appelé SARM communautaire (**DAVID *et al*, 2006**). Le tableau IV résume l'ensemble des données trouvées des souches de SARM isolées par les laboratoires en Algérie dans les années 2010 et 2011.

**Tableau III:** Nombre et pourcentage des BMR, *S. aureus* Méricillino-résistants isolés par laboratoire et par secteur de soins chez les patients hospitalisés 2010 et 2011. (Algérie). (RAHAL *et al*, 2011 ; RAHAL *et al*, 2012).

LABORATOIRES	SARM	
	% (2010)	%(2011)
<b>CHU Béni-Messous. Labo central</b>	29,11	30,88
<b>CHU Béni-Messous. Labo mère enfant</b>	32	ND
<b>CHU Blida</b>	13,79	19,24
<b>CHU Hussein-Dey</b>	22,38	ND
<b>EHP Birtraria</b>	FE	40,54
<b>EHS CPMC</b>	4,54	FE
<b>EHS El Hadi Flici</b>	28,57	44,34
<b>EHS Maouche</b>	FE	ND
<b>EPH Boufarik</b>	FE	ND
<b>EPH Bologhine</b>	19,14	ND
<b>HMRU Oran</b>	36,52	34,78
<b>HMRU Constantine</b>	45,83	ND
<b>HMUS Staouéli</b>	27,16	ND
<b>IPA</b>	FE	ND
<b>CHU Mustapha bacha</b>	FE	ND
<b>EPH Batna</b>	FE	ND
<b>CHU Batna</b>	54,54	ND
<b>CHU Oran</b>	37,65	37,65
<b>HCA</b>	30,77	30,77
<b>TOTAUX GLOBAUX</b>	<b>35,68</b>	<b>32,56</b>
	SARM	
<b>Spécialités cliniques</b>	<b>RAPPORT : Nombre de souches résistantes /nombres de souches isolées de même espèce</b>	
<b>Réanimation</b>	58,1%	54,74%
<b>Médecine*</b>	32,4%	18,52%
<b>Chirurgie</b>	29,1%	34%
<b>Urgences</b>	53,6%	21%
<b>Pédiatrie</b>	ND	24,4%
<b>TOTAUX GLOBAUX</b>	<b>37,7%</b>	<b>27,94%</b>

ND : Non déterminé

FE : Faible effectif (<30)

\*Spécialité de médecine = cardiologie, diabétologie, pneumologie, endocrinologie et médecine interne

Selon le 12<sup>ème</sup> et le 13<sup>ème</sup> rapport d'évaluation du réseau algérien de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques (année 2010,2011), le pourcentage total est

35,68% et 32,56% de souches de SARM qui ont été isolées respectivement en 2010,2011 dans les différents laboratoires en Algérie, ceci montre une nette diminution du pourcentage de SARM en 2011 par rapport à 2010.

Le tableau IV montre que la majorité des prélèvements positifs à SARM est observé au CHU Batna 54,54% en 2010, tandis qu'en 2011, le pourcentage le plus élevé est observé au HCA 30,77%.

En étudiant la répartition des souches de SARM au sein de différents services dans les deux années 2010, 2011, on observe que le totale des souches résistantes de SARM le plus élevé a été enregistré en 2010 (37,7%) par rapport à 2011 qui a marqué une diminution de (27,94%). Le tableau IV montre un taux très élevé des prélèvements positifs à SARM en 2010 qui provient de service de réanimation 58,1% suivie par le service des urgences 53,6% ,médecine1 32,4%,chirurgie 29,1% .Cependant , au service de pédiatrie le nombre est non déterminé (ND).

En 2011, la fréquence de SARM dans le service de réanimation, chirurgie, pédiatrie, les urgences et médecine a été respectivement de (45,74% ; 34% ; 24,4% ; 21% ; 18,52%). Ces résultats montrent une forte dominance des SARM dans le service de réanimation dans les deux années.

Ce taux reste élevé également à ceux observés dans d'autres pays. En effet, la fréquence la plus élevée des SARM a été enregistrée en Asie (64% à Shanghai). Dans le continent Américain, L'étude a rapporté des taux de SARM allant de 36% à 62,6%. Cette donnée est marquée, par ailleurs, par une croissance continue dans le temps. Dans les pays européens, la situation est également très variable et connaît souvent une croissance continue de la prédominance des SARM. Dans les pays d'Europe, des taux de SARM variant de 20 à 50% ont été rapportés dans les infections à SARM (cas de la Grèce, de l'Italie, de l'Espagne, de l'Angleterre, de l'Irlande, de la Belgique et de la France). (**ELHAMZAOUI *et al*, 2009**). Les interventions de lutte contre les infections dans les hôpitaux ont un impact différentiel sur la prévalence et le taux d'incidence du SARM entre les spécialités des services. Ces différences sont susceptibles de se produire en raison des comportements de contrôle des infections des agents de santé et des variations du nombre de patients admis dans différents services avec des capacités d'isolement et des précautions de contact différentes. (**SADSAD *et al*, 2013**).

## 9. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales due à *S. aureus* en établissements de santé en France

Cette enquête a pour objectif de mesurer et de décrire la prévalence nationale et régionale des infections nosocomiales en établissements de santé en France entre le 15 Mai et le 30 juin 2017, 449 établissements sont inclus, dans notre étude on s'intéresse aux infections causées par l'espèce de *Staphylococcus aureus*. (Tableau IV)

**Tableau V:** Distribution des sites infectieux pour *S. aureus* en 2017 (France). (DANIAU *et al*, 2019).

Site infectieux	Nombre des prélèvements	%
Infection du site opératoire	199	35,00%
hémoculture	131	16,91%
Infection peau et tissu mou	54	11,49%
pneumonies	75	11,13%
Infections os et articulations	59	9,95%
urinaire	40	3,25%

Les isolats sont retrouvés essentiellement avec une prédominance dans les infections du site opératoire (199 soit 35%) suivis d'hémocultures (131 soit 16,91%), infections de la peau et des tissus mous (54 soit 11,49%), ensuite des pneumonies (75 soit 11,13%), des prélèvements osseux (59 soit 9,95 %). Cette étude montre des infections du site opératoire qui s'élève de 35%, ainsi on remarque des souches de *S. aureus* dans les hémocultures sont fréquentes et constituent 16,91% des infections nosocomiales.

Bien que le *S. aureus* soit une cause rare des infections urinaires comptant 3,25% de toute culture positive d'urines, leur découverte est de plus en plus reconnue comme très importante car un sous traitement ou un traitement retardé peut conduire à une bactériémie à *S. aureus*. (KIPTOO KIPLAGAT, 2012).

## 10. Epidémiologie des IN à *S. aureus* au Cameroun

Au Cameroun l'infection nosocomiale reste préoccupante en termes de morbidité et de mortalité, bien que des efforts soient fournis pour renforcer les normes d'hygiène dans les différents services hospitaliers, les infections nosocomiales continuent de persister dans les services de réanimation (NJALL *et al*, 2013). Les présents résultats sont récoltés d'une étude effectuée au service de réanimation polyvalente de l'hôpital Laquintinie de Douala, Cameroun (Tableau VI et VII).

**Tableau VI:** Pourcentage de *S. aureus* retrouvé selon les différents types d'infection au Cameroun (NJALL *et al*, 2013).

