

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 : Science biologique

Spécialité : Microbiologie appliquée

Présenté par :

HADIOUCHE Sabrina et DEROUICHE Bekhi

Thème

Etat de l'art de la résistance aux antibiotiques des souches de
Staphylococcus aureus

Soutenu le : 17 / 09 / 2020

Devant le jury composé de :

Nom et Prénom

Grade

Mr REMINI H.

MCB

Univ. de Bouira

Président

Mme DJENADI K.

MAB

Univ. de Bouira

Examineur

Mme BENBARA T.

MAA

Univ. de Bouira

Promotrice

Année Universitaire : 2019/2020

Remerciement

Nous remercions en premier lieu le bon Dieu de nous avoir mise sur le bon chemin et de nous avoir éclairé la voie du savoir.

Nous vous remercions vivement notre chère promotrice Mme BENBARA pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Veuillez, cher Maître, trouvé dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

Nous remercions spécialement Mr DAHMOUNE, chef de département de biologie, pour le soutien qu'il nous a témoigné.

Nous vous remercions sincèrement Mme MEDBOUA, Responsable de spécialité microbiologie appliquée pour votre disponibilité, votre aide précieuse et pour toutes les heures que vous nous a consacrées.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Nous remercions tous nos enseignants pour l'attention particulière qu'ils nous ont prêtée aux cours de l'année d'étude à la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre.

Enfin nous adressons nos plus sincères remerciements à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.



Sabrina et Bekfi

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A Mon très cher Père : Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour et le respect que j'ai toujours pour vous. A l'homme qui m'a aidé à comprendre la vie et devenir plus forte ; MERCI pour tous ce que tu m'as appris ; tes conseils, tes leçons qui resteront un héritage précieux pour le reste de ma vie.

A mon grand amour, l'ange qui me protège pour toujours, à ma source de tendresse de soutiens et de sacrifices, à la femme qui ne cesse de me combler d'amour, tu étais toujours mon secret de bonheur et la raison pour laquelle je survive ; à toi la plus belle MAMAN

Je dédie ce travail à mon précieux cher frère «Amar» Merci pour votre soutien et vos encouragements tout au long de mes études.

A mes Très Chères Sœurs : Fatima, Kahina, Fadhila et Romaisa : Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler. Merci pour votre soutien et vos encouragements tout au long de mes études.

A toute ma famille paternelle et maternelle «HADIOUCHE et BOUAOUD» : mes chers oncles, tantes, cousins et cousines, vous avez de près ou de loin contribué à ma formation.

A mes chères amies, Indji, Saliha, Rachida, Razika, Hakima et Meriem. En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A mon binôme et mon amie Bekhi pour toutes ces années passées ensemble, tous les moments vécus ensemble, pour ton amitié et pour ton soutien.

A ma deuxième famille, mes très chères amies : Merci pour l'ambiance, le soutien dans les moments de joies et les moments un peu plus difficiles



Sabrina

Dédicaces

Avant toute chose je tiens à remercier Dieu le tout puissant pour m'avoir donné la force et la patience afin de réaliser ce modeste travail que je dédie particulièrement à:

Mon père comme témoignage de ma reconnaissance pour ses serais toujours redevable et l'intérêt qu'il n'a jamais cessé de porter à mes études, paix à son âme.

A ma chère mère adorée qui s'est sacrifiée pour mon éducation et ma réussite et de lui dire que tu as été pour moi ma meilleure école et mon meilleur professeur.

A mes frères Daou et Mehend Arezki et mes très chères sœurs : Nadia et Roza : Je vous souhaite un avenir plein d'essor et réussite.

A toute ma famille paternelle et maternelle «DEROUICHE et BOUSSA» : mes chers oncles, tantes, cousins et cousines, vous avez de près ou de loin contribué à ma formation.

A mon binôme et mon amie Sabrina, Merci pour tes efforts, ta patience et pour tous les moments que nous avons vécu ensemble,

A tous ceux qui m'ont soutenue et aidée pour la réalisation de ce modeste travail et tous ceux qui me sont chers.



Bekhi

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction1

Chapitre I: Généralités sur *Staphylococcus aureus*

1. Le genre <i>Staphylococcus</i>	3
1.1. Historique	3
1.2. Taxonomie	3
2. L'espèce <i>Staphylococcus aureus</i>	4
2.1. Habitat	4
2.2. Caractères morphologiques	5
2.3. Caractères moléculaires.....	6
2.4. Caractères culturels.....	6
2.5. Caractères biochimiques.....	7
3. Pouvoir pathogène et facteurs de virulence	8
3.1. Les composants de la paroi.....	8
3.2. Protéines de surface.....	9
3.3. Substances élaborées par <i>S. aureus</i>	11
3.3.1. Les enzymes	11
3.3.2. Les Toxines	12
4. Les infections staphylococciques	14
4.1. Principales pathologies.....	14
4.1.1. Staphylococcies cutané-muqueuses	14
4.1.2. Septicémie	16
4.1.3. Entérocolites aiguës	17
4.1.4. Les maladies liées à la production de toxines (Toxémie)	17
4.1.5. Autres infections staphylococciques (infections nosocomiales)	18
4.2. Diagnostic	19
4.2.1. Le prélèvement	20
4.2.2. L'examen microscopique du produit pathologique.....	20
4.2.3. Isolement.....	20

4.2.4. Identification	20
4.2.5. Antibiogramme.....	22
4.2.6. PCR.....	23
4.3. Traitement.....	23
4.4. Prévention.....	23

Chapitre II : Résistance de *S. aureus* aux antibiotiques

1. Les antibiotiques.....	24
1.1. Définition.....	24
1.2. Critères de classification des antibiotiques.....	24
1.3. Classification des antibiotiques.....	25
1.3.1. Selon le mode d'action	25
1.3.2. Selon la structure chimique	25
1.4. Mécanisme d'action.....	30
1.4.1. Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.....	30
1.4.2. Inhibition de la synthèse protéique	32
1.4.3. Inhibition de la réplication de l'ADN.....	33
1.4.4. Inhibition de la synthèse de la membrane cytoplasmique.....	34
2. La résistance aux antibiotiques.....	35
2.1. Définition de la résistance bactérienne.....	35
2.2. Types de résistance.....	35
2.3. Principaux modes de résistance bactérienne.....	35
2.3.1. Phénomène d'imperméabilité	36
2.3.2. Phénomène d'efflux	36
2.3.3. Résistance par modification enzymatique.....	37
2.3.4. Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique	37
2.3.5. Protection de la cible de l'antibiotique	37
2.3.6. Piégeage de l'antibiotique.....	38
3. Résistance de <i>Staphylococcus aureus</i> aux antibiotiques	38
3.1. Résistance aux bêtalactamines.....	38
3.1.1. Résistance par production de β -lactamases.....	38
3.1.2. Modification de la cible	38
3.2. Résistance aux glycopeptides	39
3.2.1. <i>S. aureus</i> hautement résistants à la vancomycine (VRSA).....	39

Table des matières

3.2.2. VISA / GISA	39
3.2.3. Hétéro VISA.....	39
3.3. Résistance aux aminosides	39
3.4. Résistance aux fluoroquinolones	40
3.5. Résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramine (MLS).....	40
3.6. Résistance aux tétracyclines	41
3.7. Résistance à la rifampicine	41
4. Les facteurs induisant la résistance aux antibiotiques	41
Conclusion	43

Références bibliographiques

Résumé

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
ARN_r	Acide ribonucléique ribosomique
CMI	Concentration minimale inhibitrice
DNase	Désoxyribonucléase
EI	Endocardite infectieuse
ETA	Exfoliatines A
ETB	Exfoliatines B
FAME	Fatty Acid Modifying Enzym
GC	Guanine et Cytosine
GISA	<i>Glycopeptide Intermediate S.aureus</i>
GSC	Gélose au sang cuit
IL	Interleukine
INFα	Interféron- α
KDa	kilodalton
KT	Cathéter
LBA	Lavage bronchoalvéolaire
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LPS	Lipopolysaccharide
LVP	Leucocidine de Panton Valentine
MLS	Macrolides-Lincosamides-Streptogramines
MSCRAMM	<i>Microbial Surface component Recognizing Adhesive Matrix Molecule</i>
NAG	N- acétylglucosamine
NAM	Acide N-acétylmuramique
ORL	Oto-rhino-laryngologie
pb	Paires de bases
PCR	Polymerase Chain Reaction
pH	Potentiel Hydrogène
PLP	Protéines liants à la pénicilline
PM	Poids moléculaire
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistants à la méthicilline
SCN	Staphylocoques à coagulase négative

Liste des abréviations

SCP	Staphylocoques à coagulase positive
SCTS	Toxine du Syndrome du Choc Toxique Staphylococcique
SEA	Enterotoxines staphylococciques A
SEB	Enterotoxines staphylococciques B
SEC	Enterotoxines staphylococciques C
SEM	Enterotoxines staphylococciques M
TIA	Toxi-infection alimentaire
TNF	Facteur de nécrose tumorale
TSS	Syndrome du choc toxique
VISA	<i>Vancomycin Intermediate S.aureus</i>
VRSA	<i>S. aureus</i> hautement résistants à la vancomycine

Figure 1 : Ultra structure de biofilm de <i>S. aureus</i> vue sous microscope électronique à balayage. Grossissement x 10000	5
Figure 2 : Facteurs de virulence de <i>S. aureus</i>	8
Figure 3 : Structure de la paroi de <i>S. aureus</i>	8
Figure 4 : Fixation des immunoglobulines à la surface de <i>S. aureus</i> sur la protéine A	10
Figure 5 : Folliculite (A) et furoncle (B)	15
Figure 6 : Furonculose	15
Figure 7 : L'anthrax	15
Figure 8 : Impétigo bulleux	16
Figure 9 : L'abcès	16
Figure 10 : Protocole de recherche de <i>Staphylococcus</i> dans les produits pathologiques	19
Figure 11 : Diversité des antibiotiques de type β -lactames:principaux cycles et antibiotiques répétés	26
Figure 12 : La structure chimique général des pénicillines	26
Figure 13 : La structure chimique du noyau de base des céphalosporines	27
Figure 14 : La structure chimique des carbapénèmes	27
Figure 15 : La structure chimique des monobactames	28
Figure 16 : La structure chimiques de vancomycine (VM) et teicoplanine(TP)	28
Figure 17 : Noyau central des aminosides, composé de 2-désoxytreptamine (droit) et de glucosamine (à gauche)	29
Figure 18 : La structure chimique d'azithromycine.....	29
Figure 19 : La structure chimique des quinolones	29
Figure 20 : Mode d'action des antibiotiques	30
Figure 21 : Mécanisme d'action de pénicilline	31
Figure 22 : Mécanisme d'action de la vancomycine	32
Figure 23 : Mécanisme d'action des macrolides	33
Figure 24 : Mécanisme d'action des quinolones	34
Figure 25 : Mécanisme d'action des polymyxines. Cellule bactérienne en absence (A) et en présence (B) de polymyxine.	34

Liste des tableaux

Tableau I : Toxi-infection staphylococciques et toxines impliquées.....18

Tableau II : Les facteurs induisant la résistance aux antibiotiques42

Introduction

Les bactéries, apparues sur terre il y a 3.8 milliards d'années, se rencontrent partout et se multiplient, quand les circonstances qui leur sont favorables se présentent, avec une remarquable rapidité [1]. Le domaine *Bacteria* comporte tous les procaryotes pathogènes connus à ce jour ainsi que certaines d'autres espèces non pathogène. *Staphylococcus aureus* est une espèce très connue dans ce domaine et qui est à la fois un germe commensal et un agent pathogène majeur de l'Homme, impliqué dans 1 à 5% des infections communautaires et jusqu'à 30% des infections nosocomiales. Les infections à *S. aureus* sont très polymorphes, allant d'atteintes cutanées bénignes (furoncles ou panaris) à des pathologies mettant en jeu le pronostic vital (septicémies, endocardites, pneumopathies et les infections du système nerveux central). C'est l'un des principaux agents étiologiques des infections suppuratives superficielles et profondes ainsi que des syndromes liés à l'action des toxines [2].

La virulence de ce germe dépend de plusieurs composants extracellulaires, incluant les protéines de surface, la capsule, les enzymes et les différentes toxines [3]. L'utilisation abusive et non modérée des agents antimicrobiens a mené vers l'émergence de souches multi-résistantes, un problème de grande ampleur notamment pour les pays développés [4].

Les infections staphylococciques sont observées dans de multiples situations cliniques, aussi bien en pathologie communautaire qu'en pathologie nosocomiale. Globalement, le staphylocoque est le germe le plus souvent incriminé dans les infections nosocomiales [5].

En raison de son expansion continue dans les milieux hospitaliers et alimentaires, chaque étude d'épidémiologie analyse une situation particulière, permettant non seulement de suivre et de comprendre son évolution, mais également de définir des stratégies de lutte au niveau de la santé humaine et animale [5].

En Algérie, *S.aureus* est fréquemment isolé dans des structures hospitalières, avec une résistance de l'ordre de 90% vis-à-vis de la pénicilline. Des résistances vis-à-vis de l'oxacilline et de la cefoxitine (SARM) ont été rapportées. Cependant, peu de données sont disponibles sur la caractérisation phénotypique et moléculaire des souches de *S.aureus* isolées en milieu vétérinaire, en particuliers celles isolées de denrées alimentaires [6].

L'objectif principal de cette étude était d'isoler des souches de *S.aureus* à partir de différents prélèvements hospitaliers de la région de Bouira et d'étudier leur résistance vis-à-vis de divers familles d'antibiotiques et ainsi recenser le pourcentage de résistance de cette espèce. Cependant, vus les circonstances de la pandémie de COVID19 dans le Monde et

particulièrement en Algérie. Le travail de notre mémoire de fin d'études a été réorienté vers une étude de l'état de l'art de la résistance aux antibiotiques des souches de *Staphylococcus aureus*. Il est divisé en deux grands chapitres :

- Le premier chapitre est consacré à quelques notions de base sur les caractéristiques de *Staphylococcus aureus*, son origine, la taxonomie, son pouvoir pathogène et facteurs de virulence, les infections staphylococciques, le diagnostic, le traitement et la prévention ;
- Le deuxième chapitre décrit les antibiotiques, mécanismes de résistances de *S. aureus* aux antibiotiques et les facteurs induisant la résistance aux antibiotiques.

Staphylococcus aureus est l'espèce la plus connue de genre *Staphylococcus* et elle est fréquemment impliquée dans l'étiologie d'infections et de toxi-infections variées chez l'Homme. D'autres espèces de staphylocoque peuvent, cependant, causer des infections opportunistes. Ces infections, souvent nosocomiales, engagent parfois le risque de décès et requièrent un traitement adapté [6].

1. Le genre *Staphylococcus*

1.1. Historique

Staphylococcus aureus fut découverte dans les années 1871 lors de l'étude microscopique d'échantillons de pus, mais ce n'est que quelques années plus tard que ces travaux permirent de proposer un nom à la bactérie rencontrée. Ainsi en 1878, ROBERT KOCH en Allemagne et LOUIS PASTEUR en 1880 en France décrivirent des grappes de coques dans du pus d'origine humaine [7].

Plus tard, en 1883, OGSTON créa le nom de «staphylocoque» pour décrire ces grains (kokkos) groupés en amas irréguliers à la façon d'une grappe de raisin (staphylos). OGSTON différencia ainsi *Staphylococcus* de *Streptococcus* [8].

En 1884, en Allemagne ROSENBACH donna la première description du genre *Staphylococcus* en obtenant des cultures pures de ces bactéries sur milieu solide. Il différencia ainsi *S.aureus* de *S. epidermidis* par la coloration des pigments produits par les colonies (blanches ou dorées) [9].

En 1885, ZOPF plaça les staphylocoques et les microcoques dans le genre *Micrococcus*, séparés par la suite par FLUGGE, EVANS, BRADFORD et NIVEN (1955) qui classèrent les cocci aérobies anaérobies facultatifs et aérobies dans le genre *Staphylococcus* et *Micrococcus*, respectivement. Cette classification est basée sur leur action vis-à-vis de la gélatine particulièrement le test d'oxydo-fermentation du glucose. Une nette distinction basée sur la composition de l'ADN entre les deux genres a été proposée par SILVESTRI et HILLEN (1965) [8].