Types d'infection	Pourcentage (tous les germes)	Pourcentage de <i>S. aureus</i> des 3 types d'infections
Infection urinaire	78,6	15,4
Infection cutanée	14,3	
Bactériémie	7,1	

Dans le service de réanimation, la prévalence de l'infection nosocomiale au Cameroun est de 12%. Ce pourcentage se rapproche de ceux des services de réanimation du Réseau Raisin 2007 en France qui était de 14,4% (NJALL *et al*, 2013).

Njall *et al*, en 2013 ont trouvé un pourcentage de 15% de *S. aureus* dans les différents types d'infection cités dans le tableau au-dessus. Ceci pouvait s'expliquer par les différences des caractéristiques de la population de l'étude (population jeune ou âgée) ou par les techniques de collecte et d'analyse bactériologique utilisées, cette différence de technique peut varier le taux d'infection du simple au double (NJALL *et al*, 2013).



**Tableau VII :** Profil de sensibilité de *S. aureus* testé sur 18 disques d'ATB au Cameroun. (NJALL *et al*, 2013).

ATB	Pourcentage de <i>S.aureus</i>
<b>Amoxicilline + Acide Clavulanique</b>	50 %
<b>Ticarcilline</b>	50 %
<b>Piperacilline + Tazobactam</b>	50 %
<b>Imipeneme</b>	50 %
<b>Cefuroxime</b>	50 %
<b>Ceftriaxone</b>	0 %
<b>Ceftazidime</b>	0 %
<b>Amikacine</b>	100 %
<b>Gentamicine</b>	50 %
<b>Netilmicine</b>	100 %
<b>Tobramicine</b>	50 %
<b>Ciprofloxacine</b>	0 %
<b>Ofloxacine</b>	0 %
<b>Astreonam</b>	0 %
<b>Clindamycine</b>	50 %
<b>Colistine</b>	0 %
<b>Vancomycine</b>	50 %
<b>Oxacilline</b>	50 %

Les cocci Gram positif (CGP) rencontrés étaient multirésistants parce que du fait de l'accumulation des résistances naturelles et ou acquises, elles n'étaient sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques habituellement actifs en thérapeutique. Au Cameroun, le profil de sensibilité des bactéries montrait des proportions élevées de bactéries mutirésistants aux antibiotiques (BMR) comme *Staphylococcus aureus* résistants à la Méthicilline (SARM). (NJALL *et al*, 2013).

Une étude réalisée en 1990-91 dans 10 pays européens et portant sur la proportion de SARM parmi les souches de *S. aureus*, a permis d'opposer deux groupes de pays: l'Italie, la France, l'Espagne, où la proportion de SARM est très élevée (30%), et le Danemark, la Suède, les Pays-Bas où la proportion de SARM est très basse (2%). (NJALL *et al*, 2013).

Les résultats de cette étude ont montré que toutes les souches de *S. aureus* étaient résistantes aux quinolones (Ofloxacin, Ciprofloxacine). Cependant, certains aminosides présentent une sensibilité de 100% à l'exception de la Gentamicine (50% sensible). Concernant les  $\beta$ -lactamines, les souches testées présentent une sensibilité de 50%.

Au Cameroun, la prescription anarchique des antibiotiques et la transmission croisée des germes liés au non-respect des règles d'hygiène pourraient expliquer cette multirésistance.

### **11. Epidémiologie des IN dues à *S. aureus* au Liban**

Les infections nosocomiales constituent un problème majeur au Liban, les présents résultats (Tableau VIII) sont pris d'une étude au Centre Hospitalier Libanais de Janvier 2006 à Janvier 2008 qui visait à déterminer les germes en cause et étudier la sensibilité de ces germes aux antibiotiques (AL-HAJJE *et al*, 2011).

**Tableau VIII :** Pourcentage de *S. aureus* retrouvé selon les différents types d'infections au Liban. (AL-HAJJE *et al*, 2011).

<b>Types d'infection</b>	<b>Pourcentage %</b>	<b>% de <i>S. aureus</i></b>
<b>Infection urinaire</b>	42 %	7%
<b>Infection pulmonaire</b>	28%	/
<b>Bactériémie</b>	19%	4%
<b>Plaie opératoire</b>	8%	3%

Les infections urinaires étaient prédominantes, ce qui est généralement le cas dans d'autres études (DIA *et al*, 2008); cela peut être expliqué par l'utilisation courante des bandelettes urinaires et la demande quasi systématique de l'ECBU dans certains pays, alors qu'au Liban c'est par la présence de sondes urinaires. (AL-HAJJE *et al*, 2011).

Les infections pulmonaires étaient retrouvées fréquemment dans l'étude d'Al-Hajj (28 %) du fait du risque infectieux élevé chez les patients en soins intensifs portant des sondes naso-gastriques outrachéo-bronchiques. La ventilation artificielle constitue le principal facteur de risque dans la survenue des infections pulmonaires nosocomiales (Lee *et al*, 2005). Les infections nosocomiales de plaie opératoire venaient en quatrième place (8 %). *S. aureus*, retrouvé avec un taux de 7 % principalement dans infections urinaires, tandis que son pourcentage dans les bactériémies et les infections de plaie opératoire est

respectivement 4%, 3%. Ceci est dû à la multiplication des différents gestes invasifs (BESNIER et CHOUTET ,1993).

### **11.1. Profil de résistance aux ATB au Liban**

Ces germes sont montrés insensibles aux céphalosporines de deuxième génération et à l'association Amoxicilline-Acide Clavulanique, conformément aux données de la littérature indiquant que ces germes sont généralement insensibles aux  $\beta$ -lactamines (DIA *et al*, 2008). Dans cette étude réalisée au Centre Hospitalier Libanais, tous les germes isolés de *S. aureus* étaient traités par la Vancomycine malgré la sensibilité de ce germe à la Méthicilline dans 28 % des cas.

## **12. Comparaison**

*S. aureus* est l'un des agents responsables d'infections nosocomiales, les conséquences sont sévères du fait de leur résistance croissante aux antibiotiques. C'est essentiellement le portage nasal de cette bactérie qui en est responsable (CHEMSI *et al*, 2014).

Une comparaison des données de prévalence des infections nosocomiales ainsi les souches de *S. aureus* impliquées et les traitements anti-infectieux estimées en Algérie, France, Cameroun et Liban respectivement dans les années, 2018, 2017, 2007, 2004.

Ces comparaisons ont pour objet de connaître l'évolution des tendances à la hausse ou à la baisse des données épidémiologiques concernant l'espèce *S. aureus* dans les infections nosocomiales, ces données relatives à la prévalence varient d'une étude à une autre.

Selon Walana *et al*, 2020, les infections nosocomiales causées par *S. aureus* est d'environ 20 % dans le monde. (WALANA *et al*, 2020).

Les résultats retrouvés dans notre recherche montrent que les infections urinaires étaient les infections les plus fréquentes au Cameroun et qui représentent un taux de 78,6 % des infections nosocomiales et un taux également important au Liban de 42% de ces infections urinaires ,des études faites par El Ghazi *et al* en 2007 au Maroc ont montré que les infections urinaires viennent en deuxième position avec une prévalence élevée, en particulier chez les patients sondés. Cela est en rapport avec les méthodes de recueil des

données utilisées, basées sur un diagnostic clinique associé à l'analyse d'urine et à la recherche microbiologique.(**EL GHAZI et al,2007**) .En revanche, l'Algérie et la France présentent un taux très faible des infections urinaires respectivement 1,84% et 3,25% Des facteurs peuvent favoriser aussi ces infections, il s'agit des facteurs généraux comme le diabète, les thérapeutiques immunodépressives ou le traitement par les corticoïdes (**HAMZE et al, 2003**).