1.2. Taxonomie

La classification des staphylocoques a été faite sur la base d'analyses des séquences des gènes codants pour l'ARN ribosomal 16S (ARNr 16S). Jusqu'à récemment (fin des années 1990), le genre *Staphylococcus* était classé au sein du groupe des *Micrococcaceae* avec notamment les genres *Micrococcus* et *Stomatococcus*. Les membres du genre *Staphylococcus*

diffèrent cependant de ceux du genre *Micrococcus* entre autre par leur métabolisme anaérobie facultatif, par un contenu en guanine et cytosine (GC%) compris entre 30 et 39% (contre 63 à 73 pour *Micrococcus*), par leur paroi contenant un peptidoglycane et des acides teichoïques et par la présence de peptide oligoglycine dans les ponts peptidiques de la paroi [10].

Staphylococcus est phylogénétiquement proche du genre *Enterococcus*. 35 espèces dont certaines sont subdivisées en sous espèces sont actuellement décrites dans le genre *Staphylococcus*. L'espèce *S.aureus* a été subdivisée en deux sous espèces *S.aureus subsp.aureus* et *S. aureus subsp.anaerobius*. Cette dernière est peu connue, en conséquence, seule *S. aureus* est traité dans pas mal de travaux de recherche [11].

Les espèces du genre *Staphylococcus* sont classées en deux groupes selon qu'elles produisent ou non une coagulase libre active sur le plasma oxalaté de lapin.

- Les staphylocoques à coagulase positive (SCP) renferment les espèces suivantes :
S. aureus, *S. intermedius*, *S. hyiucus*.
- Les staphylocoques à coagulase négative (SCN) : ce groupe comprend quelques espèces d'origine humaine différenciables par leur biotype et sérotype : *S.epidermidis*, *S.saprophyticus*, *S. cohnii*, *S. xylosus*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. warneri*, *S. capitis*, et *S. simulans* [11].

Selon la 2^{ème} édition du *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* (2009) les staphylocoques sont classés comme suivant :

Règne : *Bacteria*
Phylum : *Firmicutes*
Classe : *Bacilli*
Ordre : *Bacillales*
Famille : *Staphylococcaceae*
Genre : *Staphylococcus* [12].

2. L'espèce *Staphylococcus aureus*

2.1. Habitat

Staphylococcus aureus est une bactérie à Gram positif, ubiquitaire, résiste aux mécanismes d'épurations et génère des mutations viables ; elle s'adapte à divers niches écologiques et des biotypes ont été décrits chez les différentes espèces animales. C'est un germe pathogène difficile à éliminer du fait qu'il est commensal, il colonise la surface et les glandes de la peau, ainsi que les muqueuses de ses hôtes. Chez l'Homme, il est principalement

présent au niveau du tractus respiratoire supérieur, en particulier, dans les fausses nasales, au niveau du cuir chevelu et des mains. Egalement présent chez les animaux à sang chaud (réservoir principal), dans l'air, l'eau et le sol (réservoir secondaire) [13].

La fréquence du portage sain chez les humains est approximativement de 30 %, cette fréquence diffère selon plusieurs paramètres comme le site de la colonisation (23 à 46 % au niveau du nez, 24 à 36 % au niveau de la bouche), ou l'âge (jusqu'à 64 % chez les enfants). *S.aureus* peut donc, à partir de ces réservoirs, infecter les lésions cutanées, les glandes mammaires et les muqueuses intestinales ou génitales [14].

2.2. Caractères morphologiques

S. aureus est de forme sphérique (coque) et se regroupe généralement en amas, souvent qualifiés de grappes de raisin (**Figure 1**).

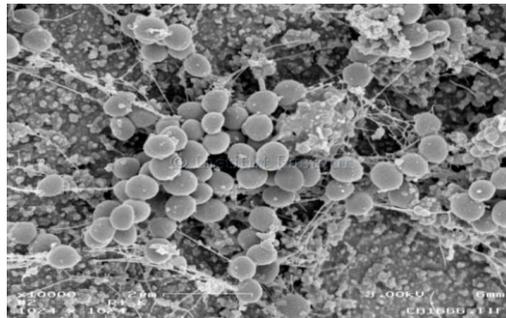


Figure 1 : Ultra structure de biofilm de *S. aureus* vue sous microscope électronique à balayage. Grossissement x 10000 [15].

D'un point de vue macroscopique, cette bactérie se caractérise par la pigmentation dorée de ses colonies, justifiant le nom vernaculaire de «staphylocoque doré». Ces cocci mesurent de 0.5 à 1.5 μ m de diamètre, sont immobiles, non sporulés et positifs à la coloration de Gram. Comme chez la majorité des bactéries Gram positives, l'enveloppe de *S. aureus* est composée d'une seule membrane plasmique recouverte d'une paroi épaisse riche en peptidoglycane et en acides téichoïques. En revanche, la majorité des souches isolées des infections humaines et animales possèdent également une capsule polysaccharidique externe contenant divers facteurs de virulence et permettant le sérotypage des souches [16]. Le type de regroupement des souches de *S.aureus* diffère selon la culture en milieu solide ou liquide à savoir :

- Sur milieu solide, ils se disposent en amas irréguliers polyédriques, évoquant l'aspect caractéristique de «grappes de raisin».

- Alors qu'en milieu liquide, ils sont souvent isolés, en diplocoques, en tétrades ou en très courtes chaînettes (en générale de 3 à 5 éléments). Examinés sur lames, après avoir été isolés d'une gélose, l'aspect en mosaïque est habituel [7].

2.3. Caractères moléculaires

Le génome du *S. aureus* est constitué d'un chromosome circulaire d'environ 2800 paires de bases (pb). Le contenu en GC est de 33% ; 84% du génome est codant et entre 2592 et 2748 gènes ont été identifiés. *S. aureus* contient en général un plasmide de 20 000 à 25 000 pb contenant une trentaine de gènes [17]. Les éléments génétiques mobiles comprennent des génomes prophages, des transposons, des séquences d'insertion, des plasmides, des cassettes chromosomiques, des Îlots de pathogénicité, des Îlots génomiques. La plupart de ces éléments génétiques mobiles transportent des gènes de virulence ou des gènes de résistance aux antibiotiques [18].

2.4. Caractères cultureux

S. aureus est une bactérie aéro-anaérobie facultative; se cultive bien sur les milieux ordinaires (Gélose nutritive, bouillon nutritif...), sur gélose au sang et le milieu sélectif chapman. C'est une bactérie mésophile (37°C de croissance optimale), neutrophile (pH 7 optimal) et halophile (se développe à de fortes concentrations en NaCl jusqu'à 7.5% qui inhibe pour cette raison, la plupart des autres germes). Elle est aussi relativement résistante aux inhibiteurs bactériens comme le cristal violet et le tellurite de potassium [19].

En bouillon ordinaire, la culture est rapide et les staphylocoques se multiplient en quelques heures, formant un trouble homogène ou un dépôt tandis que sur gélose nutritive, on observe des colonies opaques, régulièrement rondes, lisses, plus ou moins bombées avec un diamètre variant de 1.5 à 2 mm. La plus part des souches produisent un pigment doré non diffusable en 24 heures à 37°C, pigment qui sera plus prononcé après 24 à 48 heures de plus à la température ambiante [5].

Sur gélose Chapman, *S.aureus* donne des colonies jaunes dorée avec un virage du milieu vers le jaune orangé, ce qui signifie une fermentation du mannitol par la bactérie, alors que les autres staphylocoques donnent des colonies blanchâtres d'où le nom de staphylocoque blanc [5].

Sur gélose au sang, on observe fréquemment une zone claire d'hémolyse (betahémolyse) autour des colonies. Ceci est lié au fait que certains staphylocoques en particulier *S.aureus*,

sont susceptibles de synthétiser quatre hémolysines distinctes et variables d'une souche à l'autre, et dont l'activité diffère selon le type d'hématie en cause [5].

2.5. 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 produisent une catalase mais pas d'oxydase. Ainsi, les souches de *S. aureus* sont: indole négatif, acétone et uréase positives, réduisant le téllurite de potassium et les nitrates en nitrites, et produisant de l'ammoniaque à partir de l'arginine [20].

De plus, la plupart des souches de *S. aureus* contrairement aux autres espèces produisent de l'hémolyse bêta, caractéristique utile lorsqu'on cherche à identifier un staphylocoque. *S. aureus* possède également un équipement enzymatique lui permettant de métaboliser de nombreux et divers substrats glucidiques, protéiques et lipidiques [21].

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*. Cependant, la production de pigments (caractères culturels), d'hémolyse et la dégradation du mannitol n'ont pas toujours lieu ; ce sont des indices auxquels on ne peut se fier pour identifier le germe de façon certaine. Il faut donc procéder à son identification par l'étude de différentes propriétés biologiques et biochimiques. Ce qui caractérise mieux l'espèce *S. aureus*, c'est la production d'une staphylocoagulase [21].

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* [21].

3. Pouvoir pathogène et facteurs de virulence

La virulence des souches de *S.aureus* impliquées dans les infections humaines ou animale est liée à l'expression des gènes de virulence portés par le chromosome et production d'une grande variété de composés. Ces derniers sont soit associés à la paroi de la bactérie (adhésines telles que la protéine A etc.) soit secrétés dans l'environnement (toxines, enzymes...) [22].

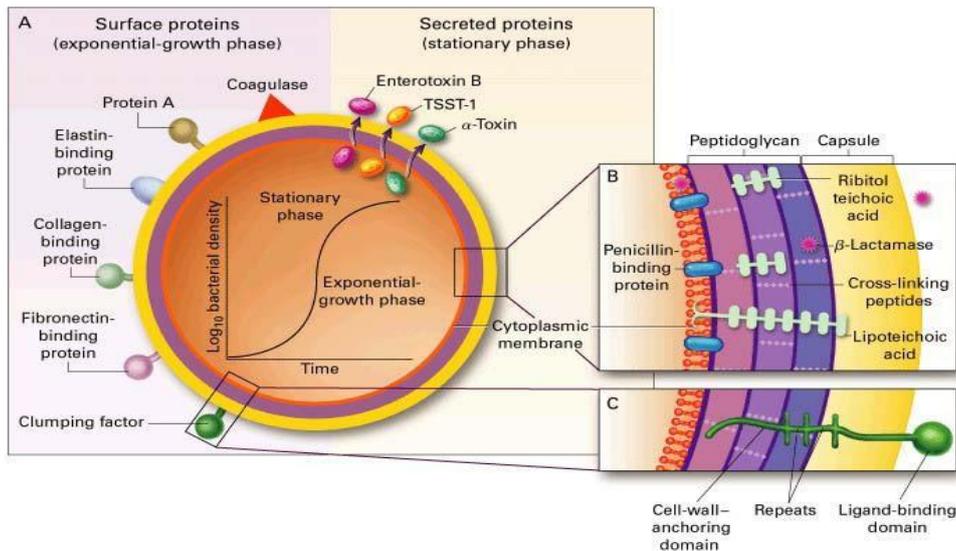


Figure 2 : Facteurs de virulence de *S. aureus* [22]

3.1. Les composants de la paroi

La paroi de *S. aureus* comprend plusieurs éléments (Figure 3), dont les rôles sont variables, on distingue :

- Acides teichoïques (polysaccharide A) ;
- Peptidoglycane ;
- Capsule.

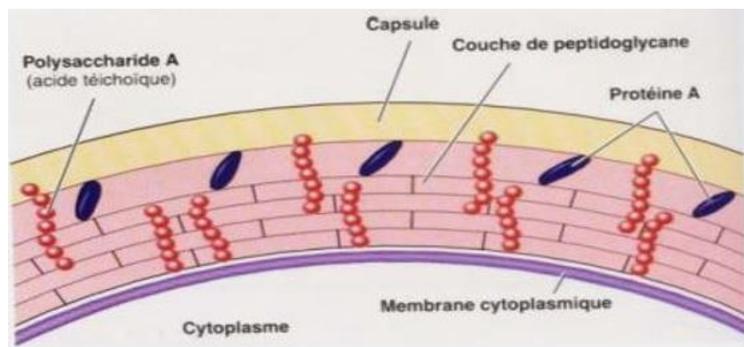


Figure 3 : Structure de la paroi de *S. aureus* [8].

➤ Peptidoglycane

Le peptidoglycane est un élément constant de la paroi bactérienne et assure sa rigidité. C'est une énorme molécule réticulée faite de chaînes polysaccharidiques reliées entre elles par de courts peptides. Les chaînes polysaccharidiques sont faites de l'alternance de N-acétylglucosamine (NAG) et d'acide N-acétylmuramique (NAM). Sur les résidus d'acide N-acétylmuramique sont fixés des térapeptides faits de l'alternance d'acides aminés [23]. Chez *S. aureus*, la production de grandes quantités de peptidoglycane lors d'infection locale (abcès, infections articulaires) provoque un chimiotactisme des cellules phagocytaires et libération de cytokines (IL-1, 6, 8, et TNF α) qui, en grande quantité, provoquent les lésions tissulaires et hyperthermie [9, 24]

➤ Acide teïchoïque (polysaccharide A)

C'est un glycopolymère qui s'attache au peptidoglycane par liaison covalente. L'acide teïchoïque de *S. aureus* est un glycopolymère de la paroi cellulaire qui peut être défini comme le ribitol phosphate substitué par α - ou β -O-N-acétyl-D-glucosamine (O-GlcNAc) et D-alanine. Ce polymère dont les molécules (40-50) sont constituées d'unités répétitives de ribitol-phosphate permet à *S. aureus* d'adhérer de manière spécifique aux membranes muqueuses, et donc à la muqueuse nasale. L'acide teïchoïque est responsable de la résistance aux lysosomes et aux peptides antimicrobiens ainsi que de l'évasion de la réponse immunitaire de l'hôte. Outre la fermeté et l'élasticité de la paroi cellulaire, le peptidoglycane et l'acide teïchoïque ont d'autres activités biologiques telles que l'activation du complément, inhibition de la chimiotactisme et stimulation de la production d'anticorps [25].

➤ La capsule

La capsule polysaccharidique est impliquée dans le phénomène d'adhérence et améliore la virulence en conférant à la bactérie une meilleure résistance face au système immunitaire de l'hôte, notamment en interférant avec la phagocytose [26, 27].

Dans certaines conditions, *S. aureus* est capable de produire un biofilm polysaccharides entourant les colonies et permettant à la fois l'ancrage de la bactérie et une protection mécanique contre la phagocytose [28].

3.2. Protéines de surface

S. aureus possède un grand nombre de protéines exposées à la surface de la bactérie et qui ont la capacité de se fixer sur des molécules de l'hôte, on parle d'adhésines. Un certain nombre de ces adhésines appartiennent à la famille des *Microbial Surface component Recognizing Adhesive Matrix Molecule* (MSCRAMM) c'est-à-dire qu'elles reconnaissent les

molécules de la matrice extracellulaire. Les adhésines les mieux caractérisées sont les suivantes

➤ La protéine A

La protéine A est produite lors de la phase exponentielle de croissance. Il s'agit d'une protéine (PM: 42 kDa) caractéristique de l'espèce *S. aureus*, constitutive de la paroi et insoluble à l'état natif. Elle est élaborée par plus de 90% des souches d'origine humaine, les souches d'origine animale étant moins souvent productrices de cette substance [24]. Elle est absente chez les staphylocoques à coagulase négative, sauf chez certains de ceux qui possèdent une nucléase thermostable.

Elle joue un rôle dans la capacité des staphylocoques à coloniser les tissus. *S. aureus* se fixe aux cellules et à la matrice extracellulaire par l'intermédiaire de ces protéines de surface dénommées adhésines.

La protéine A (**Figure 4**) inhibe la phagocytose grâce à sa capacité de fixation au fragment Fc des immunoglobulines. [29, 30].

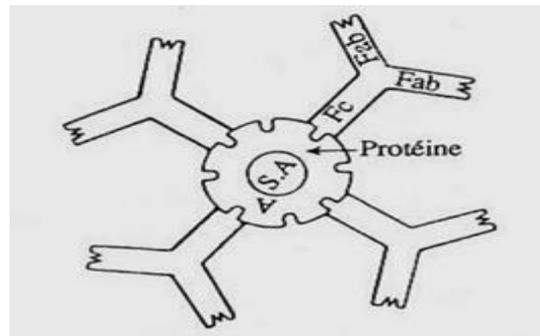


Figure 4 : Fixation des immunoglobulines à la surface de *S. aureus* sur la protéine A [9].

➤ Protéine de liaison au collagène

La protéine de liaison au collagène est plutôt retrouvée dans les souches causant de l'arthrite septique et de l'ostéomyélite. L'interaction avec le collagène favorise l'attachement de la bactérie aux tissus endommagés où la couche sous-jacente a été exposée [31].

➤ La protéine de liaison au fibrinogène

C'est une protéine de surface qui provoque l'agrégation des bactéries en présence de plasma permettant de transformer directement le fibrinogène en fibrine. Elle constitue un facteur de virulence pour les plaies et les infections sur corps étrangers [30].