La fréquence de *S. aureus* dans les infections cutanées au Cameroun est de 14,3%. En effet, les atteintes cutanées sont expliquées par les facteurs de virulence que possède *S. aureus* et par la proximité du réservoir le plus souvent cutané (**HAMZE et al, 2003**). Le portage nasal de *S. aureus* en Algérie est très important, il est de 36%. Le personnel hospitalier médical et paramédical présente un taux de portage nasal de *S. aureus* plus important que la population générale. Certains patients ont un risque plus élevé de colonisation nasale à staphylocoque : diabétiques insulino-dépendants, dialysés chroniques, toxicomanes, patients porteurs du VIH ou sida déclaré et patients âgés en maison de retraite médicalisée (**CHEMSI et al, 2014**). Les bactériémies en Algérie et en France est prédominantes et similaires avec des pourcentages respectivement 15,55% ; 16,91% ,ces pourcentages rapprochent de ceux trouvés dans une étude en Tunisie qui ont indiqués que les cocci Gram positif dominés dans les bactériémies étaient *S. aureus* (13,6%) (**JABALLAH et al, 2006**), ces bactériémies constituent aussi un site infectieux important au Liban (19%) tandis qu'au Cameroun était juste de 7,1%. Selon Ebongue *et al*, 2014 leur incidence est corrélée à l'augmentation de l'utilisation des cathéters veineux centraux ou périphériques. Le séjour en unité de soins intensifs et le non-respect des règles élémentaires d'asepsie et d'hygiène sont des facteurs de risque supplémentaires. (**EBONGUE et al, 2014**). Selon Asgeirsson *et al*, 2017, la variation du taux de prévalence des bactériémies entre les pays pourrait être due à divers facteurs dont le système d'hémoculture utilisé, le volume de l'inoculum sanguin et le nombre des hémocultures ayant été reçues. La variabilité de la population étudiée et les facteurs de risques qui lui sont attribués participent aussi à la variabilité des taux de positivité (**ASGEIRSSON et al, 2017**). Comme indiquée dans notre étude, le taux des infections pulmonaires au Liban était le plus fréquent 28% comparativement à la France qui a un taux relativement inférieur 11,13%, ces infections sont particulièrement sévères et associées à la production de toxine staphylococcique : la Leucocidine de Pantan-Valentine (LPV) (**VALOUR et al, 2013**). Plusieurs facteurs de risque de pneumopathie nosocomiale à *S. aureus* ont été identifiés, comprenant un âge

avancé, le sexe masculin, l'association de plusieurs comorbidités, la colonisation nasale et trachéale à *S. aureus*, la durée d'hospitalisation et de séjour en unité de soins intensifs. En effet, les données peuvent changer en fonction de temps d'un service à un autre.

Alors qu'il s'agit d'un commensal parmi les plus fréquents de notre flore normale, *Staphylococcus aureus* est un pathogène redoutable qui a su développer des résistances à chaque nouvel antibiotique introduit depuis un demi-siècle. La plasticité de son génome lui confère la capacité de s'adapter à toutes les conditions environnementales, et notamment d'acquérir des gènes de résistance aux antibiotiques et de développer des mécanismes de régulation pour s'adapter à des concentrations croissantes d'antibiotiques (**ZAHAR, 2007**).

*Staphylococcus aureus* montrait une résistance avec l'Oxacilline, la Gentamycine, la Pénicilline, ces résultats sont comparables à ceux rapportés par Ghernaout-Benchouk en 2013, en clinique (**GHERNAOUT-BENCHOUK, 2013**) et la Tétracycline en Algérie. Des pourcentages similaires retrouvés au Cameroun, à l'exception de la Vancomycine qui présente 50% de résistance. La résistance de Staphylocoque aux glycopeptides (Vancomycine) peut être liée les données aux modifications de la paroi bactérienne avec une production accrue de PLP (**QUINCAMPOIT et MINARDI, 2001**).

La résistance aux  $\beta$ -lactamines chez les *Staphylococcus aureus* est engendrée par un mécanisme de résistance extrinsèque par production d'enzymes inactivant l'antibiotique et un mécanisme de résistance intrinsèque par modification des protéines de liaison à la pénicilline (PLP) ou par acquisition de nouvelles PLP(PLP2a). Le gène *blaZ* codant pour les pénicillinases de staphylocoque peut être porté soit par un transposon soit d'origine chromosomique. Cette résistance est liée à une diminution d'affinité des PLP sans production des  $\beta$ -lactamases (**AZZOUZI, 2018**).

La résistance à la Méthicilline (Oxacilline) est très élevée en France (90%), des résultats similaires ont été rapportés par plusieurs études en France (**DUMITRESCU et al, 2010**), et même en Algérie, le Cameroun et le Liban. Cette résistance entraîne une résistance à toutes les  $\beta$ -lactamines, est déterminée par la présence d'un gène pour les  $\beta$ -lactamines et en particulier pour la Méthicilline (**QUINCAMPOIT et MINARDI, 2001**). L'Amikacin et la Neltimicine restent très actifs avec 100% de sensibilité au Cameroun.

# Conclusion

### Conclusion

Au terme de ce travail, nous pouvons donc dire que les infections nosocomiales constituent un problème réel de santé publique du fait de leur fréquence croissante, de leur gravité compte tenu de la multirésistance des germes en cause et de leur coût socio-économique. Si le temps des grandes épidémies est passé, ces infections touchent toujours les malades hospitalisés dans une proportion souvent inquiétante. Selon les données de la littérature, 5 à 10 % des malades hospitalisés contractent une infection nosocomiale lors de leur séjour hospitalier. Le *Staphylococcus aureus* domine la liste des microorganismes responsables des infections nosocomiales.

Notre étude épidémiologique montre une multirésistance qui touche plusieurs molécules allant des  $\beta$ -lactamines, des aminosides et atteignant même la vancomycine qui reste l'antibiotique approprié pour le traitement des infections à *S. aureus*. Cependant, la sélection des souches résistantes aux glycopeptides est une préoccupation, en particulier avec l'isolement de certaines souches avec une sensibilité réduite à la vancomycine. Compte tenu de cette situation, il est intéressant de souligner l'importance de l'introduction et la commercialisation d'autres molécules actives contre le *S. aureus* en Algérie, tels que la Daptomycine, Linézolide, et la Tigécycline.