➤ **Protéine de liaison au fibronectine**

Les récepteurs pour la fibronectine contribuent à l'adhérence de *S. aureus* aux caillots plasmatiques et aux biomatériaux (cathéter, prothèse) ayant un contact prolongé avec le sang. Ils ont ainsi un rôle important dans l'initialisation des infections sur corps étrangers [29].

3.3. Substances élaborées par *S. aureus*

3.3.1. Les enzymes

➤ **La coagulase libre**

C'est une exo-enzyme coagulant le plasma d'Homme ou de lapin. C'est une protéine thermostable, toujours produite par les souches de *S. aureus*. Elle active la prothrombine en thrombine. La thrombine ainsi activée agit sur le fibrinogène qu'elle transforme en fibrine [20].

➤ **La coagulase liée**

Il s'agit d'une substance fixée à la surface de la cellule bactérienne qui peut être rencontrée chez certaines espèces de staphylocoques coagulase négative, telles *S. iugdunensis*, *S. schleiferi* et certaines souches de *S. intermedius* [9].

Cette protéine, très riche en lysine, est présente chez presque toutes les souches d'origine humaine mais elle est moins fréquente chez les souches d'origine animale [20]. Cette protéine est un constituant de la paroi, elle fixe le fibrinogène et entraîne l'agglutination des staphylocoques [9].

➤ **Fibrinolysine**

Est caractéristique des souches pathogènes humaines. En activant le plasminogène en plasmine, elle provoque la dislocation des caillots endoveineux qui libère des micro-embols septiques, facteurs de septicémie et de localisations septiques secondaires [32].

➤ **Hyaluronidase**

C'est une enzyme thermolabile, agissant à pH acide, qui hydrolyse l'acide hyaluronique, substance fondamentale du tissu conjonctif dont elle diminue la viscosité, ce qui a pour effet, de permettre la diffusion des staphylocoques dans les tissus [33].

➤ **Nucléase (DNase)**

La nucléase du *S.aureus* est thermostable. Facteurs de destruction des noyaux cellulaires. L'activité enzymatique est mise en évidence sur milieu à base d'ADN avec du bleu

de toluidine (halo rose). Ces nucléases interviennent dans la formation des lésions tissulaires [9].

➤ **Protéase**

Elles hydrolysent certaines protéines, telle que la staphylokinase, et contribuent à la destruction du caillot et à la formation de micro-embolies bactériens, responsables de métastases septiques. On distingue au moins trois types connus: serine-protéase, métalloprotéase et thiolprotéase [34].

➤ **Lipases**

Quatre-vingt pour cent des souches de *S. aureus* expriment des lipases et une enzyme modifiant les acides gras bactéricides, nommés FAME (Fatty Acid Modifying Enzym). Ces enzymes favorisent la pénétration de la bactérie à travers la barrière cutané-muqueuse. Elles sont responsables de la dégradation des lipides de l'hôte [35].

➤ **Catalase**

C'est une enzyme associée à la paroi bactérienne qui protège la bactérie des effets létaux du peroxyde d'hydrogène, produit par les phagocytes, qui convertissent ce dernier accumulé dans la cellule de la phagocytose en molécules d'eau et d'oxygène [35].

➤ **Bêta-lactamase**

C'est une enzyme située dans la membrane cytoplasmique responsable de l'inactivation des β -lactamines et joue le rôle dans la résistance des souches à ces antibiotiques [36].

➤ **Lysozyme**

S. aureus produit un lysozyme capable de lyser la paroi des cellules ; sa production serait un trait caractéristique de l'espèce [36].

3.3.2. Les toxines

➤ **Les hémolysines**

Quatre hémolysines différentes ont été identifiées, elles diffèrent par leur mécanisme d'action et leur spécificité d'action sur les hématies (humaines et animales) [37].

- **L'alpha-hémolysine**

L'alpha-toxine est une toxine à action membranaire. Après liaison au récepteur membranaire, elle forme des pores d'où peuvent s'échapper des cations et des petites molécules. Elle a un effet vasoconstricteur et nécrotique sur la peau. Son poids moléculaire est de 33 kDa [9].

- **Béta-hémolysine**

β -toxine est une phospholipase de type C, qui altère les membranes riches en lipides. Son activité hémolytique sur les érythrocytes, les leucocytes, macrophages et les fibroblastes. Elle a aussi un rôle dans la colonisation de la peau par sa capacité à endommager les kératinocytes. Elle a un haut niveau d'expression dans les souches animales. Son poids moléculaire est de 26 à 38 kDa [38].

- **Gamma-hémolysine**

Gamma-toxine est une toxine produite par 50 % des souches, comporte deux facteurs I et II agissant en synergie de PM de 29000 et 26000Da, respectivement. La α -hémolysine a pour effet d'hémolyser les érythrocytes de lapin, de mouton et celles de l'Homme, ce qui provoque une rupture lysosomiale. Elle est antigénique chez l'Homme [20].

- **La delta-hémolysine**

La δ -hémolysine est une protéine thermostable, hydrophobe et faiblement antigénique, produite par 97% des souches. Elle a un effet cytotoxique en agissant comme un détergent sur les membranes biologiques. Elle exerce un effet pro-inflammatoire en raison de sa spécificité de liaison pour les neutrophiles et les monocytes [38].

- **Leucocidine de Panton Valentine (LPV)**

C'est une protéine à deux composants non associés mais agissant en synergie sur les membranes cellulaires. Ces toxines ont des cellules cibles telles que les polynucléaires, les monocytes et les macrophages, et sur lesquelles elles se fixent et provoquent la formation des canaux membranaires laissant passer les cations divalents [9]. Facteur important de la nécrose tissulaire, notamment des dommages musculaires. Cette substance n'est présente que dans les granulocytes de l'Homme et du lapin [39].

- **Exfoliatine ou épidermolysine**

L'exfoliatine ou épidermolysine, est responsable de différentes formes de staphylococcies cutanées bulleuses. C'est une toxine protéique épidermolytique ayant une spécificité d'action sur la peau. Elles sont responsables d'érythème et de clivage de l'épiderme, causant l'épidermolyse bulleuse staphylococcique [40].

- **Entérotoxines**

Les entérotoxines sont responsables d'intoxications alimentaires dues à la consommation d'aliments contaminés par *S. aureus*. Ce sont des protéines thermostables sécrétées par *S. aureus* dans l'aliment et résistantes aux enzymes protéolytiques. Il existe

plusieurs variants antigéniques d'entérotoxines (A, B, C1, C2, C3, D, E et H), néanmoins, ce sont toutes de puissants superantigènes capables de stimuler la prolifération non spécifique des lymphocytes T [41].

➤ **Toxine du Syndrome du Choc Toxique Staphylococcique (SCTS)**

Cette protéine antigénique entraîne la formation d'anticorps protecteurs présents chez 85 % des sujets adultes. Cette toxine, comme les entérotoxines, a un effet pyrogène et superantigène qui entraîne l'activation simultanée de plusieurs sous populations lymphocytaires, ce qui entraîne la libération de plusieurs médiateurs (interleukine, interféron gamma, TNF alpha et bêta) responsables de la symptomatologie du choc staphylococcique [9, 20]

4. Les infections staphylococciques

Staphylococcus aureus est une bactérie commensale et pathogène de l'Homme comme de certains animaux. Bactérie colonisant la peau et les muqueuses, son portage, notamment nasal, semble être un facteur favorisant les infections à *S. aureus*. On distingue physiopathologiquement les infections suppuratives, liées à l'invasion et de la destruction des tissus de l'hôte, des syndromes toxiques, où la production de toxines est majoritairement responsable à elle seule des symptômes cliniques [6].

4.1. Principales pathologies

4.1.1. Staphylococcies cutanéomuqueuses

La localisation anatomique principale de l'infection dans les structures cutanées confère aux pyodermes primitives des aspects cliniques et évolutifs particuliers.

➤ **Infections folliculaires**

- **Folliculite superficielle (ostio-folliculite) et furoncles**

Une folliculite est une infection aiguë superficielle du follicule pilo-sébacé, alors que le furoncle est une infection profonde et nécrosante du follicule pilo-sébacé [42].

Il convient de séparer deux entités cliniques, appartenant au même cadre nosologique :

- La folliculite : pustule centrée par un poil, reposant sur une base inflammatoire (**figure 5 A**).
- Le furoncle : nodule inflammatoire centré par un poil surmonté par une pustule (**figure 5B**).

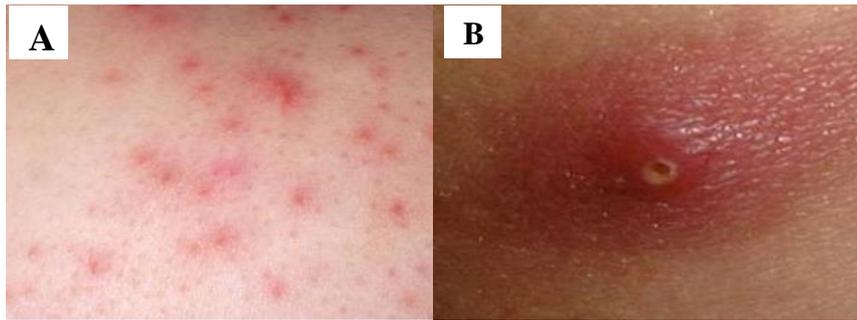


Figure 5 : folliculite (A) et furoncle (B) [43]

- **La furonculose**

C'est une répétition des furoncles, elle doit faire chercher une pathologie sous-jacente pouvant être à l'origine d'une immunodépression (diabète, surmenage, maladies intercurrentes, déficit immunitaire, carence martiale), mais surtout un réservoir cutané de *S. aureus* chez le patient ou dans son entourage (**figure 6**) [42].



Figure 6 : Furonculose [42].

- **L'anthrax**

Il s'agit de la confluence et de la prolifération de plusieurs furoncles. Il s'observe surtout dans les zones de transpiration importante. Il se traduit par tuméfaction érythémateuse douloureuse, chaude, dont la profondeur se devine à la palpation. Il est centré par une ulcération nécrotique avec présence d'un pus blanc. Fièvre et adénopathie locale complètent ce tableau clinique. L'anthrax doit être différencié du kyste sébacé infecté ou d'un abcès fistulisé (**figure 7**) [43].



Figure 7 : l'anthrax [43]

➤ **Infections non folliculaires**

• **L'impétigo**

C'est une infection cutanée contagieuse, superficielle, survenant principalement dans l'enfance. L'impétigo se manifeste souvent à partir de petites lésions cutanées (piqûres d'insecte, égratignures) [44].

L'impétigo débute, par de petites vésicules et pustules sur un érythème cutané. Les pustules donnent lieu après leur éclosion à des croûtes couleur de miel caractéristiques (**figure 8**). Dans sa forme bulleuse, l'impétigo donne lieu à de grosses bulles de 2 à 5 cm de diamètre, remplies de sécrétions jaunâtres. De grandes lésions de plusieurs centimètres surviennent lors de la rupture de ces bulles. Des démangeaisons et des adénopathies discrètes les accompagnent fréquemment [44].



Figure 8: impétigo bulleux [44].

• **L'abcès**

Un abcès survient suite à une inoculation directe (piqûre, blessure), ou à un furoncle mal traité. La lésion se traduit par un placard inflammatoire très douloureux, collecté, avec ou sans fièvre et parfois une altération de l'état général [42].



Figure 9 : l'abcès [42].

4.1.2. Septicémies

Les septicémies correspondent à la multiplication et la dissémination de *S.aureus* dans la circulation sanguine. Elles résultent le plus souvent soit d'une infection cutanéomuqueuse (furoncle, plaie infectée) mal soignée, soit en milieu hospitalier qui est due à l'entrée de *S.*

aureus dans la circulation sanguine suite à l'implantation d'un cathéter veineux, d'une sonde ou d'une prothèse. Elles s'accompagnent très souvent d'infections viscérales (endocardite, pneumopathie, etc.) ou osseuses (ostéomyélite) [45].

4.1.3. Entérocolites aiguës

Les entérocolites aiguës sont d'évolution sévère. Elles surviennent au cours d'une antibiothérapie intensive. Ces entérocolites aiguës sont dues à la prolifération intense dans le tube digestif d'une souche de *S. aureus* antibiorésistante et productrice d'enterotoxines où la flore intestinale normale est détruite et remplacée par cette souche. Ainsi, la muqueuse intestinale est recouverte de pseudo-membrane avec des ulcérations hémorragiques et nécrotiques [11].

4.1.4. Les maladies liées à la production de toxines (Toxémie)

➤ Syndrome du choc toxique (TSS)

Le syndrome de choc toxique staphylococcique est provoqué par la diffusion dans l'organisme de la toxine (TSST-1) ou de certaines entérotoxines. La particularité des toxines produites lors du choc toxique staphylococcique est d'être des superantigènes qui vont entraîner une activation des lymphocytes T. Ces derniers vont libérer des cytokines pro-inflammatoires responsables des signes de choc. Ce syndrome associe une fièvre supérieure à 39°C et une hypotension artérielle [1, 46].

➤ La pneumonie nécrosante

La toxine de panton et valentine individualisée dans la pneumonie nécrosante n'est pas un superantigène, mais détruit les polynucléaires et entraîne une nécrose du tissu pulmonaire et des muqueuses de voies aériennes [46].

➤ Le syndrome d'exfoliation généralisée (syndrome de la peau ébouillantée)

Le syndrome d'exfoliation généralisée est une érythrodermie douloureuse initialement périorbitaire et péri-buccale, qui se généralise en 24 heures, et qui est suivie par un décollement bulleux, régressif en 2 à 4 jours sous antibiothérapie, c'est une pathologie rare [47].

➤ Les intoxications alimentaires

Les intoxications alimentaires à *S. aureus* représenteraient de 15 à 30 % des toxi-infections alimentaires collectives. Elles sont provoquées par l'ingestion d'enterotoxines staphylococciques qui sont toutes émétisantes, à l'exception notable de la TSST-1. Elles contaminent les aliments, le plus souvent les produits laitiers et la viande [9]. L'intoxication

est caractérisée par une incubation courte (1 à 6 heures après l'ingestion), des crampes abdominales douloureuses, des vomissements, des diarrhées et l'absence de fièvre. L'évolution est le plus souvent favorable en l'absence de traitement, mais la survenue d'un choc toxique staphylococcique est possible en cas d'intoxication massive [48].

Tableau I: Toxi-infections staphylococciques et toxines impliquées [49].

Infections	Toxines
Choc toxique staphylococcique.	<ul style="list-style-type: none"> • Toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1). • Enterotoxines staphylococciques B et C (SEB et SEC).
Maladie exfoliante généralisée.	Exfoliatines A et B (ETA et ETB).
Toxi-infections alimentaires	Enterotoxines Staphylococciques A et M (SEA et SEM).
Pneumonie nécrosante.	Leucocidines de Pantou -Valentine (LPV).

4.1.5. Autres infections staphylococciques (infections nosocomiales)

➤ Bactériémies

Les staphylococcémies sont les plus fréquentes des bactériémies, elles surviennent à partir d'un foyer primaire, favorisé par la formation de thrombophlébite suppurée et peuvent entraîner des métastases septiques viscérales de localisations variées qui doivent systématiquement être recherchées. Dans le cadre des infections communautaires ; l'origine est habituellement cutanée [11].

➤ Endocardites

Elles compliquent environ 10% des bactériémies à *S. aureus*. On distingue les endocardites sur valves natives qui sont habituellement dues à *S. aureus*, et les endocardites sur valves prothétiques dont le délai d'apparition par rapport à la mise en place de la prothèse est variable [48, 50].

4.2. Diagnostic

Le diagnostic bactériologique est indispensable pour choisir l'antibiothérapie, sa crédibilité dépend de la qualité des prélèvements et des techniques utilisées au laboratoire pour mettre en évidence des germes très divers. Alors que l'interprétation des résultats repose sur la positivité des prélèvements, sur l'état du malade et l'épidémiologie. Le diagnostic bactériologique de l'infection staphylococcique est uniquement direct (mise en évidence de la bactérie). Le diagnostic indirect par recherche des anticorps circulants n'est pas utilisé en routine [51].