Les IN sont un indicateur de non-qualité. Leur maîtrise accroît la crédibilité de la structure hospitalière. Elles admettent des facteurs de risque multiples ; certains de ces facteurs peuvent être évités. Par ailleurs, nous avons vu l'intérêt de leur surveillance et de leur prévention :

- Mettre en place en urgence un programme de dépistage nasal au niveau des services à haut risque, ce dépistage doit cibler les patients au moment de leur admission, avec un isolement des patients porteurs considérés comme réservoir potentiel de ces infections.
- Il est nécessaire également de dépister le personnel soignant qui peut être considéré comme réservoir mais aussi comme vecteur de la transmission.
- Il est aussi important de réduire l'utilisation des antibiotiques afin de diminuer la pression de sélection des SARM et d'instaurer des mesures d'hygiène strictes (lavage des mains après chaque geste, changer de gants après toute manipulation...), ainsi que la décontamination de tout l'environnement du malade afin d'éviter toute contamination croisée (porte, chambre, dossier médical, poignée de porte...etc.),

- Enfin, un système de communication doit être mis en place entre les différents services en cas de transfert ou de déplacement du patient infecté ou porteur de *S. aureus*, ainsi qu'avec le laboratoire de microbiologie qui doit signaler la présence de ces SARM et discuter d'un traitement antibiotique adéquat avec le clinicien afin d'éviter tout abus et de limiter ces multirésistances.

En perspective, les données de la littérature citées dans cette synthèse bibliographique, méritent d'être exploiter et compléter par une partie pratique afin de les valider et caractériser mieux les facteurs de risque incriminés dans ces infections, ainsi dans l'amplification de la résistance chez les souches de *S. aureus*.



# Références bibliographiques

### A

**Accarias S.** (2014). *Impact du phénotype des macrophages résidents sur la nature de la réponse inflammatoire précoce lors d'une infection par Staphylococcus aureus*. Thèse de doctorat en immunologie et maladies infectieuses. Toulouse : Université de Toulouse, ,212p.

**Al-Hajje A., Ezedine M., Hammoud H., Awada S., Rachidi S., Zein S. et Salameh P.** (2012). Aspects actuels des infections nosocomiales au Centre Hospitalier Libanais de Beyrouth. *Eastern Mediterranean Health Journal*,18(5) ,495-500.

**Alekshun MN. et Levy SB.** (2007). Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cellular*,128(6), 1037-1050.

**Alioua MA.** (2015). *Les Staphylocoques: sensibilité aux antibiotiques et profil moléculaire de Staphylococcus aureus Résistant à la Méticilline*. Thèse de doctorat en Microbiologie. Annaba : Faculté des Sciences ,221p.

**Allard M.**(2013). *Analyse transcriptomique des gènes de virulence de S.aureus lors de la mammite bovine*. Thèse de doctorat en biologie .Québec : Université Sherbrooke, 162p.

**Allegranzi B., Bagherinejad S., Combescure C.,Graafmans W., Attar H., Donaldson L. et Pittet D.**(2011). Burden of endemic health-care associated infection in developing countries: systematicreview and meta-analysis. *Lancet*,377(9761), 228-241.

**Amazian K., Rossello J., Castella A., Sekkat S., Terzaki S., Dhidah L ., Abdelmoumène T., Fabry J. et les membres du réseau NosoMed.** (2010). Prévalence des infections nosocomiales dans 27 hôpitaux de la région méditerranéenne. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 16(10) ,1070-1078.

**Angandza GS.** (2012). *Recherche des souches de Staphylococcus aureus et pseudintermedius résistant à la méthicilline dans les muqueuses anales et nasales de chiens consultés dans les cabinets vétérinaires de Dakar (Sénégal)*.Thèse de doctorat en médecine vétérinaire. Dakar :Ecole inter - état des sciences et médecine vétérinaires ,66p.

**Asgeirsson H.,Thalme A. et Weiland O.** (2017). *Staphylococcus aureus bacteraemia and endocarditis—epidemiology and outcome. A review Infectious Diseases*, 50(3), 175-192.

## Références bibliographiques

---

**Asseray N., Caillon J., Roux N., Jacqueline C., Bismuth R., Kergueris MF., Potel G. et Bugnon D.**(2002).Different aminoglycoside-resistant phenotypes in a rabbit *Staphylococcus aureus* endocarditis infection model. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* ,46 ,1591-1593.

**Azmoun S.**(2016).*Epidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques au CHU de Marrakech* .Thèse de doctorat en Médecine. Marrakech : Université Cadi Ayyad, 80p.

**Azzouzi FZ.** (2018).*Prévalence du portage nasal du Staphylocoque Aureus Méti-R Communautaire chez les enfants en consultation externe du Centre Hospitalier Universitaire Mohamed VI*. Thèse de doctorat en Pharmacie. Marrakech :Université de Cadi Ayyad,101p.



**Balasubramanian D ., Harper L ., Shopsin B . et Torres VJ.** (2017). *Staphylococcus aureus* pathogenesis in diverse host environments. *Pathogens and Disease*, 75(1), 1-13.

**Battraud P.**(2017).*La résistance aux antibiotiques, un mythe ou une réalité*. Thèse dedoctorat en Pharmacie. France : Université de Lille2, 128p.

**Benhamou D., Carrie AS. et Lecomte F.** (2005). *Staphylococcus aureus*: role and impact in the treatment of nosocomial pneumonia. *Revue des maladies respiratoires*, 22(4), 595-603.

**Berche P., Gallard JL. et Simonnet M.** (1991).Les infections nosocomiales d'origine bactérienne et leur prévention.*In : Bactériologie des infections humaines de la biologie à laclinique*. Paris : Edition Flammarion médecine-sciences, 64-71p.

**Besnier JM. Et Choutet P.** (1993). Infections sur matériel étranger. *Medicine et Maladies Infectieuses*, 23(11): 765-767.

**Birembaux J.**(2017).*Conseils à l'officine : prévention des infections alimentaires chez les populations à risque*. Thèse de doctorat en pharmacie. Lille : université de Lille2 ,66p.

**Boukhatem MN., Ferhat MA., Mohamed RH. Et Lalaoui N.**(2015) . Prevalence andantibiotic resistance of Staphylococci isolated from Kolea Hospital (Algeria). *Journal of Fundamental and Applied Sciences*, 7(2), 260-269.

## **Références bibliographiques**

---

**Brielle R.** (2016). *Etude fonctionnelle d'un système toxine-antitoxine de type I exprimé par Staphylococcus aureus et d'ARN régulateurs associés aux ribosomes bactériens*. Thèse de doctorat en biologie et sciences de la santé .Rennes : Université de Rennes 1,224p.

**Brumfitt W. et Hamilton-Miller JM.**(1990). The world wide problem of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs Under Experimental and Clinical Research*, 16(5), 205-214.

### **C**

**Carattoli A.** (2001). Importance of integrons in the diffusion of resistance. *Veterinary Research*. 32(3-4): 243-259.

**Chaalal W.** (2019) .*Caractérisation moléculaire des souches de Staphylococcus aureus isolées à partir de denrées alimentaires* .Thèse de doctorat en Microbiologie. Oran : Université d'Oran 1 Ahmed Ben Bella, 84p.

**Chabenat H.** (2017).*Potentialité in vitro de 10 huiles essentielles, seules ou en association dans les traitements des infections bactériennes cutanées*. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges : Université de Limoges ,137p.

**Chambers HF. et Deleo FR.** (2009). Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nature Reviews Microbiology*, 7(9), 629-641.

**Chang MD., Sievert DM., Hageman JC., Boulton ML., Fred C., Tenover PD., Frances PD., Sandip MS., James T., Rudrik PD., Guy R., Pupp DPM., William J., Brown PD., Denise C., Scott K. etFridkin MD.**(2003). Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*containing the vanA resistance gene. *New England Journal of Medicine*, 348(14), 1342-1347.

**Chaouch C., Kacem S., Tilouche L., Ketata S., Bouallegue O. et Boujaafar N.** (2014). Infections ostéoarticulaires à *Staphylococcus aureus* portant le gène de la leucocidine de Panton-Valentine. *Médecine et Santé Tropicales*, 25(2), 184-188.

**Chemsi H., Moutaouakkil Y., Chadli M., Sekhsokh Y.**(2014). Dépistage du portage nasal du *Staphylococcus aureus* lors de l'admission des patients à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V. *Journal Marocain des Sciences Médicales.* , 19(3), 20-25.

## Références bibliographiques

---

**Chmagh AA .et Abd Al-Abbas MJ.** (2019). Comparison between the coagulase (coa and vwb) genes in *Staphylococcus aureus* and other staphylococci. *Gene Reports*, 16, 100410.

**Collomb A.** (2011). *Caractérisation de la différence de sensibilité à l'infection par Staphylococcus aureus de deux lignées de souris*. Thèse de doctorat en médecine vétérinaire. Toulouse : Ecole nationale vétérinaire, 66p.

**CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme Société Française de Microbiologie.** (2009). Résistance naturelle aux antibiotiques des principales espèces bactériennes d'intérêt médical. *In : Comité de l'Antibiogramme Société Française de Microbiologie /European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*. Edition Société Française de Microbiologie. 25-118p.

**Corne P.**(2004).*Staphylococcus aureus dans un service de réanimation : étude génétique, phénotypique et épidémiologique* .Thèse de doctorat en biologie santé. Montpellier : Unité de formation et de recherche de médecine, 174p.

**Couderc C.** (2015). *Impact des antibiotiques sur l'histoire naturelle de la colonisation nasale par Staphylococcus aureus* .Thèse de doctorat en épidémiologie. France : Université pierre et marie curie,132p.

### D

**Daddi Oubekka S.** (2012).*Dynamique réactionnelle d'antibiotiques au sein des biofilms de S.aureus : Apport de la microscopie de fluorescence multimodale*. Thèse de doctorat en Microbiologie. Paris : Université Paris sud XI, 187p.

**Daniau C., Lucie L. et Anne BC.**(2017). Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales due à *S. aureus* en établissements de santé en France. *In : Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, mai-juin*. Saint-Maurice : Edition Santé publique France. 270p.

**Daurel C. et Leclercq R.** (2008). L'antibiogramme de *Staphylococcus aureus*. *Revue francophone des laboratoires*,407, 81-90.

**Daurel C. et Leclercq R.** (2010). Faut-il abandonner la vancomycine?. *Archive de Pédiatrie*,17,121-128.

## **Références bibliographiques**

---

**David MD., Kearns AM., Gossain S., Ganner M. et Holmes A.** (2006).Community-associated meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*: nosocomial transmission in neonatal unit. *Journal of Hospital Infection*, 64(3), 244-250.

**Davido B.**(2010).*Etude de la prise en charge ambulatoire des infections cutanées communautaires à staphylocoque doré.* Thèse de doctorat en médecine. Paris : Université Denis Diderot ,57p.

**Dellaras C.**(2007). *Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyses ou de contrôle sanitaire.* Paris :Edition Lavoisier ,476p.

**Delplanque M.**(2018).*Incitations législatives et réglementaires pour favoriser la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques.* Thèse de doctorat en Pharmacie.France : Université de Lille, 98p.

**Déguénonvo LF., Traoré K., Badiane ND., Ka R., Cissoko Y., Diouf A., Lakhe NA., Ka D., Diop SA ., Cisse VMP.,Manga MN., Ndour CT., Soumaré M., Sow Al . et Seydi M.** (2016). Résultats d'une enquête d'incidence des cas d'infections nosocomiales à bactéries multirésistantes dans un centre hospitalier à Dakar (Sénégal). *Revue Malienne d'Infectiologie et de Microbiologie*, 5, 8-25.

**Dia NM., Ka R., Dieng C., Diagne R., Dia ML.et Fortes L.**(2008). Résultats de l'enquête de prévalence des infections nosocomiales au CHNU de Fann (Dakar, Sénégal). *Médecine et maladies infectieuses*,38(5) ,270-274.

**Dicko OA.**(2013).*Prévalence des souches de Staphylococcus aureus résistantes à la méthicilline au CHU point G de 2007-2009.* Thèse de doctorat en pharmacie. Bamako : Université des sciences, des techniques et des technologies, 91p.

**Dionne J.** (1984).*Etude épidémiologique des infections nosocomiales à Staphylococcus aureus.* Thèse de doctorat en Sciences de l'environnement .Canada : Université de Québec, 132p.

**Ducel G., Fabry J. et Nicolle L.** (2002). *Prévention des infections nosocomiales.* Genève, suisse : Edition Organisation mondiale de la santé,80p.

## Références bibliographiques

---

**Dumitrescu O., Dauwalder O., Boisset S., Reverdy ME., Tristan A. et Vandenesch F.** (2010). Résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus*-Les points-clés en 2010. *médecine/sciences*, 26(11), 943-949.

**Durand G.** (2009). *Caractérisation, épidémiologie et pathogénie d'un clone de Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline portant le gène de la toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1)*. Thèse de doctorat. Lyon : Université Claude Bernad, 209p.

### E

**Ebongue CO., Mefo'o JN., Dongho EN., Moukoko EE., AdiogoD. Et Beyihabd G.**(2014). Profil bactériologique et sensibilité aux antibiotiques des isolats d'hémoculture (2006–2011) à Douala, Cameroun. *Revue Malienne d'Infectiologie et de Microbiologie*, (2), 27-39.

**Elhamzaoui S., Benouda A., Allali F., Abouqual R. et Elouennass M.** (2009). Sensibilité aux antibiotiques des souches de *Staphylococcus aureus* isolées dans deux hôpitaux universitaires à Rabat, Maroc. *Médecine et maladies infectieuses*, 39(12), 891-895.

**Ellenberg E.** (2005). Analyse terminologique des définitions données à l'infection nosocomiale et proposition d'une définition. *La Revue de médecine interne*, 26(7), 572-577.

**El Ghazi K., Elfakir S., Berraho M., Tachfouti N., Serhier Z., Kanjaa C. et Nejjar C.** (2007). Prévalence et facteurs de risque des infections nosocomiales au CHU Hassan II de Fès (Maroc). *Eastern Mediterranean Health Journal*, 13(1), 56-63.

### F

**Foster TJ. et Geoghegan JA.**(2015). *Staphylococcus aureus*. In: *Molecular Medical Microbiology*, Galveston : Edition Elsevier, 655-674p.

**Fisher JF., Fuda CC. et Mobashery S.** (2005).  $\beta$ -Lactam resistance in *Staphylococcus aureus*: the adaptive resistance of a plastic genome. *Cellular and molecular life sciences*, 62(22), 2617.

### G

## Références bibliographiques

---

**Gallon O., Guillet C., Lamy B., Laurent F., Doucet F., Decousser JW. et Collège de Bactériologie Virologie Hygiène Study Group.** (2009). *In vitro* activity of daptomycin against Staphylococci isolated from bacteremia and community-on set skin and soft tissue infections in France: data from two nation wide studies. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 28(10), 1209-1215.