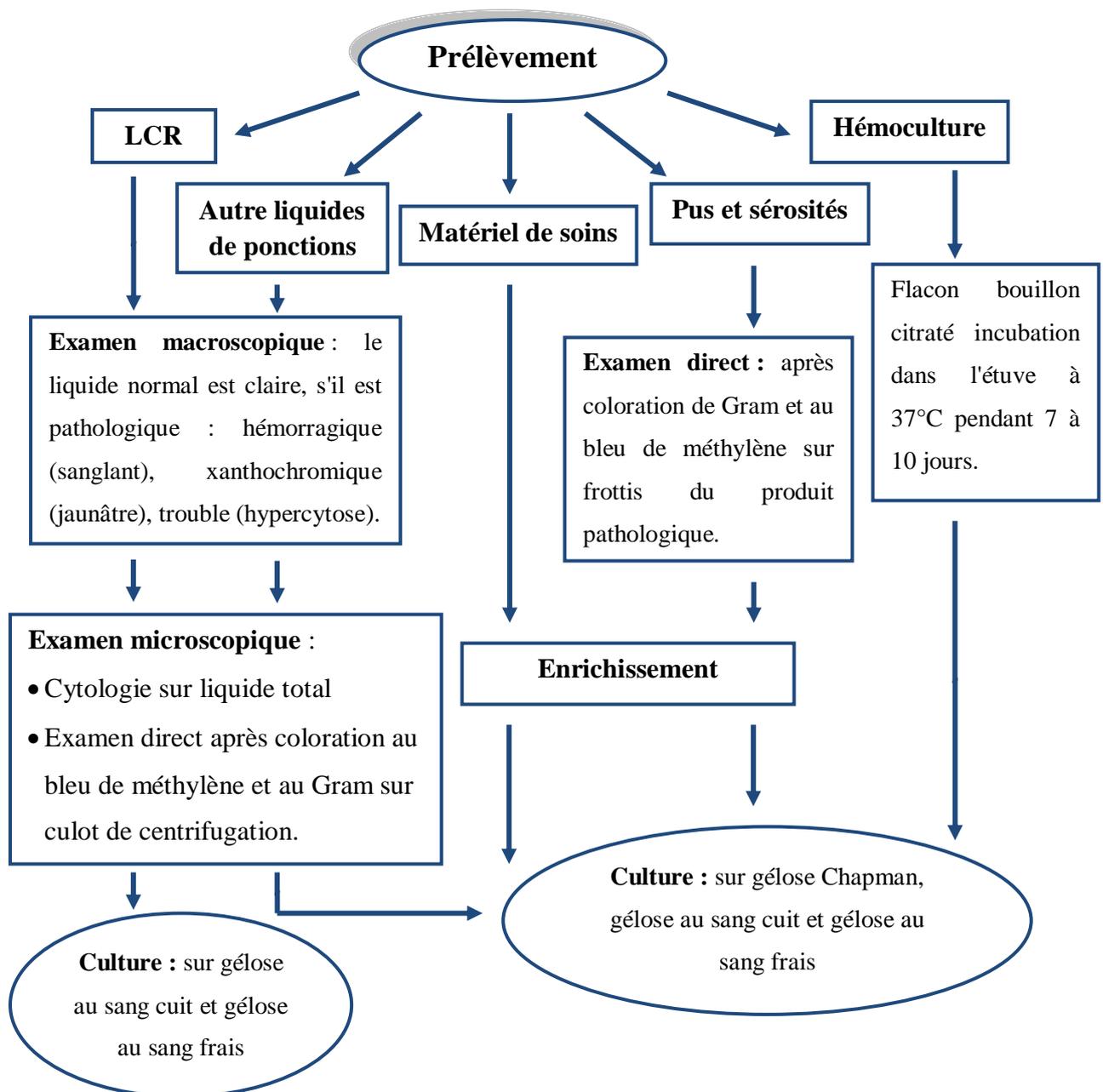


Figure 10: Protocole de recherche de *Staphylococcus* dans les produits pathologiques [51].

4.2.1. Le prélèvement

Le prélèvement bactériologique doit être réalisé dans les conditions d'asepsie et avant le début du traitement antibiotique ou après arrêt de trois semaines. On réalise le prélèvement approprié au site infecté: cutané (abcès, panaris...), sang (hémocultures), urines, voie respiratoires (expectorations, LBA, liquide pleural), sphère ORL (pus de paracentèse, ponction de pus), LCR, biopsie osseuse, matériel médicochirurgical (KT, prothèse) [52].

4.2.2. L'examen microscopique du produit pathologique

A partir du produit pathologique, on réalise un frottis qui sera coloré selon le protocole de la coloration de Gram et/ou bleu de méthylène.

➤ Coloration au bleu de méthylène

Cette coloration permet de confirmer la cytologie. C'est une précaution supplémentaire pour éviter les erreurs de lecture car elle permet de faire une meilleure distinction entre les polynucléaires et les lymphocytes. De plus, cette coloration permet la mise en évidence éventuelle des bactéries (leurs formes et leurs dispositions) [52].

➤ Coloration de Gram

En plus de la forme et la disposition des bactéries observées au bleu de méthylène, la coloration de Gram permet de rechercher l'affinité tinctoriale des bactéries observées [52].

4.2.3. Isolement**➤ Isolement direct**

L'isolement direct est pratiqué sur le milieu sélectif (Chapman) et sur le milieu riche (Gélose au Sang Cuit). A l'aide d'une anse de platine ou d'une pipette Pasteur on prélève une portion (pus) ou une quantité (liquide) du prélèvement que nous ensemençons par épuisement sur gélose en boîte de Pétri, de façon à obtenir des colonies bien isolées après une incubation à 37°C pendant 24 heures. L'incubation pour le milieu d'enrichissement peut être faite pendant 24 heures et plus lorsque cela est nécessaire [53].

➤ Isolement après enrichissement

A partir du tube contenant le bouillon nutritif (infusion cœur cerveau), un échantillon du prélèvement est ensemencé sur le milieu d'isolement. L'incubation est faite à 37°C pendant 18 à 24 heures [52].

4.2.4. Identification**➤ Examen macroscopique**

Repose sur l'aspect des colonies sur milieu Chapman. *S. aureus* se présente souvent sous forme de colonies volumineuses, pigmentées et entourées d'une auréole jaune car le germe fermente le mannitol [20].

➤ **Examen microscopique après coloration de Gram**

C'est un examen d'orientation à la recherche des cocci Gram positive en diplocoques ou en grappes de raisin. Elle est effectuée à partir des colonies cultivées sur la gélose Chapman [54].

➤ **Identification biochimique**

• **La catalase**

Ce test permet de différencier les staphylocoques des streptocoques qui n'ont pas de métabolisme aérobie. Cette enzyme est produite en abondance par les bactéries à métabolisme respiratoire qui peuvent détruire les peroxydes H₂O₂ [55].

Sur les cocci Gram positive en colonies β-hémolytiques on effectue la recherche de la catalase. Les colonies sont prélevées soigneusement, en évitant les érythrocytes qui présentent une catalase positif (sur milieu contenant le sang), On dispose une goutte d'eau oxygénée (H₂O₂) sur une lame et on y émulsionne une colonie de bactéries. Une réaction positive se traduit par un dégagement de bulles d'oxygène. La réaction est positive avec les staphylocoques [29].

• **La coagulase**

La propriété de *S. aureus* de provoquer la coagulation d'un plasma de lapin lyophilisé ou plasma humain est un critère important de son identification et permet de différencier le staphylocoque doré de *S.epidermidis* et *S.saprophyticus*. Elle est due à la sécrétion d'une enzyme thermostable ; la coagulase qui agit en liaison avec la prothrombine et en absence de calcium [55].

Parmi les espèces de *Staphylococcus*, pratiquement seul *S. aureus* possède cette propriété, cependant certaines souches de *S. aureus* peuvent en être dépourvues (10 à 15 % en milieu hospitalier), la perte de la coagulase étant souvent reliée à un traitement antibiotique.

La recherche de la coagulase de *Staphylococcus* est compliquée par la présence d'un récepteur au fibrinogène provoquant l'agglutination de la souche placée dans un plasma sous anticoagulant (on parle de coagulase «liée») [55].

• **La DNase thermostable (Désoxyribonucléase)**

Certaines bactéries sont capables d'hydrolyser l'acide désoxyribonucléique grâce à une enzyme : la DNase. La mise en évidence chez *Staphylococcus* d'une DNase thermostable suffit à l'identification de l'espèce *S.aureus* [55]. La réaction catalysée est la suivante :



4.2.5. Antibiogramme

L'étude de la résistance aux antibiotiques est une étape très importante dans le traitement des pathologies à l'origine de *S.aureus*. Cette étape peut se faire par plusieurs techniques en respectant la liste des antibiotiques à tester spécifique de l'espèce *S.aureus*.

➤ Méthode de diffusion en gélose (méthode de disque)

Les méthodes de diffusion ou antibiogrammes standards sont les plus utilisées par les laboratoires de diagnostic. Elles consistent à déposer à la surface d'une gélose Muller Hinton préalablement ensemencé avec une culture pure de la souche à étudier, des disques de papier imprégnés d'un antibiotique donné. Il se forme alors un gradient de concentrations en antibiotique autour du disque de papier et la croissance bactérienne est bloquée jusqu'au diamètre où les concentrations du gradient sont égales ou supérieures à la CMI. Avec la mesure du diamètre de la zone d'inhibition et grâce à des abaques, on pourra classer la bactérie en sensible (S), intermédiaire (I) ou résistante (R) [56].

Généralement, plus la zone d'inhibition est importante, plus la concentration d'antimicrobien nécessaire pour inhiber la croissance bactérienne des organismes est faible. Cependant, cela dépend de la concentration d'antibiotique contenue dans le disque et de sa diffusibilité. Cette méthode est la plus simple, la plus rapide et la plus utilisée. Le coût est faible, mais elle est critiquée par certain auteur en raison du manque de corrélation parfois entre les diamètres d'inhibition et les CMI déterminées par les méthodes de références [57].

➤ Méthode en milieu solide par E-test

La technique de gradient de diffusion ou le E-test, est une technique de détermination de la CMI fondée sur l'utilisation de bandelettes imprégnées d'un gradient prédéfini de l'antibiotique à tester couvrant une zone continue de 0.016 à 256 mg/l ou 0.002 à 32 mg/l en fonction des molécules. Les bandelettes sont des supports inertes, hydrophobes de 5 mm de large et 80 mm de long. Elles sont appliquées sur la surface d'une gélose préalablement ensemencée avec la souche à étudiée. Après incubation, l'inhibition de la croissance bactérienne se traduit par la présence d'une ellipse dont le point d'intersection avec la bandelette définit la CMI. Une échelle de lecture imprimée sur la face supérieure de la bandelette permet une lecture rapide. C'est une technique simple mais qui est assez coûteuse. Un des avantages du E-test est qu'il fournit une gamme de valeurs de CMI beaucoup plus grande que les techniques de dilutions [58].

4.2.6.PCR

C'est l'identification du type de staphylocoque et son éventuelle résistance aux antibiotiques du fait de certaines régions génomiques particulières, non réalisé en routine [51].

4.3.Traitement

Le traitement des infections localisées à la peau et aux muqueuses est, avant tout, basé sur des soins locaux appropriés : désinfection par des antiseptiques, drainage du pus, ablation de cathéters ou de corps étranger.

Le traitement des infections profondes (septicémies, endocardites...) à staphylocoque est basé sur l'association de deux antibiotiques bactéricides et synergiques utilisés à fortes doses par voie parentérale. Il s'agit de l'association de la méticilline par voie veineuse avec un aminoside par voie musculaire tel que la gentamycine. Si la souche résiste à la méticilline, on choisit alors les deux antibiotiques en fonction de l'étude *in vitro* de l'activité bactéricide des antibiotiques et de leur association. L'antibiothérapie est toujours associée avec un traitement soigneux de la porte d'entrée (ablation de cathéter, drainage...) et avec celui des métastases septiques. En cas d'endocardite, le traitement sera prolongé pendant six semaines [35].

4.4.Prévention

La prévention des toxi-infections alimentaires (TIA) à staphylocoques est fondée sur des mesures d'hygiène visant à éviter ou à limiter la contamination des aliments par *S. aureus*. Ces mesures doivent intégrer le contrôle des animaux (mammites), les bonnes pratiques de manipulation, le nettoyage et la désinfection du matériel et des locaux, depuis le producteur jusqu'au consommateur.

Ces conditions ne suffisent pas à obtenir un taux de contamination nul, il est nécessaire de détruire les staphylocoques par un traitement adapté, thermique ou autre, avant qu'ils ne se soient multipliés, ou bien d'empêcher leur multiplication en maintenant les aliments en dessous de 6°C. Le respect de la chaîne du froid est capital en ce qui concerne les staphylocoques [59].

Les staphylocoques étant thermosensibles alors que les enterotoxines sont thermostables, l'assainissement d'un produit fortement contaminé par *S. aureus* n'est pas garanti par un traitement thermique, ce traitement détruira uniquement les bactéries mais pas leurs enterotoxines si elles sont présentes. Ces dernières seront plus au moins inactivées par la chaleur mais il pourra en subsister suffisamment pour provoquer une intoxication. Il faut considérer qu'une fois formées dans l'aliment, les entérotoxines sont indestructibles [59].

Chapitre II :
Résistance de *S. aureus*
aux antibiotiques

Avant la découverte des antibiotiques, les pathologies infectieuses bactériennes entraînaient, dans la majorité des cas, la mort. A partir de la découverte de la pénicilline par FLEMMING en 1929, les découvertes de molécules nouvelles se sont succédées : céphalosporine, streptomycine, tétracyclines, chloramphénicol, etc. Ainsi, suite à la découverte des antibiotiques, la guérison des pathologies bactériennes est considérée comme habituelle. Mais, malheureusement l'usage intensif et non réfléchi de ces molécules d'antibiotiques permet aux bactéries de développer une certaine résistance vis-à-vis de ces molécules et donc de s'adapter à une nouvelle situation écologique [6].

1. Les antibiotiques

1.1. Définition

Un antibiotique est une substance antibactérienne naturelle d'origine microbienne ou synthétique (synthétisée chimiquement), capable d'inhiber spécifiquement la croissance d'autres micro-organismes par un mécanisme particulier jouant sur les mécanismes vitaux des germes. 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. Il agit sur les bactéries en bloquant leur multiplication (effet bactériostatique) ou en les tuant (effet bactéricide) par différents modes d'action [60].

1.2. Critères de classification des antibiotiques

L'abondance des molécules a rendu nécessaire leur classification en familles et sous-familles, qui peuvent se faire selon [60]

- L'origine : élaborée par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétiques).
- Le mode d'action : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse protéique, synthèse des acides nucléiques.
- Le spectre d'activité : il faut définir la liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large) : un antibiotique à spectre large agit sur la majorité des espèces bactériennes pathogènes précises (certains à Gram + et Gram -). Un antibiotique à spectre étroit a une action limitée (antibiotique des bactéries Gram +) ou très limitée (antibiotique anti-staphylocoque) [61].
- La nature chimique: très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (Ex: cycle bêta-lactame) sur laquelle il y a ensuite hémi synthèse.

1.3. Classification des antibiotiques**1.3.1. Selon le mode d'action**

La plupart des antibiotiques inhibent des voies métaboliques de la bactérie. Chaque famille d'antibiotique possède son site d'action propre [23].

- Inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne
 - Les β -lactamines
 - La fosfomycine
 - Les Glycopeptides
- Destructeurs de la membrane cytoplasmique
 - Les polymyxines
- Inhibiteurs du fonctionnement de l'ADN
 - Les quinolones
 - Les imidazolés
 - Les sulfamides
 - Le triméthoprim
- Inhibiteurs de la synthèse des protéines
 - Les aminosides, les tétracyclines : se fixent sur la sous unité 30S du ribosome
 - Chloramphénicol et Macrolides-Lincosamides-Streptogramines (MLS): se fixent sur la sous unité 50S du ribosome

1.3.2. Selon la structure chimique**a. Les β -lactames**

Construites autour d'un cycle β -lactame, on distingue plusieurs familles de produits en fonction de la nature du cycle qui lui est accolé (**figure 11**):

- pénème (cycle à 5 pièces soufré) : toutes les pénicillines ;
- clavame (cycle à 5 pièces oxygéné) : inhibiteurs de β -lactamases ;
- carbapénème (cycle à 5 pièces insaturé) : imipénem et produits apparentés ;
- céphème (cycle à 6 pièces insaturé soufré) : céphalosporines ;
- oxacéphème (cycle à 6 pièces insaturé oxygéné) : latamoxef.

En outre, on associe aux β -lactames la famille des monobactames constituées par un cycle azétidine (amine cyclique à 4 pièces), substituée par une fonction SO_3^- qui mime la fonction carboxylique libre des autres molécules (aztréonam, seule molécule commercialisée dans cette famille) [62].

La structure tridimensionnelle de ces molécules mime la séquence D-Ala-DAla, dans la mesure où elles possèdent toutes un acide carboxylique libre à une distance adéquate de l'amide cyclique (lactame) du cycle β -lactame [62].

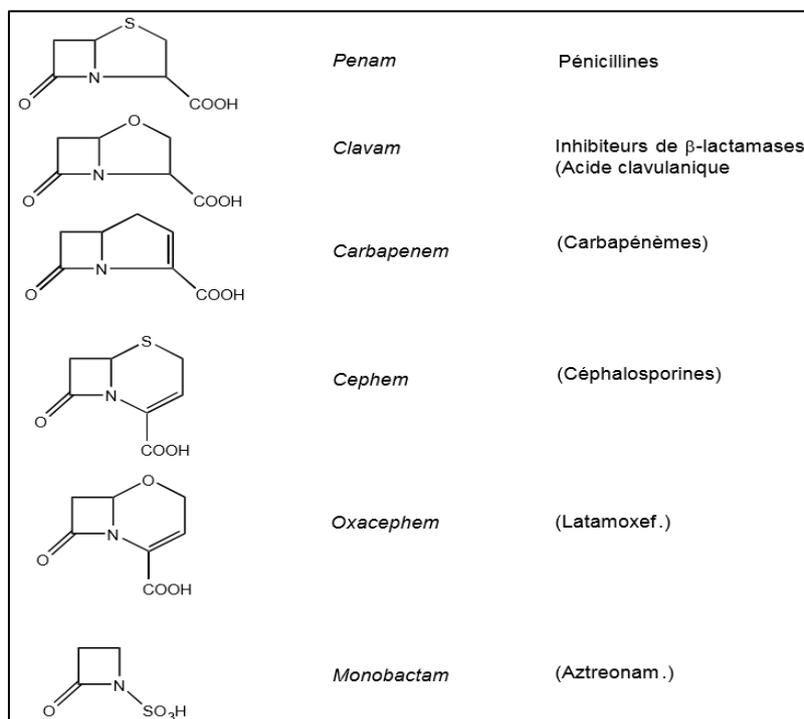


Figure 11 : Diversité des antibiotiques de type β -lactames : principaux cycles et antibiotiques représentatifs [62]

➤ Les pénicillines

L'acide 6-aminopénicillanique est le noyau de base des pénicillines. Il peut être substitué par acylation sur sa fonction aminée pour donner naissance à des dérivés qui se distinguent par la stabilité, la pharmacocinétique, le spectre et la résistance aux β -lactamases. Par ailleurs, la fonction carboxylique peut être transformée en carboxylate (plus soluble) ou permettre l'obtention d'esters (prodrugs) [62].

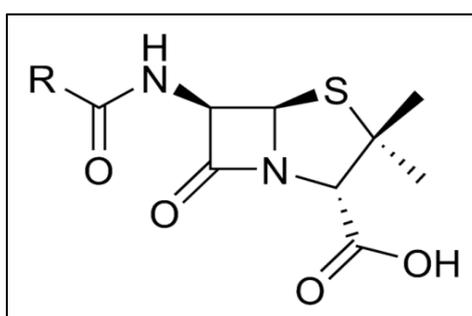


Figure 12 : La structure chimique générale des pénicillines [63].

➤ Les combinaisons pénicilline-inhibiteur de β -lactamase

Les inhibiteurs de β -lactamases sont des dérivés de l'acide clavulanique et de l'acide pénicillanique, qui possèdent une activité antibactérienne intrinsèque faible, mais sont de puissants inhibiteurs de β -lactamases, restaurant ainsi l'activité de la β -lactame qui leur est associée [62].

➤ Les céphalosporines

Les céphalosporines ont pour noyau commun l'acide 7-amino céphalosporanique. Par rapport à l'acide 6-aminopénicillanique, ce noyau possède un carbone supplémentaire, mais la distance séparant la fonction carboxylique de l'amide cyclique reste conservée [64].

Un élément important est la possibilité de substitution en C3 par des groupements électrocapteurs. Ceux-ci permettront une meilleure délocalisation des électrons au niveau du cycle β -lactame, rendant en principe les céphalosporines plus actives vis-à-vis des transpeptidases en comparaison avec les pénicillines. Ceci ne se traduit cependant pas toujours par un avantage clinique [62, 64].

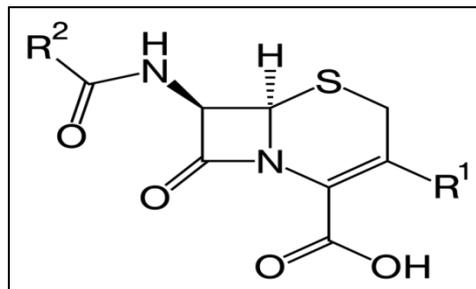


Figure 13 : La structure chimique du noyau de base des céphalosporines [65].

➤ Les carbapénèmes

Les carbapénèmes dérivent de la thiénamycine. Leur cycle de base diffère de celui des pénicillines par la présence d'une double liaison et l'absence de soufre endocyclique [63].

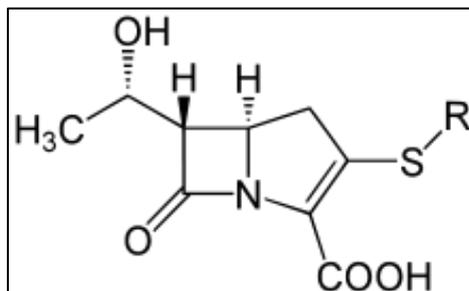


Figure 14 : La structure chimique des carbapénèmes [66].

➤ Les monobactames

Les monobactames sont des β -lactames monocycliques, initialement découvertes dans des surnageants de culture de bactéries plutôt que de levures comme dans le cas des autres β -lactames. Le groupement sulfonyle des monobactames possède une orientation dans l'espace équivalente à celle du carboxylate des autres β -lactames, ce qui explique un mode d'action semblable [62].

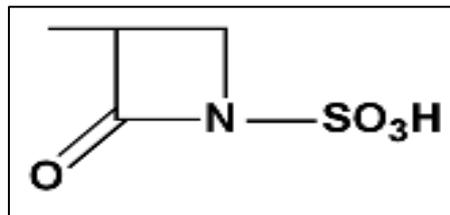


Figure 15 : La structure chimique des monobactames [67].

b. Les glycopeptides

Les glycopeptides sont des molécules complexes, constituées d'un heptapeptide cyclique sur lequel viennent se greffer des sucres (mannose et glucosamine dans la teicoplanine ; glucose et vancosamine dans la vancomycine) [68] (Figure 17).

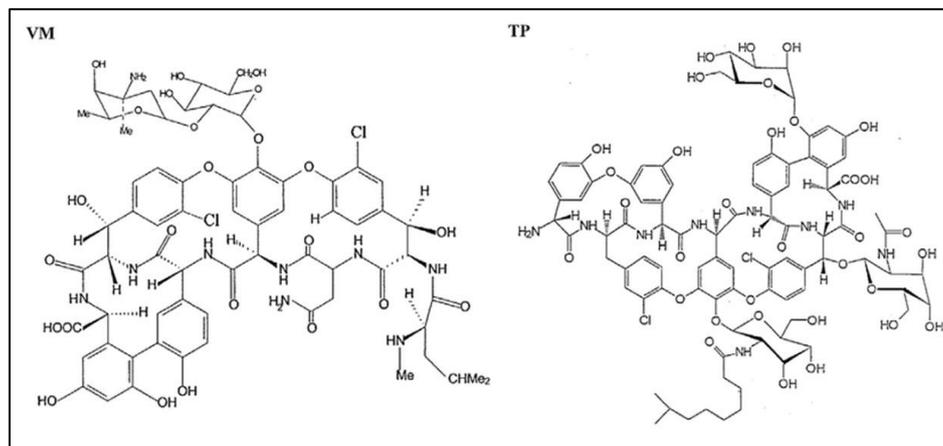


Figure 16 : La structure chimique de vancomycine (VM) et teicoplanine (TP) [69].

c. Les aminosides

Les aminoglycosides sont composés de deux à cinq unités de sucres (glucide) substitués par des fonctions amine (-NH₂), ce qui constitue l'origine de leur dénomination (amino : amine, glycoside : sucre). La plupart d'entre eux sont construits autour d'un noyau central commun amino-cyclitol, constitué de 2-déoxystreptamine et de glucosamine [70]. Ce noyau central correspond à l'antibiotique néamine. Les autres aminosides sont substitués sur les positions 4 ou 5 de la déoxystreptamine (positions R1 ou R2) [70] (Figure 18).

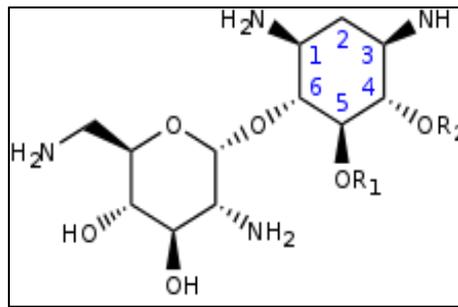


Figure 17 : Noyau central des aminosides, composé de 2-désoxytreptamine (droite) et de glucosamines (à gauche) [70]

d. Les macrolides

Les macrolides sont constitués par un macrocycle porteur d'une fonction lactone, sur laquelle viennent se greffer deux ou plusieurs sucres dont l'un est aminé. En raison de la présence d'une et parfois de deux amines, les macrolides sont des molécules basiques [68].

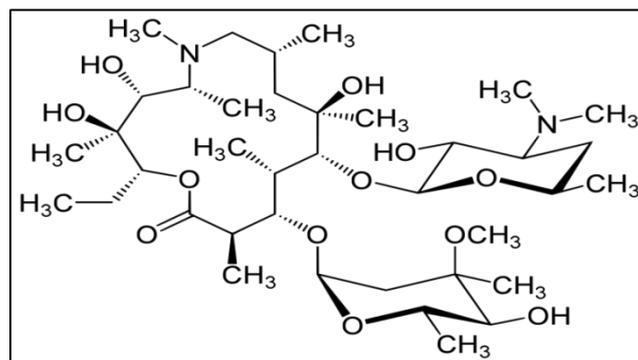


Figure 18 : La structure chimique d'azithromycine (antibiotique de la famille des macrolides de la sous-classe des azalides) [71].

e. Les quinolones

Les quinolones sont des molécules obtenues par synthèse chimique, qui dérivent d'acides carboxyliques hétérocycliques diversement substitués. Toutes les quinolones actuelles présentent une structure bicyclique, avec un azote en position 1, un carboxylate en position 3 et un carbonyle en position 4. Les fluoroquinolones, ainsi appelées car contenant un atome de fluor en position 6, dérivent de la quinoléine [62].

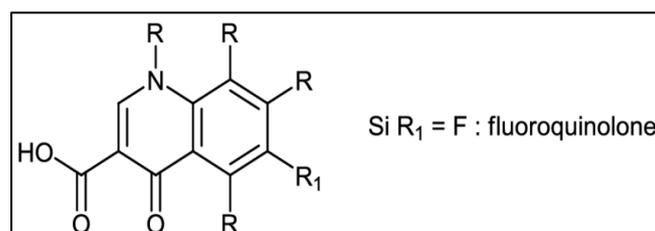


Figure 19 : La structure chimique des quinolones [71].

1.4. Mécanisme d'action

L'action d'un antibiotique est le résultat des interactions organisme-antibiotique d'une part et antibiotique-bactérie de l'autre part. Pour être actif, un antibiotique doit :

- Pénétrer jusqu'à sa cible bactérienne ;
- Ne pas être inactivé ;
- Être capable de se lier à sa cible.

Les antibiotiques agissent sur des cibles bactériennes précises. Certains altèrent la structure des bactéries en inhibant la formation de leur paroi ou en désorganisant leur membrane. D'autre inhibent différentes étapes de la synthèse protéique ou des acides nucléiques [72].

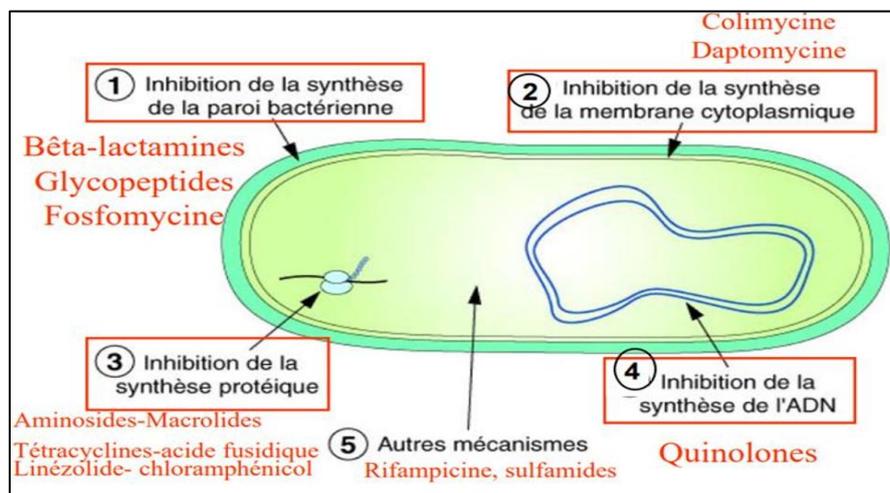


Figure 20 : Mode d'action des antibiotiques [72].

1.4.1. Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne

Les bactéries possèdent une structure particulière avec présence d'une paroi dont le constituant principal est le peptidoglycane. Ce peptidoglycane forme un maillage qui entoure la bactérie et lui confère sa forme et sa rigidité. Il occupe une position différente selon que la bactérie est une bactérie à Gram positif ou une bactérie à Gram négatif. Mais dans tous les cas, ce peptidoglycane est étroitement lié aux processus de croissance et de division cellulaire de la bactérie [73].

➤ Les β -lactamines

L'activité des β -lactames est variable selon la molécule considérée mais le mécanisme d'action est commun à toutes ces molécules, qui sont bactéricides par destruction de la paroi bactérienne.

Dans un premier temps, les lactames doivent traverser la paroi bactérienne, pour ensuite aller se fixer sur des protéines cibles de la membrane plasmique que l'on appelle les PLP (Protéines liant les Pénicillines). Ces PLP sont des enzymes, transpeptidases, transglycosylases et carboxypeptidases, impliquées dans la synthèse du peptidoglycane [73].

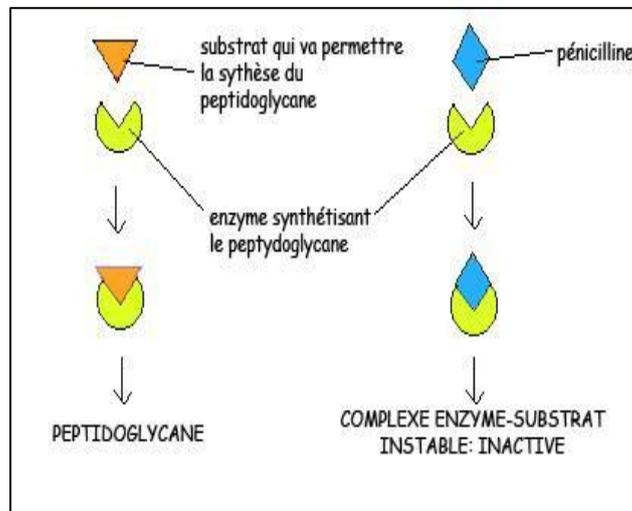


Figure 21 : Mécanisme d'action de pénicilline :

La pénicilline agit de l'extérieur de la cellule bactérienne, en se fixant sur ces protéines membranaires PLP. Ces protéines sont des enzymes catalysant en particulier la formation des liaisons entre les chaînes peptidiques dans la paroi ou assurant le remaniement de ces chaînons [74].

➤ Glycopeptides

Les glycopeptides sont au même titre que les β -lactames des inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne ; leur action est toutefois différente. L'inhibition est due à l'affinité de ces antibiotiques pour l'extrémité (D- alanyl-D-alanine) des précurseurs du peptidoglycane. Ceux-ci, après avoir été synthétisés dans le cytoplasme bactérien, sont transportés à travers la membrane cytoplasmique pour finalement être branchés par des enzymes membranaires bactériennes (transglycosylases et transpeptidases) au peptidoglycane en cours d'élongation. La fixation du glycopeptide sur l'extrémité du précurseur empêche, par encombrement stérique, son branchement au peptidoglycane (**figure 22**) [73].

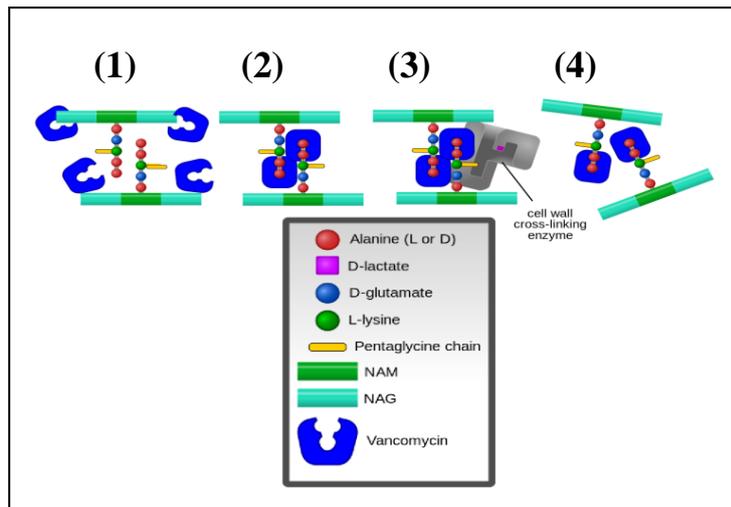


Figure 22 : Mécanisme d'action de la vancomycine [75] :

- (1) La vancomycine est ajoutée à l'environnement bactérien pendant qu'elle tente de synthétiser une nouvelle paroi cellulaire. Ici, les brins de la paroi cellulaire ont été synthétisés, mais pas encore réticulés.
- (2) La vancomycine reconnaît et se lie aux deux résidus D-ala à l'extrémité des chaînes peptidiques.
- (3) La vancomycine liée aux chaînes peptidiques les empêche d'interagir correctement avec l'enzyme de réticulation de la paroi cellulaire.
- (4) Les réticulations ne peuvent pas se former et la paroi cellulaire s'effondre.

1.4.2. Inhibition de la synthèse protéique

➤ Les aminosides

Les aminosides sont des inhibiteurs de la synthèse des protéines. Leur cible est le ribosome. Ce sont tous des bactéricides rapides induisant un effet post-antibiotique (L'action de certains antibiotiques sur la croissance bactérienne peut se prolonger au-delà du temps pendant lequel leur concentration demeure supérieure à la CMI). Le mécanisme d'action est assez complexe. On peut le décomposer en 3 principales étapes [68] :

- La première étape est la pénétration à travers la paroi bactérienne. Cette pénétration se fait par passage passif et rapide grâce à une fixation sur des récepteurs non spécifiques, chargés négativement. On aura un passage des liposaccharides externes de la paroi puis transport passif à travers la paroi bactérienne via des porines, dans le cas des bactéries à Gram négatif. Cette fixation est suivie d'une diffusion à travers le peptidoglycane.
- La deuxième étape est une phase lente de transport à travers la membrane cytoplasmique. Ce transport est dépendant d'une quinone (transporteur d'électrons) de la chaîne

respiratoire. C'est un transport oxygène-dépendant. Cette quinone, inexistante chez les anaérobies stricts, rend ces germes insensibles aux aminosides.

- La troisième et dernière étape est une fixation progressive sur les ribosomes. Cette fixation engendre une perturbation de la synthèse des protéines membranaires, ce qui a pour conséquence une augmentation de la perméabilité et donc de la concentration intracellulaire. Cette fixation ribosomale concerne surtout les sous-unités 50S et 30S, ce qui induit des erreurs d'initiation de la synthèse protéique et donc blocage de la traduction. On a également des erreurs de lecture des ARN messagers, ce qui conduit à la formation de protéines anormale.

➤ **Macrolides**

Les macrolides se fixent à la sous-unité 50S des ribosomes bactériens, au niveau du site P. Le site de fixation des macrolides est en fait localisé à l'entrée du tunnel emprunté par le peptide en croissance pour sortir du ribosome. Ils empêchent ainsi l'élongation de la chaîne peptidique (**figure 23**) [73].

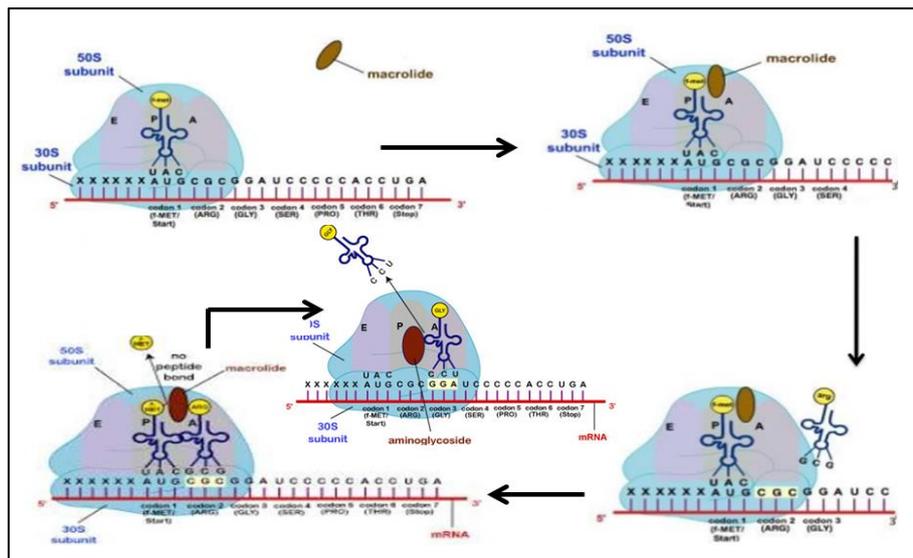


Figure 23 : Mécanisme d'action des macrolides [76].

1.4.3. Inhibition de la réplication de l'ADN

➤ **Quinolones**

Les fluoroquinolones pénètrent très bien dans les bactéries à Gram négatifs, dont la membrane externe est riche en porines livrant passage aux petites molécules hydrophiles.

Les fluoroquinolones ont pour cible deux enzymes de la classe des topoisomérases, l'ADN-gyrase, cible principale chez les Gram négatives et la topoisomérase IV, cible principale chez les Gram positives. Elles se lient à ces enzymes avec une affinité 1000 fois

plus grande qu'aux enzymes eucaryotes, ce qui assure leur spécificité d'action (figure 24) [62].

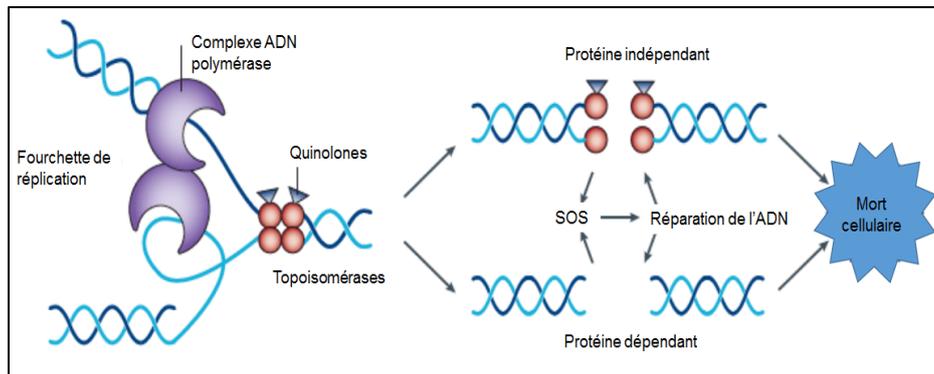


Figure 24 : Mécanisme d'action des quinolones [77].

1.4.4. Inhibition de la synthèse de la membrane cytoplasmique

➤ Polymyxines

Les polymyxines agissent sur les phospholipides de la membrane bactérienne, par fixation sur le lipopolysaccharide (LPS) de la membrane externe, provoquant le déplacement de cations divalents et l'altération de la membrane (augmentation de la perméabilité de la membrane, fuite du contenu cellulaire et, par suite, mort cellulaire). Cette action semble impliquer en particulier le lipide A du LPS. Pour cette raison, un grand nombre des mécanismes de résistance aux polymyxines comportent une modification de ce lipide A, ne permettant plus la fixation de l'antibiotique (figure 25) [78].

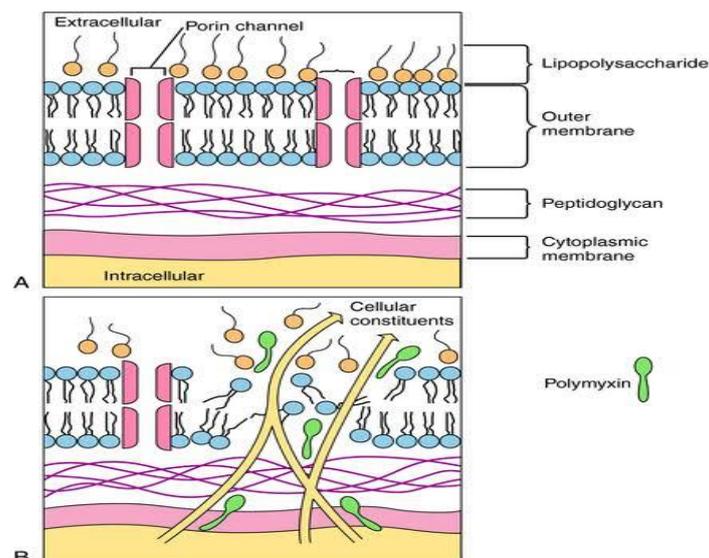


Figure 25 : Mécanisme d'action des polymyxines. Cellule microbienne en absence (A) et en présence (B) de polymyxine [79].

2. La résistance aux antibiotiques

La résistance des bactéries aux antibiotiques est aujourd'hui un problème majeur de santé publique. La connaissance des caractéristiques de résistance bactérienne, de son support génétique ; caractère naturel ou acquis, de son expression phénotypique ou ses divers mécanismes biochimiques permet de mieux comprendre l'épidémiologie des espèces résistantes.

2.1. Définition de la résistance bactérienne

Un microorganisme est considéré «résistant» vis-à-vis d'un antibiotique lorsque sa concentration minimale inhibitrice (CMI) est plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce. Les bactéries sont dites multi- résistantes lorsqu'à la suite d'une accumulation de résistance naturelle et acquise, elles ne sont sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotique. Elles sont alors résistantes à plusieurs antibiotiques ou classes pharmacologiques d'antibiotiques [80].

2.2. Types de résistance**➤ Résistance naturelle**

La résistance naturelle 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) [80].

➤ Résistance acquise

Elle est moins stable et elle se propage souvent de façon importante dans le monde bactérien (dans certains cas, elle peut concerner la grande majorité de ces souches comme, par exemple, la production de pénicillinase chez staphylocoque qui concerne plus de 90% des souches). La résistance acquise résulte d'une modification du capital génétique de la bactérie, lui permettant de tolérer une concentration d'antibiotique plus élevée que celle qui inhibe les souches sensibles de la même espèce [80].

2.3. Principaux modes de résistance bactérienne

Quatre mécanismes de résistances existent chez les souches de *S. aureus* ainsi que la plupart des espèces bactériennes d'intérêt médical [11]. Il s'agit de :

- Phénomène d'imperméabilité ;

- Phénomène d'efflux ;
- Résistances par modification enzymatique.
- Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique

2.3.1. Phénomène d'imperméabilité

Pour qu'un antibiotique soit actif, il faut qu'il pénètre jusqu'à sa cible. Cela suppose qu'il soit capable de traverser les divers obstacles mis sur sa route par la bactérie. Ces obstacles potentiels varient selon la localisation de la cible et selon le type bactérien (Gram positif ou Gram négatif). On peut retenir :

- La capsule ;
- La membrane externe ;
- L'espace péri plasmique ;
- Le peptidoglycane ;
- La membrane cytoplasmique [53].

Certaines bactéries produisent une capsule (ex. *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria sp.*, *Streptococcus sp.*) ou sécrètent un slime de nature polysaccharidique (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus sp.*) qui peuvent diminuer la diffusion des antibiotiques par un effet barrière ou une modification de la charge externe des bactéries. Il peut aussi y avoir une augmentation de l'épaisseur de la paroi (*Staphylococcus*) [81].

Les modifications ou disparitions des porines entraînent une imperméabilité de la membrane externe pour les antibiotiques qui empruntent ce passage.

Les altérations de la membrane cytoplasmique sont plus rarement incriminées. L'exemple qui peut être cité est le cas du transport actif des aminosides à travers la membrane cytoplasmique, nécessitant l'intervention d'un mécanisme oxydatif qui peut être inactivé par mutation entraînant une résistance croisée à tous les aminosides (*Pseudomonas*, *E. coli*) ou par défaut d'oxygène expliquant la résistance naturelle à ces molécules des bactéries anaérobies strictes, microaérophiles ou encore aéro-tolérantes à métabolisme fermentatif (par exemple *Streptococcus sp*) [81].

2.3.2. Phénomène d'efflux

L'antibiotique rentre dans la bactérie, mais avant qu'il puisse se fixer sur sa cible, il est pris en charge par des protéines membranaires et excrété vers l'extérieur de la bactérie. Ce système fonctionne avec : une protéine de la membrane cytoplasmique qui est le transporteur ou pompe, une protéine de la membrane externe qui est utilisé comme le canal d'excrétion et

une protéine périplasmique chargée d'assurer la liaison entre les précédentes. C'est le cas de la résistance naturelle des staphylocoques vis-à-vis des quinolones [82].

2.3.3. Résistance par modification enzymatique de l'antibiotique

Quantitativement et qualitativement, ce type de mécanisme est sûrement le plus important. De nombreuses classes d'antibiotiques et pratiquement toutes les espèces bactériennes sont concernés. Pour être actifs, l'antibiotique doit arriver intact à sa cible. Lorsqu'il y a modification de l'antibiotique par les enzymes présents dans la bactérie, l'antibiotique reste inactif. Ces enzymes se rencontrent de façon naturelle ou acquise chez les bactéries d'intérêt clinique [83].

2.3.4. 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, est particulièrement importante pour les résistances aux pénicillines, aux glycopeptides et aux molécules du groupe Macrolides-Lincosamides-Streptogramines (MLS) chez les bactéries Gram positives, et pour les résistances aux quinolones chez les bactéries Gram positives et Gram négatives. Ce type de résistance peut être la conséquence de l'acquisition de matériel génétique mobile codant pour une enzyme modifiant la cible de l'antibiotique, ou peut résulter d'une mutation au niveau de la séquence nucléotidique de la cible. Le remplacement de la cible de l'antibiotique est, quant à lui, un mécanisme décrit pour les sulfamides, les diaminopyrimidines (triméthoprime) et les bêta-lactames dont les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline (SARM) [84].

2.3.5. Protection de la cible de l'antibiotique

La protection de la cible de l'antibiotique est un mode de résistance bien connu pour la famille des tétracyclines et plus récemment décrit pour les quinolones et les fluoroquinolones. Ainsi, on ne dénombre pas moins de huit protéines de protection ribosomiale qui confèrent une résistance aux tétracyclines en les déplaçant de leur site de fixation par la création d'un encombrement stérique au niveau du ribosome.

Depuis quelques années, des souches présentant des résistances sub-cliniques dites à bas niveau aux fluoroquinolones ont été observées. Ces résistances sont notamment dues à la présence de gènes plasmidiques qnr (pour quinolone résistance) dont 5 groupes existent. Ce

mécanisme a été rapporté parmi différentes bactéries Gram négatives à travers le monde, et des analogues de ces gènes ont également été décrits chez des bactéries Gram positives. Les protéines qnr en se fixant sur les topoisomérases, cibles des fluoroquinolones, réduisent l'affinité de la famille d'antibiotiques pour leurs cibles [84].

2.3.6. Piégeage de l'antibiotique

Les bactéries sont capables de piéger un antibiotique en augmentant la production de sa cible ou en produisant une autre molécule possédant une affinité pour ce dernier. Il en résulte une diminution de l'antibiotique à l'état libre au niveau de la cible. Ainsi, des mutations chromosomiques responsables d'une surproduction des cibles des sulfamidés et du triméthoprime ont été décrites chez de nombreuses espèces bactériennes. Ce mécanisme est également impliqué dans des bas niveaux de résistance aux glycopeptides chez certaines souches de *Staphylococcus aureus*, et à la tobramycine chez *Escherichia coli* [84].

3. Résistance de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques

3.1. Résistance aux bêtalactamines

La famille des bêtalactamines comprend plusieurs classes d'antibiotiques. Parmi elles se trouvent les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes et les pénèmes (hybrides entre les pénicillines et les céphalosporines). Ces antimicrobiens ont tous une structure en commun : l'anneau bêta-Lactame [85].

La résistance aux β -lactamines chez les staphylocoques repose sur deux grands types de mécanismes : un mécanisme de résistance extrinsèque par production d'enzymes inactivant l'antibiotique et un mécanisme de résistance intrinsèque par modification des PLP ou par acquisition de nouvelles PLP [85].

3.1.1. Résistance par production de β -lactamases

La sécrétion des pénicillinases est présente chez 70-90% des souches de *S. aureus*. Le mécanisme de résistance à la pénicilline repose sur la synthèse par la bactérie d'une enzyme appelée β -lactamase ou pénicillinase qui hydrolyse le cycle β -lactame des pénicillines et les rend inactives. Le gène *blaZ* qui code pour cette enzyme est porté par un plasmide ou un transposon. La production de β -lactamases est le plus souvent inductible [86].

3.1.2. Modification de la cible

Cette résistance est due à la production d'une PLP additionnelle, la PLP2a, qui se rajoute au PLP «normales» de *S. aureus*. En présence des β -lactamines, les PLP sont inhibées, sauf la PLP2a. Cette protéine est codée par le gène *mecA*, qui est porté par un élément génétique mobile particulier, une cassette chromosomique appelé *SCCmec*, insérée dans un locus spécifique [87]

3.2. Résistance aux Glycopeptides

Chez les souches de *S. aureus*, la résistance aux glycopeptides est due à un autre mécanisme, qui a été découvert récemment. Il consiste à la surproduction de peptidoglycane, qui entoure la bactérie d'une paroi particulièrement épaisse. Cette paroi est donc très riche en extrémités D-Ala-D-Ala, qui ne peuvent être saturées par la liaison de la vancomycine. L'antibiotique est donc piégé dans la paroi de la bactérie et ne peut exercer son effet. Récemment, des souches de staphylocoques ayant de haut niveau de résistance aux glycopeptides ont été isolées. Ces souches possèdent les gènes conférant le phénotype de résistance *VanA* chez les entérocoques, suggérant qu'un transfert de gènes s'est produit entre les deux espèces. De façon inquiétante, ces souches sont à la base multirésistant aux antibiotiques, et les alternatives thérapeutiques deviennent donc très difficiles, puisque les glycopeptides ne peuvent plus être utilisés [87].

3.2.1. *S. aureus* hautement résistants à la vancomycine (VRSA)

VRSA sont des rares souches de *S.aureus* ayant acquis l'opéron de résistance à la vancomycine *vanA* porté par des plasmides provenant des souches d'entérocoques et sont résistantes aux glycopeptides par le même mécanisme qui est la modification de la cible [88].

3.2.2. VISA / GISA

Le terme de VISA (*Vancomycin Intermediate S.aureus*) a été le premier utilisé car les souches ainsi nommées, ont une résistance intermédiaire à la Vancomycine (CMI=8 mg/l), et ont été isolées au Japon puis aux Etats Unis où la Vancomycine était le seul glycopeptide utilisé. Le terme GISA (*Glycopeptide Intermediate S.aureus*) a été ensuite introduit pour tenir compte de la résistance croisée envers la Teicoplanine [83].

3.2.3. Hétéro VISA

Ce terme a été introduit par K.HIRAMATSU et COLL. pour définir les souches de *S.aureus* initialement isolées au Japon ayant des CMI de la Vancomycine égales à 2-4mg/l

(sensibles) mais présentant des sous populations non sensibles à la Vancomycine (CMI=68mg/l) [83].

3.3. Résistance aux aminosides

Les aminosides sont des antibiotiques à très large spectre. Ils inhibent la synthèse protéique en se fixant sur la sous-unité 30S du ribosome bactérien.

Les staphylocoques sont normalement sensibles à tous les aminosides, antibiotiques bactéricides, concentration dépendante. Les aminosides sont surtout utilisés en association avec les β -lactamines ou les glycopeptides [89].

Le principal mécanisme de résistance aux aminosides (kanamycine, amikacine, tobramycine, gentamicine) est lié à des modifications de la cible ribosomale par des enzymes codées par des gènes plasmidiques ou transposables. Il existe trois enzymes de résistance, chacun d'entre elles conférant un phénotype de résistance spécifique aux aminosides :

- Une résistance de haut niveau à la kanamycine et l'amikacine (phénotype K) ; la résistance à la kanamycine traduit la présence d'une enzyme inactivatrice aminoglycoside phosphotransférase (3')-III.
- Une résistance de haut niveau à la kanamycine, à l'amikacine et à la tobramycine (phénotype KT) ; la résistance à la kanamycine et à la tobramycine due à la production d'un amino glycoside nucléotidyltransférase (4') (4").
- Une résistance de haut niveau à la kanamycine, à l'amikacine, à la tobramycine et à la gentamicine (phénotype KTG) due à la synthèse d'une enzyme bifonctionnelle, amino glycoside acétyltransférase (6')-phosphotransférase (2") [90].

3.4. Résistance aux Fluoroquinolones

La résistance aux Fluoroquinolones est due à une modification de la cible, soit la topoisomérase IV par mutation des gènes chromosomiques *grlA* ou *grlB* soit les sous-unités de la gyrase par une mutation au sein des gènes *gyrA* ou *gyrB*. Cette résistance touche essentiellement les staphylocoques hospitaliers, en particulier le staphylocoque doré résistant à la méticilline [90].

3.5. Résistance aux Macrolides, Lincosamides et Streptogramine (MLS)

Près de 90 % des souches de *S. aureus* sensibles à la méticilline sont sensibles à l'ensemble des macrolides et apparentés. Ce sont des antibiotiques bactériostatiques. Il existe trois grands mécanismes de résistance aux macrolides, Lincosamides et streptogramines. Les MLS inhibent la synthèse protéique en stimulant la dissociation entre ribosomes et l'ARN de

transfert. Le mode le plus fréquent des résistances aux macrolides et aux lincosamides est la modification de la cible. Elle résulte de la production d'une enzyme d'origine plasmidique qui modifie la cible ribosomale par méthylation. Cette résistance soit inductible, soit constitutive [90].

3.6. Résistance aux Tétracyclines

Les tétracyclines sont des molécules comprenant un noyau tétracyclique linéaire, elles agissent en se fixant sur la sous unité 30S du ribosome, ce qui empêche l'ARNt de s'y associer et inhibe la synthèse protéique. La résistance est due soit à un mécanisme d'efflux par une protéine membranaire codée par les gènes *tetK* et *tetL* qui sont d'origine plasmidique, soit à une protection de la cible par une protéine codée par le gène transposable *tetM* [83].

3.7. Résistance à la rifampicine

La rifampicine (*Rifadine*®) est un excellent antistaphylococcique, que ce soit pour les souches de *S.aureus* et les staphylocoques à coagulase négative (SCN). Des mutations sur le gène *rpoB* qui code la sous-unité β de l'ARN polymérase-ADN dépendante entraînent le mécanisme de résistance. Ces mutations altèrent la structure de l'ARN polymérase sur laquelle l'antibiotique ne pourra plus agir [11].

4. Les facteurs induisant la résistance aux antibiotiques

L'émergence de la résistance bien qu'étant un phénomène naturel d'adaptation des microorganismes à leur environnement, peut être accéléré par divers facteurs. Toute mauvaise utilisation des antimicrobiens, tout usage abusif et traitement trop court, toute posologie insuffisante, activité trop faible et maladie ne relevant pas du médicament en question renforcent considérablement la probabilité que *S.aureus* ou d'autre microorganismes s'adaptent et se multiplient au lieu de disparaître. L'émergence de la propagation de la résistance aux antibiotiques est le résultat de plusieurs facteurs résumés dans le tableau suivant [80].

Tableau II: Les facteurs induisant la résistance aux antibiotiques [79].

Facteurs	Exemples (liste non exhaustive)
Emergence de la résistance	Usage abusif d'antibiotique ; durée trop courte ou dose sous thérapeutique ; diagnostic non confirmé d'infection bactérienne ; utilisation inadéquate d'antibiotique dans les pays en voie de développement.
Propagation des souches résistantes	Mesure d'hygiène inadéquate dans les hôpitaux ; non-respect des directives de lutte contre les infections ; promiscuité des patients (transfère des patients colonisés ou infectés entre les hôpitaux et milieu communautaire) ; voyage internationaux ...
Utilisation d'antibiotiques dans l'agro-alimentaire	Animaux destinée à la consommation, agriculture, aquaculture...
Utilisation d'antibiotique et des désinfectants	Agents antibactériens dans les produits d'entretien ménager, dentifrice, les pastilles contre le mal de gorge, les savons...

Conclusion

Les Staphylocoques sont de puissants agents pathogènes, largement répandus dans l'environnement et capables de provoquer un certain nombre d'infections. Ce sont des germes coriaces qui peuvent survivre dans des conditions de vie difficile. Ils possèdent un grand nombre de facteurs de virulence qui leur permettent de provoquer des maladies graves par des mécanismes variés. Ils fabriquent également des toxines spécifiques qui sont à l'origine de maladies bien définies. Les staphylocoques ont appris à s'adapter à de nouveaux environnements par l'acquisition de mécanismes de résistances et de nouveaux facteurs de virulence; le syndrome du choc toxique (TSS) de ces bactéries existe depuis longtemps et peut probablement évoluer et utiliser de nouveaux mécanismes pouvant entraîner des maladies graves.

Les infections à staphylocoque se présentent souvent sous la forme d'infections suppuratives superficielles cutané-muqueuses pouvant se compliquer par diffusion à distance du foyer infectieux initial. Il peut parfois s'agir d'infections non suppuratives via un phénomène toxinique. Plusieurs facteurs expliquent la fréquence et la gravité des infections à *S.aureus* dont le caractère ubiquitaire de la bactérie et la multirésistance de certaines souches aux antibiotiques. Les souches de staphylocoque ont des capacités de sécrétion de facteurs d'adhésion, d'enzymes de résistance ou encore de toxines.

La découverte des antibiotiques peut être considérée comme un des plus importantes avancées thérapeutiques de l'histoire de la médecine. Mais les traitements mal conduits, voire inutiles, sont autant d'éléments susceptibles de favoriser l'émergence de souches bactériennes résistantes.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] Fauchere JLet Avril JL. (2002). Bactériologie générale et médicale. 2^{ème} édition, ellipses, Paris. 365 p.
- [2] Chems H., Moutaouakkil Y., Chadli M., et al.,(2014). Dépistage du portage nasal de *Staphylococcus aureus* lors de l'admission des patients à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V Rabat. Journal Marocain des Sciences Médicales, p 20-25.
- [3] De Boer E., Zwartkruis-Wahwis J.T.M., Wit B., Huijsdens X.W., DeWeeling A.J., Bosch T., VanOosterom R.A.A., Vila A. et Heuvelink A.E. (2009). Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in meat. International Journal of Food Microbiology, N° 134. p 52-56.
- [4] Hosein A.S.M., Motamedifar M., Hadi N., Sedigh E.S.H. (2014). Analysis of virulence genes among methicillin resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) Strains, Jundishapur. Journal of Microbiology, N° 7(6), e10741. 10 p.
- [5] Tchougoune Mamadon L. (2007). Prévalence des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline au CHU du Point G. Thèse Doctorat en Pharmacie. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies De Bamako (USTTB).Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'odonto-stomatologie, 89 p.
- [6] Benbouabdellah S., Ziane D. (2015). Prévalence de souches de *Staphylococcus aureus* dans le lait cru et les produits laitiers artisanaux. Mémoire de fin d'études en Sciences Biologiques. Université Mouloud MAMMARI de Tizi-Ouzou, 84 p.
- [7] Fasquelle R. (1974). Éléments de bactériologie médicale. 9^{ème} édition. Paris: Flammarion. p 27-3.
- [8] Spicer WJ. (2002). Pratique clinique en bactériologie, mycologie et parasitologie. Paris: Médecine-sciences, édition Flammarion. p 28-29.
- [9] Avril J.L., Dabernat H., Denis F. et Monteil H. (2000). Bactériologie Clinique. 3^{ème} édition. ellipses, Paris, 602 p.
- [10] Daoui R., BenFiala F. (2014). *Staphylococcus aureus*: Effet de la nisine et de conditionnement des aliments (cas de viande). Projet de Fin d'Etudes en Sciences de

Références bibliographiques

- la nature et de la vie. Université d'OUARGLA. 33 p.
- [11] Le Loir Y. et Gautier M. (2010). Monographie de la microbiologie : *Staphylococcus aureus*. Tec et Doc, Lavoisier, Paris., 283 p.
- [12] Belkacemi H. Arab R. (2018). Prévalence et antibiorésistance de souches de *Staphylococcus aureus* isolées à partir de produits alimentaires dans la ville de Tizi-Ouzou. Mémoire de Master en Sciences Biologiques Spécialité : Microbiologie Appliquée. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou. 52 p.
- [13] Waston K., Carville K., Bowman J., Jacoby P., Riley TV., Leach AJ et Lehmann D. (2006). Upper respiratory tract bacterial carriage in aboriginal and non-aboriginal children in a semi-arid area of Western Australia. *Pediatrics Infectious Diseases Journal*, N°25, p 782-790.
- [14] Williams RE. (1963). Healthy carriage of *Staphylococcus aureus*: its prevalence and importance. *Bacteriology Review*, N° 27, p 56-71.
- [15] Rebiahi S.-A. Kunkel D. (2014). Infections nosocomiales causées par *Staphylococcus aureus* producteur de biofilm dans l'unité de néonatalogie de l'établissement hospitalier spécialisé mère-enfant de Tlemcen, Algérie. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. Volume 27. Issue 5. p 228-235.
- [16] Tille PM. et Forbes BA. (2014). *Diagnostic microbiology*, 13^{ème} édition, 1038 p.
- [17] Kuroda M., Ohta T. et Uchiyama I. (2001). Whole genome sequencing of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*, N° 357, p 1225-1240.
- [18] Lindsay J.A et Holden M.T. (2004). *Staphylococcus aureus*: superbug, super genome. *Trends Microbiol*, N° 12, p 378-385.
- [19] Trouillet S. (2011). Physiopathologie des infections ostéo-articulaires à *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*. Mémoire de fin d'études en Sciences de la nature et de la vie, école pratique des hautes études : Paris-France, 21 p.
- [20] Le Minor L. et Veron M. (1990). *Bactériologie Médicale «Staphylococcus et*

Références bibliographiques

- Micrococcus*». Journal Fleurette. 2^{ème} édition. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, p773-794.
- [21] Couture B. (1990). Bactériologie médicale «Etude et méthodes d'identification des bactéries aérobies et facultatives d'intérêt médical». Vigot, Paris, p 15-32.
- [22] Falugi F., Kim HK., Missiakas DM., Schneewind O. (2013). Role of Protein A in the Evasion of Host Adaptive Immune Responses by *Staphylococcus aureus*. MBio, Volume 4, 9 p.
- [23] Nauciel C. et Vildé J.L. (2005). Bactériologie Médicale, 2^{ème} édition, Masson, Paris, 272 p.
- [24] Garrity G.M., Lilburn T.G., Cole J.R., Harrison S.H. Euzéby J. et Tindall B.J. (2007). Taxonomic outline of bacteria and archaea release 7.7 Part 9- The bacteria: Phylum "Firmicutes" Class "Bacilli", p 333-398.
- [25] Biljana M.S., Dinic M., Orlovic J. et Babic T. (2015). *Staphylococcus aureus*: immunopathogenesis and human immunity. Acta Facultatis Medicae Naissensis, 32(4), p 243-257.
- [26] Nilsson I-M., Lee JC., Bremell T., Ryden C. et Tarkowski A. (1997). The role of staphylococcal polysaccharide microcapsule expression in septicemia and septic arthritis. Infect Immun, N° 65, p 4216-4221.
- [27] Cunnion KM., Zhang H-M. et Frank MM. (2003). Availability of complement Bound to *Staphylococcus aureus* to interact with Membrane Complement Receptors Influences Efficiency of Phagocytosis. Infect Immun, N° 7, p 656-662.
- [28] Vieu G. (2014). Diversité génétique des isolats de *S.aureus* producteur de toxine de pantonvalentine isolés au CHU de Toulouse. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université de Toulouse III, PAUL SABATIER, France, 106 p.
- [29] Foster I.J. et McDevitt D. (1994). Surface-associated proteins of *S.aureus*: their possible roles in virulence. FEMS MicrobiolLett, N° 188, p 199-206
- [30] Buckingham SC., McDougal LK., Cathey LD. et al. (2004). Emergence of community associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a Memphis, Tennessee

Références bibliographiques

- Children's Hospital. *Pediatric Infect Dis J.* N° 23, p 619-624.
- [31] Patti JM., Bremell T., Krajewska-Pietrasik D., Abdelnour A., Tarkowski A., Rydèn C. et al. (1994). The *Staphylococcus aureus* collagen adhesin is a virulence determinant in experimental septic arthritis. *Infect Immun*, N° 62, p 152-161
- [32] Freney J., Renaud F., Hansen W. et al. (2000). *Précis de bactériologie clinique*. Paris, [Lyon]: Eska; A. Lacassagne, 644 p
- [33] Fiquet A. (2009). Le Staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*) : un état des lieux. Cours international francophone de vaccinologie ; Université Victor Segalon Bordeaux 2, 22 p.
- [34] EL Kouri D., Pottier M.A., Trewick D., Le Gallou F., Baron D. et Potel G, (1998). Infections à staphylocoques: aspects cliniques et bactériologiques. En cycl Méd Chir. paris. p 1-8.
- [35] Berche P., Gaillard JL., Simonet M. et al. (1988). *Bactériologie : les bactéries des infections*. Flammarion médecine- science, 660 p
- [36] Collomb A. (2011). Caractérisation de la différence de sensibilité à l'infection par *Staphylococcus aureus* de deux lignées de souris. Thèse de doctorat. Université Paul-Batier de Toulouse. France, 69 p.
- [37] Kloos WE et Lambe DW. (1981). *Staphylococcus*. In manual of clinical microbiology, 4^{ème} edition, Am. Soc. For Microbiology, p 222-235
- [38] Dinges MM., Orwin PM. et Schlievert PM. (2000). Exotoxines of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev* N° 13, p 16-34.
- [39] Grojec P.L. et Jeljazewicz J. (1985). Staphylococcal Leukocidin. Panton Valentine type. *J. Toxicol.* N° 4, p 133-189.
- [40] Elias PM., Fritsch P. et Epstein EH. (1977), Staphylococcal scalded skin syndrome. Clinical features, pathogenesis, and recent microbiological and biochemical developments. *Arch Dermatol*, N° 133, p 207-219.
- [41] Balaban N. et Rasooly A. (2000), Staphylococcal enterotoxins. *Int J Food Microbiol*,

Références bibliographiques

N° 61, p 1-10.

- [42] Brun Y. et Bes M. (2000). *Staphylococcus*, in Précis de Bactériologie clinique. ESKA: Paris, p 783-834.
- [43] Bertrand X., Caillon J., Cavalié L. et al. (2011). Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) : rapport d'activité 2009-10. France. 188 p.
- [44] Liassine, N. et al. (2004). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated in Switzerland contains the Panton-Valentine leukocidin or exfoliativetoxingenes. J Clin Microbiol, 42(2), p 8-825.
- [45] Federighi M. (2005). Bactériologies alimentaire, compendium d'hygiène des aliments. 2^{ème} édition, ECONOMICA, Paris, p 25-50.
- [46] Naimi T., Le Dell K., Boxrud D., Groom A., Steward C. et Johnson S. (2001). Epidemiology and clonality of community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Minnesota, 1996-1998. Clin. Infect. Dis.33, p 990-996.
- [47] Eveillard M. (2007). Politique de dépistage de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline à l'admission. Thèse de doctorat. Ecoledoctorale d'Angers, 139 p.
- [48] Wooton S.H., Arnold K. et Hill H.A. (2004). Intervention to reduce the incidence of méthicilline-resistant *Staphylococcus aureus* skin infection in a correctional facility in Georgia. Infect control hosp Epidemiol. N° 25, p 402-407.
- [49] Ghernaout-Benchouk S. (2013). Prévalence du portage nasal de *Staphylococcus aureus* son rôle dans l'infection de site opératoire. Thèse pour l'obtention du doctorat en sciences médicales. TLEMCE, 175 p.
- [50] Solberg CO. (2000). Spread of *Staphylococcus aureus* in hospitals: causes and prevention. Scand J Infect Dis. N° 32, p 587-595.
- [51] Cambau E. (2013). Le monde des bactéries (2) : le diagnostic bactériologique. Service de Bactériologie-Virologie-hygiène. Groupe Hospitalier Lariboisière-Fernand widal CHU Denis Diderot, Université Paris 7. p 42

Références bibliographiques

- [52] Aouati H. (2009). Isolement des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline. Etude de leur sensibilité aux autres familles d'antibiotiques. pour l'obtention du Diplôme de Magister en Microbiologie appliquée et Biotechnologies microbiennes. Constantine, 81 p.
- [53] Singleton P. (2005). Bactériologie pour la médecine, biologie et biotechnologies. 6^{ème} édition. DUNOD, Paris, 512 p.
- [54] Couture B. (1990). Bactériologie médicale: Étude et méthodes d'identification des bactéries aérobies et facultatives d'intérêt médical. Montréal: Décarie, p 13-32.
- [55] Joffin J. et Leyral G. (2001). Microbiologie technique, 3^{ème} édition. Bordeaux: Centre régional de documentation pédagogique d'Aquitaine, 312 p.
- [56] Kamagate A., Kone D., Coulibaly N.T., Broue E. et Sixou M. (2001). Etude comparative de différentes méthodes d'évaluation de sensibilité aux antibiotiques des bactéries anaérobies strict de la flore sous gingivale. Odonto-Stomatologie Tropicale, p 115-1119.
- [57] Brown D.F. et Brown L. (1991). Evaluation of the E-test, a novel method of quantifying antimicrobial activity. Antimicrob. Chemother, N° 26, p 185-190.
- [58] Rennie RP., Turnbull L. et Brosnikoff C. (2008). Comparison of Oxoid M.I.C: Evaluator device with broth microdilution and E-test device from AB Biodisk for antimicrobial susceptibility testing of *Enterobacteriaceae*. Journal of clinical microbiology and Infectious, 859 p.
- [59] Steinberg JP., Clark CC. et Hackman BO. (1996). Nosocomial and community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremias from 1980 to 1993: impact of intravascular devices and methicillin resistance. Clin infect Dis. N° 23, p 255-259.
- [60] Barzic A.T. et Ioan S. (2015). Antimicrobial drugs from basic concepts to complex therapeutic mechanism of polymer systems. Edition Concepts Compounds and the Alternatives of Antibacterials. p 28.
- [61] Delarras C. (2007). Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyses ou de contrôle sanitaire. Tec et Doc, Lavoisier. Paris, 476 p

Références bibliographiques

- [62] Van Bambeke F. et Tulkens P. (2008). Pharmacologie et Pharmacothérapie Anti-infectieuse 1. Antibiotiques 2. Antifongiques. Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire Université catholique de Louvain. UCL 73.70 avenue E. Mounier 73 1200 Bruxelles, 202 p.
- [63] Demirdjian H. (2006). La pénicilline II. Détermination de la structure et synthèse d'un antibiotique. Disponible à l'adresse : https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcR2FMPnoO_8oJxKRKP6jfjAbvFvpEft0hVmS4yTWcS4TKcqCq_J&usqp=CAU
- [64] ALEB C. (2013). Etude de la résistance aux antibiotiques d'*Acinetobacter baumannii* au niveau des services de traumatologie et de médecine interne du CHU de Tlemcen. Mémoire de Master en Biologie, Option : Contrôle du Développement microbien, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers, 43p.
- [65] Djerboua T. (2017). Les antibiotiques I. cours de 3^{ème} année médecine. Université Mouloud-Maamri de TIZI-OUZOU power Point [en ligne. Consulté le 29 Mai 2020].
- [66] André Bryskier MD. (2004). Antibacterial agents, Structure Activity Relationships. P 194. [En ligne]. Disponible à l'adresse : <https://www.google.com/amp/s/docplayer.net/amp/20899451-Antibacterial-agents-structure-activity-relationships-andre-bryskier-md.html>
- [67] Amsler E. et Soria A. (2017). Allergies aux bêtalactamines, Réaction d'hypersensibilité aux antibiotiques bêtalactamines. La revue de médecine Interne. Volume 38, N°11. p 737-748.
- [68] Association française des enseignants de chimie thérapeutique (AFECT). (1992). Traité de chimie thérapeutique / Médicaments antibiotiques. Ed Tec & Doc, Lavoisier. Volume 2, 499 p.
- [69] Sayet G. Sinigre M. et Ben Reguiga M. (2014). Development of a Fourier transform infrared spectroscopy coupled to UV-Visible analysis technique for aminosides and glycopeptides quantitation in antibiotic locks. Annales Pharmaceutiques Francaises. N°72. p 41-50.

Références bibliographiques

- [70] Reynaud A, Crémet L, (2015). Aminosides (aminoglycosides). Fiche ANTI-INFECTIEUX. ©AEMIP – Association des Enseignants de Microbiologie et d'Immunologie des Facultés de Pharmacie (www.aemip.fr), 2 p.
- [71] Pham Jeu DM., ZioraZyta M. et Blakovich Mark AT. (2019). Antibiotiques quinolones. Extrait du journal : MedChemComm. N°10.
- [72] Mainardi J.L. (2015). Mécanisme d'action et de résistance aux antibiotiques/ session interactive autour de l'antibiogramme. Unité Mobile de Microbiologie Clinique, Service de Microbiologie, Hôpital Européen Georges POMPIDOU et Faculté de Médecine Paris René DESCARTES, 112 p.
- [73] Gaudy C. et Buxeraud J. (2005). Antibiotiques: pharmacologie et thérapeutique. MASSON - FRANCE, 269 p.
- [74] Aarab H., Bebtbib H., Ismaili S. et Tadlaoui R. (2011). La résistance bactérienne développée et étudiée grâce au cas des résistances bactériennes face à la pénicilline.
- [75] Hughes GJ. (2016). Pharmacothérapie en médecine interne. Série «Comment ça marche» : Vancomycine.
- [76] Narasimha Kumar GV. (2014), Macrolides. Department of Pharmacology Sri Padmavathi school of pharmacy. [En ligne]. Disponible à l'adresse : <https://www.slideshare.net/Vijayanarasimha1/macrolide-antibiotics>
- [77] Cazaubon Y. (2018). Evaluation par méthode *in silico* du risque d'émergence de la résistance bactérienne des antibiotiques : exemple des fluoroquinolones et des glycopeptides en gériatrie. Thèse de doctorat, Spécialité de doctorat : pharmacologie, Discipline : Biométrie. Université Claude Bernard Lyon 1.
- [78] Bourguignon L et Goutelle S. (2018). Antibiotiques. Pharmacologie des anti-infectieux, Chapitre 13 : Polymyxines. p109-112
- [79] Admin dans PHARMACIE. (2016). Antagonistes des folates bactériens, fluoroquinolones et autres agents antibactériens. Chapitre 48. [En ligne]. Disponible à l'adresse : <https://basicmedicalkey.com/bacterial-folate-antagonists-fluoroquinolones-and-other-antibacterial-agents-2/>

Références bibliographiques

- [80] Carle S. (2009). La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important. *Pharmactuel* Vol. 42 Supplément 2 Décembre, p 6-21.
- [81] ZIAI S. (2014). La résistance bactérienne aux antibiotiques : apparition et stratégies de lutte. Thèse d'exercice pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de limoges. Faculté de pharmacie, 146 p.
- [82] Cattoir V. (2004). Efflux-mediated antibiotics résistance in bacteria. *Pathology Biology*, N° 52, p 07-16.
- [83] Courvalin P. et Leclercq R. (2011). *Antibiogramme*, 3^{ème} édition, ESKA, Paris, 800 p.
- [84] Ziani S, Moumen S I. (2019). Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques et conseils en antibiothérapie. Thèse présentée en vue de l'obtention du titre de : «Docteur en Pharmacie». Université saaddahleb-blida faculté de medecine département de pharmacie, 93 p.
- [85] Mainardi JL, Goldstein FW, Gutmann L. (1996). Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques. *EncyclMédChir* (Elsevier, Paris). Maladies infectieuses, 13 p.
- [86] Lowy F.D. (2003). Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *The Journal of Clinical Investigation*, N° 111 (9), p 1265-1273.
- [87] Leclercq R. et Daurel C. (2008). *L'antibiogramme de Staphylococcus aureus*. Elsevier Masson SAS, volume 38, N°407, p 81-90.
- [88] Clark N.C., Weigel L.M., Patel J.B. et Tenover F.C. (2005). Comparaison of Tn1546-Like elements in Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* isolates from Michigan and Pennsylvania. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, N° 49, p 470-472.
- [89] Bismuth R, Leclercq R. (2000). *Staphylococcus aureus* et antibiotiques, in *Précis de Bactériologie clinique*. Ed ESKA, p 611-616.
- [90] Quincampoix JC and Mainardi JL. (2001). Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif. *Réanimation*, N° 10, p 267-275.

Références bibliographiques

Résumé

Le domaine de *Bacteriacom*porte tous les procaryotes pathogènes connus à ce jour ainsi que certaines d'autres espèces non pathogène. Parmi les espèces les plus connues dans ce monde on distingue *Staphylococcus aureus*, qui est à la fois un germe commensal et un agent pathogène majeur de l'Homme. Les infections à *S. aureus* sont très polymorphes, allant d'atteintes cutanées bénignes (furoncles ou panaris) à des pathologies mettant en jeu le pronostic vital (septicémies, endocardites, pneumopathies et les infections du système nerveux central). C'est l'un des principaux agents étiologiques des infections suppuratives superficielles et profondes ainsi que des syndromes liés à l'action des toxines. La résistance bactérienne aux antibiotiques est apparue rapidement après leur introduction dans le traitement des maladies infectieuses. L'émergence de cette résistance est un phénomène naturel, mais qui est accéléré par le mauvais usage et la prescription inappropriée des antibiotiques chez l'Homme et l'animal. *S. aureus* est la principale bactérie isolée en pathologie humaine. Ces bactéries additionnent les résistances à diverses familles d'antibiotiques et deviennent ainsi des multi-résistants. Cette évolution conduit à des impasses thérapeutiques. Afin de limiter et lutter contre ce phénomène on insiste sur l'utilisation raisonnable des antibiotiques et s'assurer le bon diagnostic des maladies avant de les prescrire.

Mots clés: *Staphylococcus aureus*, infection, antibiotiques, résistance.

Abstract

The *Bacteria* domain includes all of the pathogenic prokaryotes known to date as well as certain other non-pathogenic species. Among the best-known species in this world there is the *Staphylococcus aureus*, which are both a commensal germ and a major human pathogen. Infections with *S. aureus* are very polymorphic, ranging from benign skin lesions (boils or panaris) to life-threatening pathologies (septicemia, endocarditis, pneumonia and central nervous system infections). It is one of the main etiological agents of superficial and deep suppurative infections as well as syndromes linked to the action of toxins. Bacterial resistance to antibiotics appeared quickly after their introduction into the treatment of infectious diseases. The emergence of this resistance is a natural phenomenon, but which is accelerated by the misuse and inappropriate prescription of antibiotics in humans and animals. *S. aureus* is the main bacteria isolated in human pathology. These bacteria add resistance to various families of antibiotics and thus become multi-resistant. This development leads to therapeutic dead ends. In order to limit and combat this phenomenon, we insist on the reasonable use of antibiotics and ensure the correct diagnosis of diseases before prescribing them.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, infection, antibiotics, resistance.

المخلص

يشمل مجال البكتيريا جميع بدائيات النوى المسببة للأمراض المعروفة حتى الآن بالإضافة إلى بعض الأنواع الأخرى غير المسببة للأمراض. من بين الأنواع الأكثر شهرة في هذا العالم هناك المكورات العنقودية الذهبية ، وهي جرثومة مشتركة وممرض بشري رئيسي. عدوى المكورات العنقودية الذهبية متعددة الأشكال، تتراوح من الأفات الجلدية الحميدة (الدمامل أو داحس) إلى الأمراض التي تهدد الحياة (تسمم الدم، التهاب الشغاف، الالتهاب الرئوي والتهابات الجهاز العصبي المركزي). وهي من أحد العوامل المسببة الرئيسية للعدوى السطحية والعميقة المتقيحة وكذلك المتلازمات المرتبطة بعمل السموم. ظهرت المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية بسرعة بعد إدخالها في علاج الأمراض المعدية. إن ظهور هذه المقاومة هو ظاهرة طبيعية، ولكن يتم تسريعها من خلال إساءة استخدام وصف المضادات الحيوية في البشر والحيوانات. المكورات العنقودية الذهبية هي البكتيريا الرئيسية المعزولة في علم الأمراض البشرية. تصنف هذه البكتيريا مقاومة للعائلات المختلفة من المضادات الحيوية وبالتالي تصبح مقاومة متعددة. يؤدي هذا التطور إلى طرق مسدودة علاجية. من أجل الحد من هذه الظاهرة ومكافحتها، نصر على الاستخدام المعقول للمضادات الحيوية والتأكد من التشخيص الصحيح للأمراض قبل وصفها.

الكلمات المفتاحية: المكورات العنقودية الذهبية، عدوى، مضادات حيوية، مقاومة.