**Gansmandel T.**(2011). *Etude épidémiologique des résistances d'Escherichia Coli BLSE au centre hospitalier de Valenciennes en 2006.* Thèse de doctorat en Biologiemédicale. Lille : Université de Lille 2, ,145p.

**Ghernaout-Benchouk S.** (2013). *Prévalence du portage nasal de Staphylococcus aureus : son rôle dans l'infection du site opératoire.*Thèse de doctorat en sciences médicales. Tlemcen : Université Aboubeker Belkaid, 175p.

**Gibreel A. et Sköld O.** (1999). Sulfonamide Resistance in Clinical Isolates of *Campylobacter jejuni*: Mutational Changes in the Chromosomal Dihydropteroate Synthase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43(9), 2156-2160.

**Gordon RJ. et Lowy FD.** (2008). Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clinical infectious diseases*, 46(5), 350-359.

**Guardabassi L. et Courvalin P.** (2005). Modes of antimicrobial action and mechanisms of bacterial resistance. *Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin*, 1-18.

## H

**Hamza R.** (2010). Epidémiologie des infections associées aux soins. *Revue Tunisienne d'Infectiologie-Janvier*, 4, 1-4.

**Hamze M., Dabboussi F., Daher W. et Izard D.** (2003). Résistance aux antibiotiques de *Staphylococcus aureus* au Nord du Liban: place de la résistance à la méticilline et comparaison des méthodes de détection. *Pathologie biologie*, 51(1), 21-26.

**Hardy KJ., Hawkey PM., Goa F. et Oppenheim BA.** (2004). Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in the critically ill. *British journal of anaesthesia*, 92(1), 121-130.

**Hennekinne JA.** (2009). *Nouvelles approches pour la caractérisation des toxi-infections alimentaires à staphylocoques à coagulase positive.* Thèse de Doctorat en



## **Références bibliographiques**

---

Agronomie.Paris : Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'environnement, 183p.

**Hnich H.** (2017). *La résistance bactérienne : mécanismes et méthodes de détection au laboratoire.* Thèse de Doctorat en Médecine. Maroc : Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, 272p.

**Hodille E.**(2018). *Les facteurs de virulence staphylococciques : interaction avec les mastocytes humains et modulation de leur expression par les antibiotiques.* Thèse de doctorat en Micro-organismes, interactions, infections. Lyon : Université Claude Bernard,210p.

### **J**

**Jaballah NB., Bouziri A., Kchaou W., Hamdi A., Mnif K., Belhadj S. et Kazdaghli K.** (2006). Epidémiologie des infections bactériennes nosocomiales dans une unité de réanimation néonatale et pédiatrique tunisienne. *Médecine et maladies infectieuses*,36(7), 379-385.

**Jevons MP.**(1961). "Celbenin"-resistant staphylococci. *British Medical Journal*, 1(5219), 124.

### **K**

**Kasten MJ.**(1999). Clindamycin, metronidazole, and chloramphenicol. *In Mayo Clinic Proceedings*,74(8), 825-833.

**Kiptoo Kiplagat V.** (2012). *Profil de sensibilité aux antibiotiques des isolats de Staphylococcus aureus des hémocultures, cathéters et des prélèvements de pus à l'Hôpital Militaire d'instruction Mohammed V -Rabat.* Thèse de doctorat en pharmacie. Maroc: Université Mohammed V, 37p.

**Kupfer M., Jatzwauk L., Monecke S., Möbius J. et Weusten A.** (2010). MRSA in a large German University Hospital: Male gender is a significant risk factor for MRSA acquisition.*Journal German Medical Science Krankenhaushygieneinterdisziplinär*,5(2), 1-7p.

### **L**

## Références bibliographiques

---

**Larpent JP.** (2010). *Staphylococcus aureus*. France : Editions documentation et technique, Lavoisier, 279p.

**Lays C.** (2012). *ARN régulateurs de Staphylococcus aureus : Rôle de RsaA dans la formation du biofilm et de la capsule, Niveaux d'expression des ARN dans les prélèvements cliniques*. Thèse de doctorat en Microbiologie Modélisation. Lyon : Université Claude Bernard, 214p.

**Leclercq R.** (2002). Résistance des staphylocoques aux antibiotiques. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 21(5), 375-383.

**Lee SC., Hua CC., Yu TJ., Shieh WB. et See LC.** (2005). Risk factors of mortality for nosocomial pneumonia : importance of initial anti-microbial therapy. *International Journal of Clinical Practice*, 59(1), 39-45.

**Lemsanni M.** (2016). *Les infections nosocomiales en réanimation pédiatrique*. Thèse de doctorat en Médecine. Maroc : Université de Cadi Ayyad, 135p.

**Lowy FD.** (2003). Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *The Journal of clinical investigation*, 111(9), 1265-1273.

### M

**Mangin L.** (2016). *Antibiotiques et résistances: enquête sur les connaissances et les comportements du grand public*. Thèse de doctorat en Pharmacie. France: Université de Lorraine, 124p.

**Mastouri M., Nour M., Nejma MB., Bouallegue O., Hammami M. et Khedher M.** (2006). Résistance aux antibiotiques de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline: détection des premières souches de sensibilité diminuée aux glycopeptides en Tunisie. *Pathologie Biologie*, 54(1), 33-36.

**Mehdi S.** (2008). *La fréquence des bactéries multirésistantes à l'hôpital Hassan ii de Settat*. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Rabat : Université Mohamed V, 51p.

**Mendes S.** (2005). *Etude des variants métaboliques dans le genre Staphylococcus, caractérisation in vitro et étude prospective in vivo*. Thèse de doctorat en Médecine. Nantes : Université de Nantes, 112p.

## Références bibliographiques

---

**Mirabaud MI.** (2003). *Entérobactéries à bêta-lactamases à spectre élargi en pédiatrie en 1996*. Thèse de doctorat en Médecine. Genève / Suisse : Université de Genève, 121p.

**Mortaji A.** (2019). *Ecologie bactérienne en réanimation et profil de résistance aux antibiotiques*. Thèse de doctorat en Médecine. Marrakech : Université Cadi Ayyad, 127p.

**Muller AA., Mauny F., Bertin M., Cornette C., Lopez-Lozano JM., Viel JF., Daniel RT. et Bertrand X.** (2003). Relationship between spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in a French university hospital. *Clinical Infectious Diseases*, 36(8), 971-978.

### N

**Naili DS. Et Meziani N.** (2019). *Etude du portage de Staphylococcus aureus chez les animaux de rentes et leur implication dans les mammites*. Thèse de doctorat en Médecine vétérinaire. Blida : Institut des sciences vétérinaires ,45p.

**Nhan TX., Gillet Y. et Vandenesch F.** (2012). Diagnostic et traitements des infections toxiques à *Staphylococcus aureus*. *Journal des anti-infectieux*, 14(3), 117-126.

**Nikaido H.** (2009). Multidrug resistance in bacteria. *Annual review of biochemistry*, 78, 119-146.

**Njall C., Adiogo D., Bita A., Ateba N., Sume G., Kollo B., Fidèle B. et Tchoua R.** (2013). Écologie bactérienne de l'infection nosocomiale au service de réanimation de l'hôpital Laquintinie de Douala, Cameroun. *The Pan African Medical Journal*, 14.1-8.

**Nuyttens H., Thomas D., Rogé J. et Mignon K.** (2011). Analyse immunoprotéomique comparative des sécrétomes de souches de *Staphylococcus aureus* et *S. epidermidis* chez les patients souffrant d'infections sur prothèses articulaires. *Pathologie Biologie*, 59(1), 1-8.

### O

**Oliveira D., Borges A. et Simões M.** (2018). *Staphylococcus aureus* toxins and their molecular activity in infectious diseases. *Toxins*, 10(6), 252.

**O'Neil MJ., Heckelman PE. et Koch CB.** (2006). The Merck index: An encyclopedia of chemicals drugs, and biologicals. *Journal of the American Chemical Society*, 10(2), 22-23.

## Références bibliographiques

---

**Ouhibi B.** (2015). *Epidémiologie des infections nosocomiales en milieu de réanimation*. Thèse de doctorat en Médecine. Maroc : Université de Cadi Ayyad, 50p.

### Ð

**Parlet CP., Brown MM. et Horswill AR.** (2019). Commensal staphylococci influence *Staphylococcus aureus* skin colonization and disease. *Trends in microbiology*, 27(6), 497-507.

**Perez P.** (2013). *Typage de Staphylococcus aureus par HLVA : Etude de faisabilité de la détection par HRM*. Thèse de doctorat en Médecine. Nancy : Université de Lorraine, 121p.

**Pierrot S.**(2015). *Portage de bactéries multirésistantes en structures d'accueil pour personnes âgées : Evaluation d'une politique de dépistage cible en fonction des facteurs de risque*. Thèse de doctorat en Pharmacie. France : Université de Lorraine, 110p.

**Piewngam P. et Otto M.** (2020). Probiotics to prevent *Staphylococcus aureus* disease?. *Gut Microbes*, 11(1), 94-101.

**Prescott., Willey., Sherwood., Woolverton.**(2013). Les bactéries : les Gram-positives à faible teneur en G+C dans l'ADN. *In : Microbiologie*. Bruxelles: Edition De Boeck supérieur ,551-1070p.

**Price JR., Cole K., Bexley A., Kostiou V., Eyre DW., Golubchik T., Wilson D., Crook DW., Walker S., Timothy E., John P. et Llewelyn MJ.** (2016). Transmission of *Staphylococcus aureus* between health-care workers, the environment, and patients in an intensive care unit: a longitudinal cohort study based on whole-genome sequencing. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(2), 207-214.

### Q

**Quincampoix JC. et Mainardi JL.** (2001). Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif. *Réanimation*, 10(3), 267-275.

### R

**Rahal K., Belouni R., Tali-maamar H., Boudouane M., Missoum MFK., Benslimani A. et Aboun A.** (2011). Etat de la résistance aux antibiotiques d'autres espèces bactériennes et surveillance des bactéries multirésistantes (BMR) en Algérie. *Revue bibliographique*.

## *Références bibliographiques*

---

*In* : *Surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques*. 12<sup>ème</sup> rapport d'évaluation (de janvier à décembre 2010), 59-149p.

**Rahal K., Belouni R., Tali-maamar H., Boudouane M., Missoum MFK., Benslimani A. et Aboun A.** (2012). Etat de la résistance aux antibiotiques d'autres espèces bactériennes et surveillance des bactéries multirésistantes (BMR) en Algérie. Revue bibliographique. *In* : *Surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques*. 13<sup>ème</sup> rapport d'évaluation (de janvier à décembre 2011), 65-139p.

**Rahal K., Belouni R., Tali-maamar H., Boudouane M., Missoum MFK., Benslimani A. et Aboun A.** (2017). Etat de la résistance aux antibiotiques d'autres espèces bactériennes et surveillance des bactéries multirésistantes (BMR) en Algérie. Revue bibliographique. *In* : *Surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques*. 16<sup>ème</sup> rapport d'évaluation (de janvier à décembre 2015), 68-113p.

**Rahal K., Belouni R., Tali-maamar H., Boudouane M., Missoum MFK., Benslimani A. et Aboun A.** (2018). Etat de la résistance aux antibiotiques et surveillance des bactéries multirésistantes (BMR) en Algérie. Revue bibliographique. *In* : *Surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques*. 18<sup>ème</sup> rapport d'évaluation (de janvier à décembre 2017), 139-157p.

**Rahal K., Belouni R., Tali-maamar H., Boudouane M., Missoum MFK., Benslimani A. et Aboun A.** (2019). Etat de la résistance aux antibiotiques et surveillance des bactéries multirésistantes (BMR) en Algérie. Revue bibliographique. *In* : *Surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques*. 19<sup>ème</sup> rapport d'évaluation (de janvier à décembre 2018), 133-145p.

**Ramdani BN., Michèle Bes., Meugnier H., Forey F., Reverdy ME., Gerard L., Vandenesch F., Tazir M. et Etienne J.** (2006). Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains Resistant to Multiple Antibiotics and Carrying the Chemotherapy. *Journal Antimicrob Agents Chemother*, 50(3): 1-3.

**Ravaoarino M. et Therrien C.** (1996). Comparative in vitro activity of nine anti-staphylococcal agents against 275 recent isolates of Gram-positive cocci. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 7(3), 167-170.

## Références bibliographiques

---

**Razafimpanarivo M., Rakotoarivony ST., Andrianarivelo AM., Rafalimanana C., Rasamindrakotroka MT., Ramarison G. et Rasamindrakotroka A.** (2009). Un cas de surinfection urinaire à *Escherichia coli* monosensible contractée en réanimation au CHU d'Antananarivo Madagascar. *Revue d'Anesthésie-Réanimation et de médecine d'urgence*, 1(2), 14-16.

**Rebiahi SA.** (2012). *Caractérisation de souches de Staphylococcus aureus et étude de leur antibiorésistance au niveau du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen*. Thèse de doctorat en Biologie. Tlemcen : Université de Tlemcen, 118p.

**Robert D.** (2013). *Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM): généralités, antibiotiques actifs, résistances acquises, et implication en pathologie communautaire illustrée par l'exemple des infections acquises au cours de la pratique sportive*. Thèse de doctorat en Pharmacie. France : Université d'Angers, 125p.

**Ross JE., Farrell DJ., Mendes RE., Sader HS. et Jones RN.** (2011). Eight-year (2002-2009) summary of the linezolid (Zyvox® Annual Appraisal of Potency and Spectrum; ZAAPS) program in European countries. *Journal of chemotherapy*, 23(2), 71-76.

### §

**Sadsad R., Sintchenko V., Mcdonnell, Gilbert GL., Jan K., Amphia Z . et The Netherlands.** (2013). Effectiveness of hospital-wide methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection control policies differs by ward specialty. *Journal Pone*, 8(12), e83099.

**Soussy CJ.** (2007). Résistance Bactérienne aux antibiotiques. *In : Les infections urinaires*. Paris : EditionSpringer, 21-46p.

### †

**Tankovic J., Aubry-Damon H. et Leclercq R.** (1997). Résistance aux antibiotiques autres que les bêta-lactamines chez *Staphylococcus aureus*. *Médecine Maladie Infectieuse*, 27, 207-216.

**Tasse J.** (2017). *Apport de l'antibiofilmogramme et de la mesure de la capacité de formation du biofilm dans la prise en charge des infections osteo-articulaires à staphylocoques*. Thèse de doctorat. France : Université Claude Bernard Lyon 1, 245p.

## Références bibliographiques

---

**Tasseau F. et Baron D.** (1989). *Infections nosocomiales*. In: Bruker Get Fassined. Paris: Edition Ellipses, 478-479p.

**Togo A., Coulibaly Y., Keita M., Traore A., Kante L., Diakite I. et Diallo G.** (2009). Infections nosocomiales en chirurgie pédiatrique au Mali. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 22(6), 273-277.

**Touaitia R.** (2016). *Staphylococcus aureus résistant à la méticilline : Emergence et mécanismes de résistance*. Thèse de doctorat en Microbiologie Appliquée. Annaba : Université Badji Mokhtar, 106p.

**Tremblay C.** (2008). Mise à jour du traitement des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline. *Pharmactuel*, 41(5).

### V

**Valour F., Chebib N., Gillet Y., Reix P., Laurent F., Chidiac C. et Ferry T.** (2013). Infections broncho-pulmonaires à *Staphylococcus aureus*. *Revue de Pneumologie Clinique*, 69(6), 368-382.

**Van Belkum A., Damian CM., Jan N., Willem B., Van Leeuwen., Willem VW., Margreet C., Vos., Heiman FL., Wertheim 1. et Verbrugh HA.** (2008). Co-evolutionary aspects of human colonisation and infection by *Staphylococcus aureus*. *Infection, Genetics and Evolution*, 9(1), 32-47.

**Varshney JP., Kapur MP. et Sharma A.** (1993). Studies on some biochemical characteristics of *Staphylococcus aureus* of buffalo mammary origin. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 16(4), 317-321.

**Vincenot F., Saleh M. et Prévost G.** (2008). Les facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus*. *Revue Francophone des laboratoires*, (407), 61-69.

### W

**Walana W., Bernard PB., Eugene DK., Samuel A., Vicar KE., Iddrisu BY., Alhassan AM. et Juventus BZ.** (2020). *Staphylococcus aureus* nasal carriage among health care workers, inpatients and care takers in the Tamale Teaching Hospital, Ghana. *Scientific African*, 8, e00325.

## **Références bibliographiques**

---

**Wertheim HF., Melles DC., Vos MC., Van LW., Van A., Verbrugh HA. et Nouwen JL.** (2005). The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *The Lancet Infectious Diseases*, 5(12), 751-762.

**Wu G., Abraham T., Rapp J., Vastey F., Saad N. et Balmir E.**(2011). Daptomycin: Evaluation of a high-dose treatment strategy. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 38(3):192–196.

### **Z**

**Zahar JR.** (2007). Lutte contre les infections nosocomiales en France-Où en sommes-nous en 2007? *médecine/sciences*, 23(6-7), 644-645.

**Zahir H., Draiss G., Rada N., Abourrahouat A., Sbihi M., Bouskraoui M. et Soraa N.** (2019). Écologie microbienne et sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées d'infections urinaires chez l'enfant au Maroc. *Revue Francophone des Laboratoires*, (511), 65-70.

**Zeroual Z.**(2012). *Profil épidémiologique et bactériologique des infections nosocomiales (A propos d'une Enquête de prévalence des infections nosocomiales du CHU Ibn Sina de Rabat Janvier-2010)*.Thèse de doctorat en Pharmacie.Rabat : Université Mohammed V, 113p.



## Résumé

L'infection nosocomiale associée à *Staphylococcus aureus* est un problème de santé important en raison des isolats qui peuvent impliquer des souches multirésistantes. L'acquisition de *S. aureus* est liée à quelques facteurs de risque tel que : Le portage nasale l'âge, le sexe, le service, l'antibiothérapie, les maladies chroniques et l'intervention chirurgicale...etc. La résistance croissante de ce pathogène à divers antibiotiques complique le traitement des IN à *S. aureus*. L'étude de sensibilité aux antibiotiques dans différents pays du monde notamment en Algérie à permet de détecter des souches très résistantes à la pénicilline atteignant 99%, la kanamycine 41%, gentamycine 23%, les fluoroquinolones en progression. Des souches sont 100% sensible à la vancomycine et la teicoplanine, ces études ont également montrée une prédominance de SARM qui connaît une croissance continue dans le monde. Dans le cadre de lutte contre les IN dues à *S.aureus*, ce travail montre l'importance de la prévention qui reste le seul moyen pour limiter le risque d'infection nosocomiale reposant sur l'établissement de recommandations écrites précisant les règles d'hygiène et d'asepsie.

**Mot clef :** Hôpital, Infection nosocomiale, *S. aureus*, Résistance, SARM.

## Abstract :

Nosocomial infection associated with *Staphylococcus aureus* is a significant health problem due to the isolates that may involve multidrug resistant strains. The acquisition of *S. aureus* is linked to a number of risk factors such as: Nasal carriage, age, sex, service, antibiotic therapy, chronic diseases and surgery, etc. The increasing resistance of this pathogen to various antibiotics complicates the treatment of *S. aureus* NI. The antibiotic sensitivity study in various countries around the world, particularly in Algeria, has made it possible to detect strains that are very resistant to penicillin reaching 99%, kanamycin 41%, gentamycin 23%, and increasing fluoroquinolones. Some strains are 100% sensitive to vancomycin and teicoplanin, these studies have also shown a predominance of MRSA which is experiencing continuous growth in the world. In the context of the fight against NI caused by *S. aureus*, this work shows the importance of prevention, which remains the only way to limit the risk of nosocomial infection, based on the establishment of written recommendations specifying the rules of hygiene and asepsis.

**Key word :** Hospital , Nosocomial infection, *S. aureus* ,Resistance, MRSA.

## ملخص

تعد عدوى المستشفيات المرتبطة بالمكورات العنقودية الذهبية مشكلة صحية كبيرة بسبب العازلات التي يمكن أن تشمل سلالات متعددة المقاومة للأدوية. يرتبط اكتساب بكتيريا المكورات العنقودية الذهبية ببعض عوامل الخطر: عربة الأنف، العمر، الجنس، الخدمة، العلاج بالمضادات الحيوية، الأمراض المزمنة و الجراحة، الخ. تزيد مقاومة هذا العامل الممرض للمضادات الحيوية المختلفة من تعقيد علاج عدوى المستشفيات التي تسببها المكورات العنقودية الذهبية. دراسة الحساسية للمضادات الحيوية في بلدان مختلفة حول العالم، وخاصة في الجزائر، سمحت باكتشاف سلالات شديدة المقاومة للبنسلين، التي تصل إلى 99%، الكاناميسين 41%، الجنتاميسين 23%، و زيادة الفلوروكينولونات، بعض السلالات حساسة بنسبة 100% للفانكوميسين و التيكوبلانين. و قد أظهرت هذه الدراسة أيضا غلبة المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميتيسيلين التي تشهد نموا مستمرا في العالم. في سياق عدوى المستشفيات التي تسببها المكورات العنقودية الذهبية، يظهر هذا العمل أهمية الوقاية التي تظل الطريقة الوحيدة للحد من الإصابة بعدوى المستشفيات، بناء على وضع توصيات مكتوبة، تحدد قواعد النظافة و التعقيم.

**الكلمات المفتاحية:** مستشفى، عدوى المستشفيات، المكورات العنقودية الذهبية، المقاومة، المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميتيسيلين .