



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la  
Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Microbiologie

قسم: ميكروبيولوجيا

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : Biologie Moléculaire des Microorganismes**

Intitulé :

---

# ***Staphylococcus aureus* dans les viandes rouges et résistance aux antibiotiques.**

---

**Préparé par :** Chebana Kaouthar El Batoul  
Talbi Chourouk

**Le :** 23/09/2021

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** Mr Chabbi. R (M.A. A - UFM Constantine 1).

**Rapporteur :** Mme Bouzeraib. L (M.A. A - UFM Constantine 1).

**Examineurs :** Mme Zermane .F (M.A. A - UFM Constantine 1).

***Année universitaire***  
***2020- 2021***

## Remerciements

Avant tout, nous remercions Dieu, Allah le tout puissant que l'aube du savoir à évacuer l'obscurité de l'ignorance et le soleil de la science a éclairé notre chemin, de nous avoir donné la force, le courage et la volonté pour réaliser ce modeste travail.

Nous adressons nous remerciments dans un premier temps madame Bouzeraib. L pour sa patience, sa disponibilité, pour ses judicieux conseils, son aide, ses orientations, ses encouragements, ses efforts et ses sacrifices ainsi pour sa bienveillance et ses qualités profondément humaines qui ont été remarquables.

Nous remercions également monsieur Chabbi. R qui a honoré ce travail en acceptant de présider le jury et aussi madame Zermane .F d'avoir accepté, d'examiner et d'apporter son jugement à ce travail.

Merci à tous.

## Dédicaces

Je dédie ce travail

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, maman que j'adore.

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, a toi mon père que dieu te garde toujours en bonne santé.

A mes jolies sœurs Nour, Assala, Hiba, Aya et le benjamin et le gâté de la famille mon petit frère Lokman.

A mes très chers grands parents, qui nous ont quitté hélas il y des années, dieu les garde dans son vaste paradis.

A toute ma famille chacun et chacune a apporté sa touche d'encouragement et de soutien.

Merci à tous mes amis (Younes, Selma, Zineb et Rihab) et à toutes les personnes ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

A mon cher binôme Chourouk.

Enfin, je remercie mes neveux, je vous remercie pour le bonheur qui m'envahit lorsque vous me souriez. Que Dieu vous protège. Miral, Jad, Adem, Sam, ce mémoire vous est dédié.

Kaouthar El batoul.

## Dédicaces

A mes chers parents, mes deux yeux à travers lesquels je peux voir l'univers, la vie, la joie, les deux éclaireurs de ma vie, mes deux idoles, ceux qui ont toujours été là à mes côtés, et qui m'ont soutenu dans toutes les situations, qui m'aiment inconditionnellement, ceux qui ont fait de moi qui je suis aujourd'hui et qui donnent un sens à ma vie.

Maman, Papa aucun mot ne peut exprimer ce que je ressens en parlant de vous deux, tant de fierté et de gratitude, je vous aime énormément, vous êtes ceux qui méritent le plus grand merci, grâce à vous je suis cette fille déterminante et ambitieuse, grâce à vous j'atteins toujours mes objectifs, je suis tellement chanceuse, j'espère que vous êtes toujours fiers de moi, comme je suis toujours fière de vous en tant que personnes et en tant que parents.

A mes chers frères Iyes, Akram et Ihab, je vous remercie énormément pour votre amour et votre soutien moral pour moi tout le temps. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès. Que Dieu, vous protège et vous garde.

A toute la famille, Talbi et Zebiri.

A mon âme sœur, Mouna avec qui j'ai partagé tant de choses et de souvenirs que j'apprécie énormément, j'ai tellement de la chance de t'avoir toujours à mes côtés.

A toute personne qui m'aiment du fond du cœur.

A mon cher binôme et amie Amira.

Chourouk.

## Résumé

*Staphylococcus aureus* est considéré comme la troisième cause de maladies d'origines alimentaires dans le monde et connue par sa capacité à acquérir une résistance aux antibiotiques souvent multiple. L'objectif de notre travail est de révéler l'état actuel de *staphylococcus aureus* résistant aux antibiotiques dans la viande rouge à travers le monde. La méta-analyse des études à travers le monde a montré, que le taux de prévalence le plus élevé a été enregistré en Turquie (60 %), tandis que le plus faible a été enregistré en Iran (9,89%) et au Nigéria (2,83%). Alors que les profils de résistance aux antibiotiques des différents isolats de *S. aureus* indiquaient, que la résistance aux  $\beta$ -lactamines (pénicilline, ampicilline) était la plus répandue par rapport aux autres classes d'antibiotiques, en raison des niveaux élevés observés dans tous les pays des quatre continents. De plus, la résistance des isolats semblait être élevée en Asie à la méthicilline, (Turquie, 66,66%) et dans les pays africains à la clindamycine (Égypte, 90%), par rapport à d'autres pays. Cependant, tous les isolats de *S. aureus* étaient sensibles à la vancomycine, à l'exception des isolats de l'étude égyptienne et américaine (Tulsa, Oklahoma). Enfin, il a été constaté qu'il existe une multirésistance aux médicaments (MDR) des isolats dans la plupart des pays, dont le pourcentage le plus élevé étant enregistré au Mexique (85%). Ces résultats mettent en évidence la nécessité d'une mise en œuvre et d'une stratégie efficace où la sécurité microbiologique des viandes rouges doit être assurée afin d'éviter la propagation de la résistance antimicrobienne par *S. aureus*.

**Mots clés :** *Staphylococcus aureus*, viande rouge, résistance aux antibiotiques, multirésistance, méta-analyse.

## **Abstract**

*Staphylococcus aureus* is considered the third cause of foodborne illness in the world and known for its ability to acquire resistance to antibiotics, often multiple. The aim of our work is to reveal the current status of antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* in red meat around the world. The meta-analysis of studies around the world has shown that the highest prevalence rate has been recorded in Turkey (60%), while the lowest has been recorded in Iran (9.89%) and Nigeria (2.83%). While the antibiotic resistance profiles of the different isolates of *S. aureus* indicated that resistance to  $\beta$ -lactams (penicillin, ampicillin) was the most widespread compared to other classes of antibiotics, due to high levels observed. In addition, the resistance of isolates appeared to be high in Asia to methicillin (Turkey, 66.66%) and in African countries to clindamycin (Egypt, 90%), compared to other countries. However, all *S. aureus* isolates were sensitive to vancomycin, with the exception of Egyptian and American study isolates (Tulsa, Oklahoma). Finally, it has been found that there is a multidrug relief (MDR) of isolates in most countries, the highest percentage of which is recorded in Mexico (85%). These results highlight the need for the implementation of an effective strategy where the microbiological safety of red meats must be ensured in order to avoid the spread of antimicrobial resistance by *S. aureus*.

**Keywords:** *Staphylococcus aureus*, red meat, antibiotic resistance, multiresistance, meta-analysis.

## ملخص

تعتبر المكورات العنقودية الذهبية السبب الثالث للأمراض المنقولة عن طريق الغذاء في العالم ومعروفة بقدرتها على اكتساب مقاومة للمضادات الحيوية، غالبًا متعددة. الهدف من عملنا هو الكشف عن الوضع الحالي للمكورات العنقودية الذهبية المقاومة للمضادات الحيوية في اللحوم الحمراء حول العالم. أظهر التحليل التلوي للدراسات حول العالم أن أعلى معدل انتشار سُجّل في تركيا (60%)، بينما سجل أدنى معدل في إيران (9.89%) ونيجيريا (2.83%). في حين أشارت سمات مقاومة المضادات الحيوية لعزلات مختلفة من *S. aureus* إلى أن مقاومة بيتا لاكتام (بنسلين ، أمبيسلين) هي الأكثر انتشارًا مقارنة بفئات المضادات الحيوية الأخرى ، وذلك بسبب المستويات العالية التي لوحظت في جميع بلدان القارات الأربع. بالإضافة إلى ذلك ، بدت مقاومة العزلات عالية في آسيا للميثيسيلين (تركيا ، 66.66 % ) و في الدول الأفريقية للكلينداميسين (مصر، 90 % ) مقارنة بالدول الأخرى. ومع ذلك ، كانت جميع عزلات بكتريا *S. aureus* حساسة للفانكوميسين ما عدا العزلات المأخوذة من الدراسة المصرية والأمريكية (تولسا ، أوكلاهوما). أخيرًا، وجد أن للعزلات مقاومة متعددة للأدوية (MDR) في معظم البلدان، مع تسجيل أعلى نسبة في المكسيك (85%). تسلط هذه النتائج الضوء على الحاجة إلى تنفيذ إستراتيجية فعالة حيث يجب ضمان السلامة الميكروبيولوجية للحوم الحمراء من أجل تجنب انتشار مقاومة مضادات الميكروبات بواسطة *S. aureus* .

**الكلمات المفتاحية :** المكورات العنقودية الذهبية ، اللحوم الحمراء ، مقاومة المضادات الحيوية، متعدد المقاومة، التحليل البعدي.

## Table des matières

<b>Liste des abréviations</b> .....	I
<b>Liste des tableaux</b> .....	IV
<b>Liste des figures</b> .....	V
<b>Introduction</b> .....	1
<b>Chapitre 01 : <i>Staphylococcus aureus</i></b> .....	3
1. Historique.....	4
2. Taxonomie.....	4
3. Caractères bactériologiques .....	7
3.1 Caractères morphologiques.....	7
3.2 Caractères biochimiques.....	7
3.3 Caractères culturels .....	8
4. Génome .....	10
5. Facteurs de virulence .....	10
5.1 Composants de la paroi .....	11
5.1.1 Peptidoglycane.....	11
5.1.2 Acide téichoïque .....	12
5.1.3 Capsule.....	12
5.2 Protéines de surface .....	13
5.2.1 Protéine A.....	13
5.2.2 Adhésines.....	13
5.2.2.1 Adhésines ancrées dans la paroi (MSCRAMMs) .....	14
5.2.2.2 Adhésines sécrétées (SERAMs).....	14
5.3 Produits élaborés.....	15
5.3.1 Enzymes.....	15
5.3.2 Toxines.....	17
6. Pouvoir pathogène.....	19
7. Habitats.....	20
8. Épidémiologie.....	21
9. Physiopathologie.....	21
10. Traitements.....	22
<b>Chapitre 02 : Généralités sur les viandes rouges</b> .....	24
1. Définition de la viande.....	25



2. Classification des viandes.....	25
3. Structure de la viande.....	25
4. Définition de la filière viande.....	26
5. Définition et composition de la viande rouge.....	27
5.1. Définition.....	27
5.2. Composition nutritionnelle.....	27
6. Sources de contamination de la viande rouge .....	28
7. Facteurs qui favorisent la contamination de la viande rouge .....	28
<b>Chapitre 03 : L'antibiorésistance.....</b>	<b>30</b>
1. Définitions de l'antibiorésistance.....	31
2. Résistance multiple (multirésistance).....	31
3. Résistance croisée.....	31
4. Classification de l'antibiorésistance. ....	32
4.1 Résistance naturelle ou innée (intrinsèque).....	32
4.2 Résistance acquise.....	33
5. Mécanismes génétiques d'acquisition de l'antibiorésistance. ....	33
5.1 Résistance mutationnelle. ....	33
5.2 Résistance par acquisition des gènes. ....	34
6. Mécanismes biochimiques de l'antibiorésistance .....	35
6.1 Perméabilité réduite de l'enveloppe cellulaire.....	36
6.2 Modification ou inactivation enzymatique d'antibiotiques .....	36
6.3 Efflux actif des antibiotiques .....	36
6.4 Modification de la molécule cible .....	37
7. Mode d'action des antibiotiques et mécanismes de résistance chez <i>S. aureus</i> .....	38
7.1 Résistance aux $\beta$ -lactamines.....	38
7.2 Résistance aux glycopeptides (vancomycine).....	40
7.3 Résistance aux MLS(B).....	41
7.4 Résistance aux quinolones.....	42
7.5 Résistance aux oxazolidinones (linézolide).....	42
7.6 Résistance aux aminosides.....	43
7.7 Résistance aux fusidanes (acide fusidique) .....	44
7.8 Résistance aux lipopeptides (daptomycine).....	44
7.9 Résistance aux phénicolés (chloramphénicol).....	45

7.10 Résistances aux tétracyclines.....	45
8. Les facteurs accélérant l'apparition et la propagation de la résistance aux antibiotiques .....	46
<b>Chapitre 04 : Méta-analyse.....</b>	<b>48</b>
1. Méta-analyse sur la prévalence de <i>Staphylococcus aureus</i> résistant aux antibiotiques dans la viande rouge dans différents pays du monde.....	49
1.1 Étude américaine.....	49
1.2 Étude européenne.....	50
1.3 Étude africaine.....	51
1.4 Étude asiatique.....	52
2. Discussion générale.....	53
<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>56</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>59</b>

## Liste des abréviations

**$\alpha$** : alpha.

**$\beta$** : bêta.

**$\gamma$**  : gamma.

**$\delta$**  : delta.

**$\mu\text{m}$** : micromètre.

**AME** : Aminoglycoside Modifying Enzyme.

**ANC** : Acide nalidixique-cilostine.

**Ag**: Aminoglycosides.

**agr**: accessory gene regulator.

**A<sub>w</sub>**: Activity of water.

**BMR**: Bactéries Multirésistantes.

**BORSA** : Bordeline *Staphylococcus aureus*.

**CAT**: Chloramphénicol Acétyltransférase.

**C<sub>lf</sub> A/B**: Clumping factor A/B.

**CMI**: Concentration Minimale Inhibitrice.

**cMLS<sub>B</sub>**: constitutive resistance to Macrolides, Lincosamides and Streptogramin (B).

**C<sub>mr</sub>**: Chloramphenicol resistance.

**C<sub>na</sub>**: Collagen-binding adhesion.

**DAPR** : Daptomycine Resistance.

**D-ala** : D-alanine.

**D-lac** : D-lactate.

**E<sub>ap</sub>**: Extracellular adherence protein.

**ECM** : Extracellular Matrix.

**erm**: L'érythromycine ribosome méthylase.

**ET A/B** : Epidermolytic Toxins A/B.

**E<sub>fb</sub>**: Extracellular Fibrinogen Binding Protein.

**EFG**: Elongation facteur G.

**FAME**: Fatty Acid Modifying Enzyme.

**FAO**: Food and Agriculture Organisation.

**Fc**: Fragment cristallisable.

**Fg**: Fibrinogène.

**Fn**: Fibronectine.

**FnBPA/B**: Fibronectin Binding Protein A/B.

**GC%**: le pourcentage guanine cytosine.

**g**: gramme.

**IgG**: Immunoglobulines gamma.

**IL**: Interleukine.

**iMLSB**: inducible resistance to Macrolides, Lincosamides and Streptogramin(B).

**K**: Kanamycine.

**kDa**: Kilo Dalton.

**Kb**: kilobase.

**LPV** : Leucocidine de Panton Valentine.

**LTA**: Lipoteichoic Acid.

**Mb**: Mégabase.

**MDR**: Multi-Drug Resistance.

**MGE**: Mobile Genetic Element.

**mg** : milligramme.

**MLS(B)** : Macrolides, Lincosamides et Streptograminés(B).

**MODSA** : Modified *Staphylococcus aureus*.

**MSCRAMM**: Microbiol Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules.

**mV** : millivolt.

**ng** : nanogramme.

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**PLP** : Protéines Liants la Pénicilline.

**PLP2a** : Protéine Liant la Pénicilline additionnelle.

**QRDR**: Quinolone Resistance Determining Region.

**RPP** : Ribosome Protection Proteins.

**SARM** : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline.

**SASM** : *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline.

**SCCmec** : Staphylococcal Cassette Chromosome mec.

**SCP** : Staphylocoques à Coagulase Positive.

**SCN** : Staphylocoques à Coagulase Négative.

**SE** : Staphylococcal Enterotoxin.

**SERAM** : Secretable Expanded Repertoire Adhesive Molecules.

**SigH**: Sigma Factor Alternative H.

**SSSS**: Staphylococcal Scalded Skin Syndrome.

**TGH** : Transferts Génétiques Horizontaux.

**TIAC** : Toxi-Infections Alimentaires Collectives.

**TNF $\alpha$**  : Tumor Necrosis Nactor $\alpha$ .

**TSST-1**: Toxic Shock Syndrome Toxin-1.

**VRE** : Vancomycin Résistant Entérococci.

**WTA**: Wall Teichoic Acid.

## Liste des tableaux

<b>Tableau 01</b> : Classification taxonomique de l'espèce <i>S. aureus</i> .....	5
<b>Tableau 02</b> : Tableau représentatif des espèces du genre <i>Staphylococcus</i> .....	6
<b>Tableau 03</b> : Caractères biochimiques de <i>S. aureus</i> .....	8
<b>Tableau 04</b> : Étapes physiopathologiques de l'infection staphylococcique et ses déterminants de virulence.....	22
<b>Tableau 05</b> : Composition globale des muscles.....	27
<b>Tableau 06</b> : Facteurs affectant la croissance et la production d'entérotoxines par <i>Staphylococcus aureus</i> .....	29
<b>Tableau 07</b> : Facteurs contribuant à la résistance aux antibiotiques.....	47

## Liste des figures

<b>Figure 01</b> : Aspect de <i>S. aureus</i> après une coloration de Gram .....	7
<b>Figure 02</b> : Culture de <i>S. aureus</i> sur gélose Chapman.....	9
<b>Figure 03</b> : Culture de <i>S. aureus</i> sur gélose au sang.....	9
<b>Figure 04</b> : Culture de <i>S. aureus</i> sur gélose Baird Parker.....	10
<b>Figure 05</b> : Facteurs de virulence chez <i>S. aureus</i> .....	11
<b>Figure 06</b> : Peptidoglycane des bactéries à Gram positif.....	12
<b>Figure 07</b> : Fixation des immunoglobulines à la surface de <i>S. aureus</i> .....	13
<b>Figure 08</b> : Organisation générale du muscle.....	26
<b>Figure 09</b> : La méthode des 5 M.....	28
<b>Figure 10</b> : Les deux types d'antibiorésistance et ses caractéristiques.....	32
<b>Figure 11</b> : Sélection des bactéries résistantes à un antibiotique.....	33
<b>Figure 12</b> : Propagation des gènes d'antibiorésistance par les mécanismes de transfert génétique horizontal.....	34
<b>Figure 13</b> : Mécanismes biochimiques de l'antibiorésistance.....	36
<b>Figure 14</b> : Les cinq classes des transporteurs d'efflux de médicaments.....	37
<b>Figure 15</b> : Mécanismes de résistance de <i>S. aureus</i> aux $\beta$ -lactamines.....	38
<b>Figure 16</b> : Mécanisme de résistance de <i>S. aureus</i> à la pénicilline.....	39
<b>Figure 17</b> : Mécanisme de résistance de <i>S. aureus</i> à la méthicilline.....	39
<b>Figure 18</b> : Mécanisme de résistance de <i>S. aureus</i> à la vancomycine.....	41
<b>Figure 19</b> : Mécanisme de résistance à la kanamycine (aminoside).....	43
<b>Figure 20</b> : Mécanisme de résistance à la daptomycine.....	45
<b>Figure 21</b> : Mécanismes courants de résistance à la tétracycline.....	46

# **Introduction**



Le staphylocoque appartient à notre écosystème cutané et fait partie d'un groupe d'agents pathogènes à Gram positif, opportunistes et invasifs, connus sous le nom de cocci pyogènes (**Alioua, 2015**). *Staphylococcus aureus* est l'espèce la plus virulente de ce genre, car elle possède un large spectre de facteurs de virulence. Ces bactéries sont omniprésentes dans la nature, colonisent principalement les muqueuses et la peau des humains et peuvent provoquer des mammites chez les vaches et les petits ruminants et des problèmes respiratoires, digestifs ou cutanés (**Hachemi et al., 2019 ; Saif et al., 2018**).

La viande rouge a longtemps été considérée comme un symbole de richesse, car elle contient des protéines riches en acides aminés essentiels (protéines nobles), que notre corps ne peut fabriquer. Cependant, la même raison a fait quelle soit l'un des aliments couramment associés aux maladies d'origine alimentaire, car elle offre un environnement favorable à la croissance de différentes espèces bactériennes, dont *Staphylococcus aureus* qui la contamine sans provoquer de changement d'apparence et d'odeur, contrairement aux autres bactéries (**Benaissa, 2017 ; CDC, 2018**).

*Staphylococcus aureus* est considéré comme la troisième cause majeure des maladies d'origine alimentaire dans le monde, en raison de deux caractéristiques : la première est que certaines de ses souches produisent des entérotoxines intestinales thermostables, qui s'accumulent dans les aliments et se transmettent aux humains même après une cuisson adéquate, provoquant des symptômes d'intoxication alimentaire, connue sous le nom d'intoxication alimentaire staphylococcique (SFD). Selon le ministère algérien de la santé, plus de 15 233 cas d'intoxications alimentaires ont été enregistrées entre 2016 et 2017, avec 16 décès, dont *S. aureus* était la deuxième cause (**Botalov et al., 2018 ; Hachemi et al., 2019**).

L'autre caractéristique, est la capacité de cette espèce bactérienne à développer une large gamme de résistance aux antimicrobiens, qui résulte généralement de l'utilisation excessive et incontrôlée de ces derniers, comme les fameuses souches résistantes à la méthicilline (SARM), ainsi que l'émergence des souches multirésistantes (MDRSA) d'origine alimentaire, qui représente une vraie menace pour la propagation des différents gènes de résistance et de virulence dans la communauté (**Hachemi, 2020**).

Récemment, des souches MDRSA ont été détectées dans divers types de produits alimentaires à travers le monde, notamment la viande crue, bien que *S. aureus* puisse être éliminé par traitement thermique et par compétition avec d'autres flores de cet aliment (**Botalov et al., 2018**).

Dans certains pays, la mauvaise habitude de manger de la viande rouge crue et de la traiter dans des conditions non hygiéniques, pourrait provoquer une entérocolite staphylococcique, ainsi que la transmission directe des souches MDRSA portées sur cette denrée alimentaire à leurs manipulateurs, ce qui peut provoquer des infections cutanées difficiles à traiter (Gwida et El-Gohary, 2015; Doyle *et al.*, 2012).

C'est ce qui nous a poussé à poser les questions suivantes :

- ✓ Les bactéries *Staphylococcus aureus* sont-elles réellement présentes dans la viande rouge fraîche vendue dans les magasins de détail? Et si la réponse est oui, les souches de ces dernières sont-elles résistantes ou sensibles aux différentes classes d'antibiotiques ?
- ✓ Quelles sont les causes pour lesquelles des souches de *S. aureus* contaminant la viande rouge ont développé une résistance à divers antibiotiques ?

Vu la situation actuelle en raison de la Covid-19, nous avons opté de faire une étude théorique analytique pour répondre aux questions précédentes. Ce manuscrit est organisé en deux parties :

La première partie, consistera en une synthèse bibliographique avec 3 chapitres dont : le premier inclut les caractères généraux de l'espèce *S. aureus* (microbiologiques, culturels, biochimiques et physiopathologiques) et les facteurs de virulence, qui lui confèrent le caractère d'une menace pour la santé humaine. Le second chapitre comprend quelques généralités sur la viande rouge et les sources de sa contamination par cette espèce bactérienne. Un troisième chapitre inclut, d'une part, des informations générales sur le phénomène d'antibiorésistance et d'autre part, les différents mécanismes adoptés par les souches de *S. aureus* pour résister aux antibiotiques.

La deuxième partie, consistera en une méta-analyse des résultats de plusieurs études sur la viande rouge contaminée par *S. aureus* et la résistance de ses souches aux antibiotiques à travers le monde.

# **Chapitre 01**

## ***Staphylococcus aureus***

## 1. Historique

Bien que les staphylocoques existent aussi vieux que la terre, ils ont été identifiés pour la première fois comme agents pathogènes bactériens au 19<sup>ème</sup> siècle. Ces bactéries de forme sphérique, furent initialement nommées « *micrococci*», du grec *kokkos* pour grain. En 1881 *Staphylococcus* est identifié comme une cause d'infection des plaies, par le chirurgien écossais Sir Alexander Ogston (1844-1929), qu'il l'a observé sous forme de grappes de bactéries semblables à des raisins dans le pus à la suite d'un abcès chirurgical dans une articulation du genou et les a nommées *Staphylococcus* (*staphyle* du grec , « une grappe de raisin» ; *kokkos*, « grain ou baie »), par opposition aux streptocoques (coques en chaîne) précédemment décrits par Billroth en 1874 (Licitra, 2013 ; Orenstein, 2013).

En 1884, un scientifique nommé Anton J.F. Rosenbach (1842-1923), a pu isoler et cultiver ces microorganismes en culture pure. Il a décrit deux types de colonies pigmentées de *Staphylococcus* et proposé une nomenclature appropriée, *Staphylococcus aureus* (doré ou or) et *Staphylococcus albus* (blanc). Cette dernière espèce est maintenant appelée *Staphylococcus epidermidis* (Seaman, 2007).

## 2. Taxonomie

Du point de vue taxonomique, dans la dernière édition du Bergey's Manual le genre *Staphylococcus* était initialement classé au sein du genre *Micrococcus*, il appartient au phylum des Firmicutes (bactéries à Gram positif), dans les années 1900, apparaissent les premières classifications des genres *Staphylococcus* et *Micrococcus*, les regroupant au sein de la famille des *Micrococcaceae* avec les genres *Planococcus* et *Stomatococcus*. Récemment, les données de phylogénie moléculaire associées à des analyses chimiques de ces deux genres, ont conduit à la création de la famille des *Staphylococcaceae* à laquelle appartient *S. aureus* (Tableau 01). Cette famille comprend quatre autres genres moins connus, *Gemella*, *Jeotgalicoccus*, *Macrococcus* et *Salinicoccus* (Accarias, 2014 ; Fleurette, 1990).

**Tableau 01** : Classification taxonomique de l'espèce *S. aureus* (Gajdacs, 2020).

<b>Règne</b>	Bacteria
<b>Phylum</b>	Firmicutes
<b>Classe</b>	Bacilli
<b>Ordre</b>	Bacillales
<b>Famille</b>	<i>Staphylococcaceae</i>
<b>Genre</b>	<i>Staphylococcus</i>
<b>Espèce</b>	<i>Staphylococcus aureus</i>

Le genre *Staphylococcus* comprend actuellement 47 espèces d'espèces et sous-espèces réparties en 15 clusters et 6 groupes phénotypiques, sur la base des techniques d'hybridation ADN—ADN, du séquençage du gène de l'ARNr16S (**Tableau 02**), leur nombre n'a cessé d'augmenter au cours des 20 dernières années. Dans ce genre, il est possible de distinguer deux sous-groupes par la présence ou l'absence de la coagulase libre. Cette enzyme est mise en évidence au laboratoire par coagulation du sang. On distingue ainsi quarante à coagulase négative (SCN) et sept espèces et sous-espèces à coagulase positive (SCP) dont *S. aureus* est le représentant.

Les espèces SCN sont moins virulentes, puisqu'elles sécrètent très peu de facteurs de virulence par comparaison à *S. aureus*. Ces dernières sont couramment isolées du microbiome de la peau et des muqueuses, en particulier *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. capitis* et *S. warneri* (Corbière, 2006 ; Matos, 2013 ; Barbier, 2015).

Tableau 02 : Tableau représentatif des espèces du genre *Staphylococcus* (Alomar, 2007)

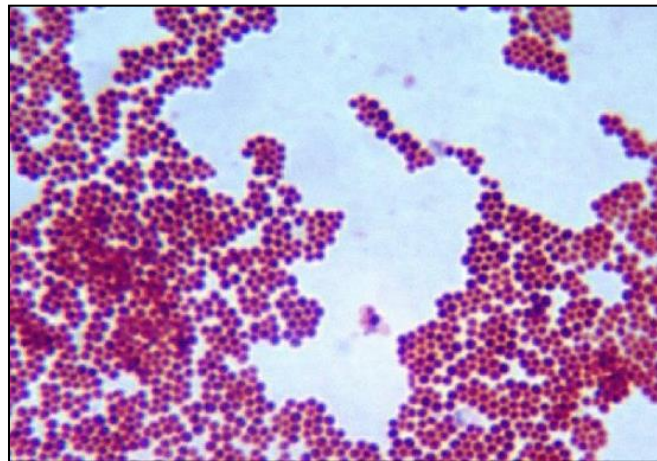
Espèce	Présence en produit alimentaire	Risque ou intérêt
<b><i>Staphylococcus</i> coagulase positive</b>		
<i>S. aureus</i> subsp. <i>anaerobius</i>		} Pathogène
<i>S. aureus</i> subsp. <i>aureus</i>	Lait, fromage, viande	
<i>S. delphini</i>	Lait	
<i>S. hyicus</i> subsp. <i>chromogenes</i>	Lait	
<i>S. hyicus</i> subsp. <i>hyicus</i>	Lait	
<i>S. intermedius</i>	Lait, fromage, viande	
<i>S. lutrae</i>		
<i>S. pseudintermedius</i>		
<i>S. schleiferi</i> subsp. <i>coagulans</i>	Lait	
<i>S. schleiferi</i> subsp. <i>schleiferi</i>	Lait	
<b><i>Staphylococcus</i> coagulase négative</b>		
<i>S. arlettae</i>	Lait	
<i>S. auricularis</i>	Lait, fromage, viande	
<i>S. capitis</i> subsp. <i>capitis</i>	Lait, viande	
<i>S. capitis</i> subsp. <i>urealyticus</i>	Lait	
<i>S. caprae</i>	Lait, viande	
<i>S. carnosus</i> subsp. <i>carnosus</i>	Saucisson, Mozzarella	Ferment
<i>S. carnosus</i> subsp. <i>utilis</i>		
<i>S. caseolyticus</i>	Lait, fromage	
<i>S. chromogenes</i>	Lait	
<i>S. cohnii</i> subsp. <i>cohnii</i>	Lait, fromage	
<i>S. cohnii</i> subsp. <i>urealyticus</i>		
<i>S. condimentii</i>		
<i>S. epidermidis</i>	Lait, fromage, saucisson	
<i>S. equorum</i> subsp. <i>equorum</i>	Lait, fromage saucisson	Ferment
<i>S. equorum</i> subsp. <i>linens</i>	Lait, fromage	
<i>S. felis</i>		
<i>S. fleurettii</i>	Lait, fromage	
<i>S. gallinarum</i>	Fromage	
<i>S. haemolyticus</i>	Lait, viande	
<i>S. hominis</i> subsp. <i>hominis</i>	Lait	
<i>S. hominis</i> subsp. <i>novobiosepticus</i>		
<i>S. kloosii</i>		
<i>S. lentus</i>	Lait, fromage	
<i>S. lugdunensis</i>	Lait	
<i>S. muscae</i>		
<i>S. nepalensis</i>		
<i>S. pasteurii</i>	Saucisson	
<i>S. piscifermentans</i>	Poisson	
<i>S. pulvereri</i>	Saucisson	
<i>S. saccharolyticus</i>		
<i>S. saprophyticus</i> subsp. <i>bovis</i>		
<i>S. saprophyticus</i> subsp. <i>saprophyticus</i>	Lait, fromage, saucisson	
<i>S. sciuri</i> subsp. <i>carnaticus</i>	Lait, fromage	
<i>S. sciuri</i> subsp. <i>lentus</i>	Lait	
<i>S. sciuri</i> subsp. <i>rodentium</i>		
<i>S. sciuri</i> subsp. <i>sciuri</i>	Lait	
<i>S. simiae</i>		
<i>S. simulans</i>	Lait	
<i>S. succinus</i> subsp. <i>casei</i>		
<i>S. succinus</i> subsp. <i>succinus</i>	Saucisson	
<i>S. vitulinus</i>	Saucisson	
<i>S. warneri</i>	Lait, saucisson	
<i>S. xylosus</i>	Lait, fromage, viande, saucisson	Ferment

### 3. Caractères bactériologiques

#### 3.1 Caractères morphologiques

Les staphylocoques sont des cocci à Gram positif, de forme sphérique et de taille comprise entre 0,5 et 1,5  $\mu\text{m}$  de diamètre. Ils sont immobiles et asporulés, apparaissant seules, par paires ou en grappes irrégulières ressemblant à des grappes de raisin (**Figure 01**) (**Sato et al., 2019 ; Rasheed et Hussein, 2021**)

*S. aureus* ne possède pas de capsule visible au microscope optique sauf pour de très rares souches. D'autres souches sont capables de former des colonies mucoïdes, et sont entourées d'une pseudocapsule (**Le Minor et Veron, 1990**).



**Figure 01** : Aspect de *S. aureus* après une coloration de Gram (**Gaafar et al., 2014**)

#### 3.2 Caractères Biochimiques

Les Staphylocoques sont des bactéries aéro-anaérobies facultatives, produisent une catalase mais pas d'oxydase. Ainsi, les souches de *S. aureus* sont: indole négative, acétoïne et uréase positifs, réduisant le téllurite de potassium et les nitrates en nitrites, et produisant de l'ammoniaque à partir de l'arginine (**Touaitia, 2016**).

Le métabolisme glucidique est particulièrement intéressant. La plupart des sucres sont fermentés (glucose, lévulose, saccharose, lactose et mannitol), le glucose est utilisé en anaérobiose et aérobie ainsi que le mannitol (**Tableau 03**) (**Aouati, 2009**).

**Tableau 03** : Caractères biochimiques de *S. aureus* (Morgene, 2018).

Enzymes		Métabolisme des sucres	
Positif	Négatif	Positif	Négatif
Arginine dihydrolase	Ornithine décarboxylase	D-Mannitol	D-Cellobiose
Catalase	Oxydase	D-Mannose	D-Xylose
Coagulase	Pyrrolidonyl	D-Tréhalose	L-Arabinose
Hémolyse	arylamidase	D-Turanose	Raffinose
Phosphatase alcaline	$\beta$ -galactosidase	Maltose	
Thermonucléase	$\beta$ -Glucuronisase	Saccharose	
$\beta$ -Glucosidase			

### 3.3 Caractères cultureux

Les staphylocoques sont des bactéries peu exigeantes, se cultivent facilement sur les milieux ordinaires, en aérobiose comme en anaérobiose, dans des températures de 7°C à 48°C, avec un optimum de 35°C et un pH préféré de [7 ; 7,5], mais peuvent se produire à un pH de 4,5 et aussi bas. Ils tolèrent des concentrations de chlorure de sodium jusqu'à 15 % de NaCl (Okou, 2013 ; Bhatia et Zahoor, 2007).

En milieu liquide, *S. aureus* produit un trouble homogène. Alors qu'en milieu solide, il produit des colonies lisses, luisantes et bombées, plus ou moins pigmentées en jaune doré d'où le nom de staphylocoque doré (Okou, 2013). En gélose profonde, cette bactérie se multiplie sur toute la hauteur du tube témoignant son caractère aéro-anaérobie facultatif (Morgene, 2018).

*S. aureus* est capable de pousser sur des milieux sélectifs tels que :

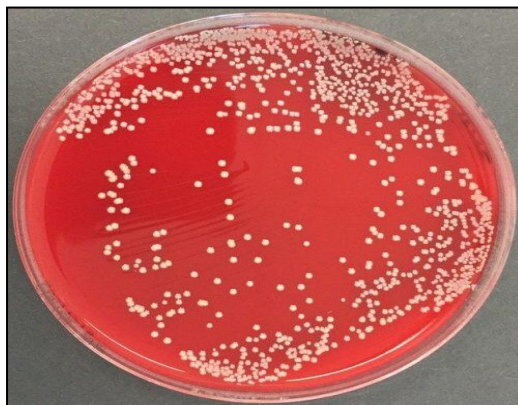


- Le milieu de Chapman : milieu gélosé hypersalé (7,5%), contenant du mannitol. *S. aureus* apparaissent sous forme de colonies entourées d'un halo jaune (fermentation du mannitol) (**Figure 02**) (**Gandon, 2020**).



**Figure 02:** Culture de *S. aureus* sur gélose Chapman (**Sagar, 2020**).

- Le milieu Columbia ANC : milieu gélosé contenant du sang de mouton et deux antibiotiques (acide nalidixique et colistine), il permet l'inhibition de la croissance de la plupart des bactéries Gram négatif et une sélection des bactéries Gram positif dont *S. aureus* (**Figure 03**) (**Gandon, 2020**).



**Figure 03:** Culture de *S. aureus* sur gélose au sang (**Fraperie et Maye-Lasserre, 2021**).

- Le milieu de Baird Parker qui est à la base de tellurite de potassium et de jaune d'œuf. Les colonies de *S. aureus* apparaissent sur ce milieu avec une couleur noire (réduction de tellurite) et entourées d'un halo clair (protéolyse) (**Figure 04**), suivi d'une opacification tardive du halo (lipase). Ce milieu est surtout utilisé en bactériologie alimentaire (**Denis et al., 2007**).



**Figure 04** : Culture de *S. aureus* sur gélose Baird Parker (Sagar, 2020).

#### 4. Génome

Le génome de *Staphylococcus aureus* est un ADN circulaire de 2,8 à 2,9 Mb, dont le pourcentage (GC%) est de 32.7% (Foster, 2015 ; Wang, 2012). Il est divisé en deux: le 'core' génome (génome cœur) qui est un composant hautement conservé présent chez toutes les souches et un génome variable ou accessoire qui n'est pas conservé dans toutes les souches.

Le core génome possède différents gènes de ménage, gènes nécessaires à la croissance et quelques gènes codant pour des facteurs de virulence (Chua, 2014).

Le génome accessoire de *S. aureus* est l'ensemble des gènes codant pour des résistances aux antibiotiques et des facteurs de virulence comme des exotoxines ou des superantigènes (Bernier, 2015).

#### 5. Facteurs de virulence

*Staphylococcus aureus* exprime un groupe de facteurs de virulence, qui sont diversement synthétisés, qui déterminent différents niveaux de virulence dans les souches. Les protéines de surface sont synthétisées au début de croissance, puis réprimées laissant la place à la synthèse des toxines. L'expression de ces facteurs est coordonnée par des systèmes de régulation spécifiques tels que le système agr (accessory gene regulator) (Figure 05) (Domenjod, 2018).

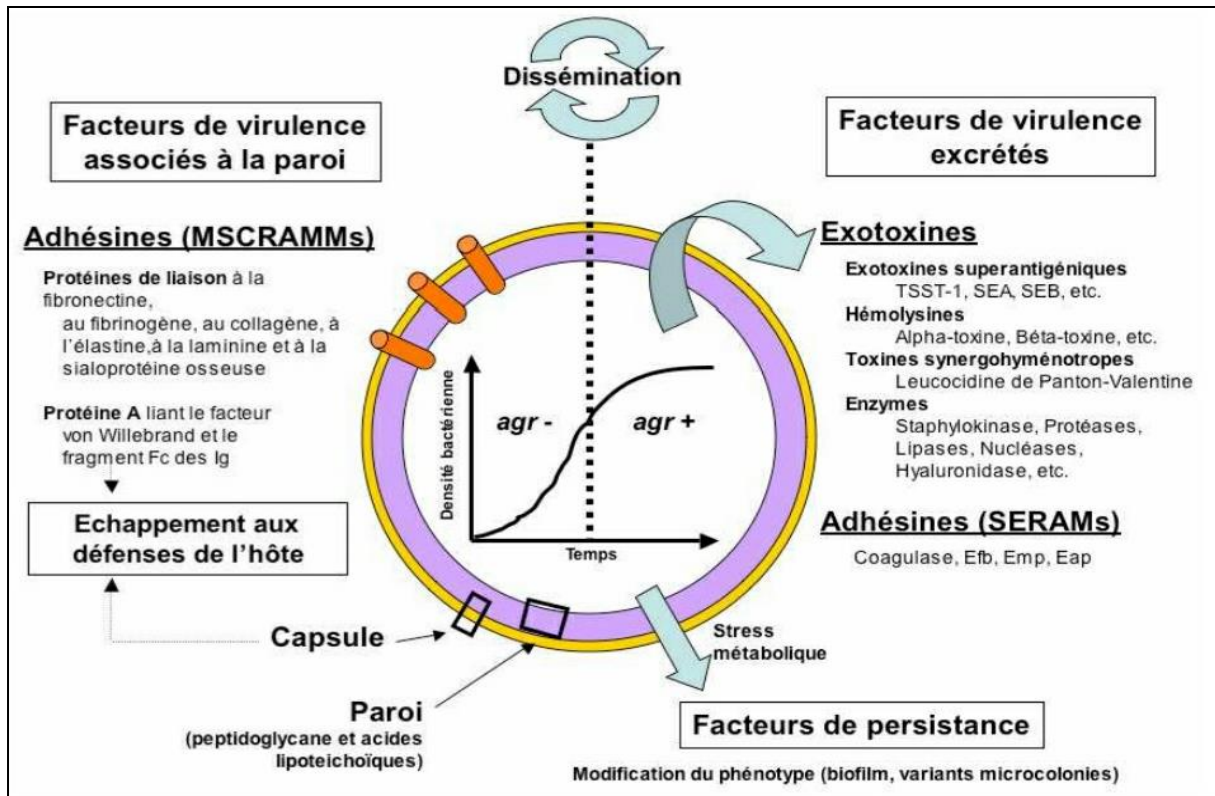


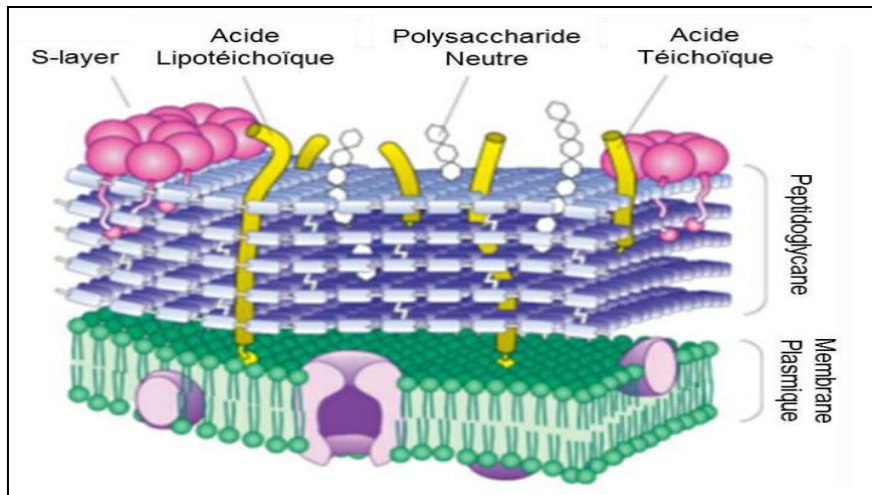
Figure 05 : Facteurs de virulence chez *S. aureus* (Domenjod, 2018).

## 5.1 Composants de la paroi

### 5.1.1 Peptidoglycane

Le peptidoglycane est le principal composant structural de la paroi cellulaire de *Staphylococcus aureus* (50 %) et se compose de deux sous-unités polysaccharidiques alternées, de N-acétylglucosamine et d'acide N-acétylmuramique avec des liaisons  $\beta$ -1,4 (Figure 06). Les chaînes peptidoglycanes confèrent de la rigidité à la paroi cellulaire, déterminent sa forme et la protègent de la lyse osmotique (Sutton *et al.*, 2021; Oliveira *et al.*, 2018).

Le peptidoglycane a une activité endotoxine-like proche du lipopolysaccharide, provoque la libération des cytokines par les macrophages et l'activation du système du complément. D'autre part, ce composant provoque l'agrégation des plaquettes, qui peut par la suite, déclencher une coagulation intravasculaire disséminée (Durand, 2009).



**Figure 06 :** Peptidoglycane des bactéries à Gram positif (Xavier, 2014).

### 5.1.2 Acide téichoïque

Les acides téichoïques sont des polymères de ribitol ou de glycérol, liés par des liaisons phosphodiesters, qui représentent environ 40% du poids de la paroi bactérienne (Le Minor et Véron, 1990).

Ces acides sont dits téichoïques de la paroi (WTA), s'ils sont liés de manière covalente au peptidoglycane et dits lipotéichoïques (LTA), s'ils sont fixés via un glycolipide dans la membrane cytoplasmique (Becker, 2018).

Ces composants possèdent une activité endotoxin-like, qui stimule la sécrétion de cytokines par les cellules lymphomonocytaires, l'activation du complément et l'agrégation plaquettaire, favorisant ainsi la colonisation (Angandza, 2012).

### 5.1.3 Capsule

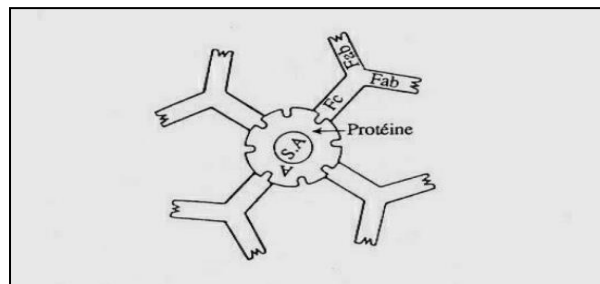
La plupart des souches de *Staphylococcus aureus* produisent des capsules polysaccharidiques. Les capsules de type 5 et de type 8 sont responsables de 75 % des infections cliniques. Elles couvrent efficacement la surface bactérienne et les protéines associées sur elles, telles que les opsonines de la reconnaissance par les cellules phagocytaires (Messad, 2016).

## 5.2 Protéines de surface

### 5.2.1 Protéine A

La paroi cellulaire de *S. aureus* contient une protéine A unique, qui se lie au fragment cristallisable (Fc) de presque tous les types d'immunoglobulines G (IgG) (**Figure 07**), ce qui les empêche d'agir comme des anticorps contre les agents pathogènes envahissants. Par ailleurs, cette protéine réduit le nombre de fragments Fc disponible pour l'opsonisation (**Miljković et al., 2015 ; Schaechter et al., 1999**).

Elle renforce l'adhésion et la protection de la bactérie face à l'action des agents antimicrobiens produits par les cellules immunitaires et elle a un rôle important dans le phénomène d'agrégation bactérienne et favorise le développement de biofilms (**Accarias, 2014**).



**Figure 07** : Fixation des immunoglobulines à la surface de *S. aureus* (**Aouati, 2009**).

### 5.2.2 Adhésines

*S. aureus* est capable de se fixer sur les protéines de la matrice extracellulaire de l'hôte selon deux mécanismes : le premier est non spécifique et médié par des forces physico-chimiques incluant des liaisons hydrophobes.

Le second mécanisme est spécifique, implique des adhésines qui peuvent être divisées en protéines MSCRAMM (Microbiol Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules), qui sont liées de manière covalente aux peptidoglycane de la paroi bactérienne et les protéines sécrétées SERAM (Secretable Expanded Repertoire Adhesive Molecules (**Le loir et Gantier, 2009**).

### 5.2.2.1 Adhésines ancrées dans la paroi (MSCRAMMs)

Les MSCRAMMs favorisent les premiers stades de la formation de biofilm et ils déclenchent également des infections endovasculaires, osseuses et articulaires et des prothèses. Ces protéines sont utilisées par *S. aureus* pour agir avec des molécules hôtes, telles que le collagène, la fibronectine et le fibrinogène (Abraham, 2011).

#### A. Protéines de liaison au fibrinogène ou Clf

Les protéines ClfA et ClfB (Clumping factor A et B) se lient au fibrinogène, qui est un facteur de coagulation. Durant cette dernière, ce facteur qui est initialement soluble dans le plasma, transformé en fibrine insoluble. Les Clfs inhibent la phagocytose par cette activité (Parmentier, 2014).

#### B. Protéine de liaison au collagène Cna

La protéine de liaison au collagène Cna médie l'adhérence bactérienne aux substrats et aux tissus collagènes tels que le cartilage. Ce récepteur du collagène pourrait constituer un facteur de virulence dans des modèles expérimentaux d'arthrite septique et d'ostéomyélite (Foster et Höök, 1998 ; Clarke et Foster, 2006).

#### C. Protéines de liaison à la fibronectine ou FnBP

Les protéines FnBP A et B (Fibronectin Binding Protein A et B) permettent de se lier à la fibronectine, une protéine de la matrice extracellulaire. Les FnBPs se lient également aux biomatériaux avec un contact prolongé avec le sang et jouent un rôle dans l'internalisation par les cellules endothéliales. Ceci permet de rejoindre le système vasculaire pour se propager et ainsi provoquer une infection systémique (Kenianine, 2018).

### 5.2.2.2 Adhésines sécrétées (SERAMs)

Ces protéines peuvent établir des liaisons non covalentes de type hydrophobe, avec des protéines de la matrice extracellulaire. Les SERAMs peuvent se lier au fibrinogène, à la fibronectine, à la prothrombine, au collagène, à la laminine, aux sialoprotéines, à l'élastine et à la vitronectine. Elles sont aussi décrites comme ayant des propriétés immunomodulatrices et impliquées dans la pathogenèse des maladies intra et extravasculaires aiguës ou chroniques (Robert, 2013).

Les SERAMs regroupent les protéines suivantes :



### A. Protéine Eap

L'Eap (Extracellular adherence protein) sécrétée par *S. aureus* interagit avec un certain nombre de composants de la matrice cellulaire hôte, les protéines plasmatiques et les récepteurs cellulaires avec une préférence de liaison pour les superstructures de la matrice extracellulaire (ECM), inhibant ainsi l'adhésion des leucocytes et leur extravasation de flux sanguin vers le site de l'infection (**Eisenbeis *et al.*, 2018 ; Messad, 2016** ).

### B. Protéine Efb

La protéine Efb (Extracellular fibrinogen binding protein) se lie au fibrinogène des plaquettes, cette fixation permettent l'agrégation des plaquettes (**Kenianine, 2018**).

## 5.3 Produits élaborés

Toutes les souches de *S. aureus* produisent des protéines excrétées dans le milieu extracellulaire. Elles sont douées soit d'une activité toxique, soit d'une activité enzymatique, mais la distinction entre ces deux formes d'activité biologique est souvent difficile (**Le Minor et Véron, 1990**).

### 5.3.1 Enzymes

#### ➤ Coagulase

#### A. Coagulase libre, ou Staphylocoagulase

C'est une protéine diffusible thermostable, qui s'exprime pendant la phase exponentielle de la croissance bactérienne. En se liant à une coaguline semblable à la prothrombine dans le plasma et forme un composé appelé staphylothrombine, qui convertit le fibrinogène en fibrine. Cette réaction provoque la coagulation locale du plasma autour des cocci, les protégeant de la phagocytose. C'est la cause de la thrombophlébite purulente. Cette enzyme est considérée comme un marqueur d'identification de *S. aureus* (**Accarias, 2014 ; Caby *et al.*, 2010**).

#### B. Coagulase liée ou Clumping factor

Facteur d'affinité pour le fibrinogène, il est responsable de l'accumulation des bactéries au contact des thrombi. Il peut être produit par certains SCN (**Caby *et al.*, 2010**).

➤ **Staphylokinase ou Fibrinolysine**

La staphylokinase active le plasminogène en plasmine, qui dégrade les caillots de fibrine. L'importance biologique de cette activité est de réduire la fonction du réseau de fibrine, en maintenant une infection staphylococcique localisée (**Otto, 2014**).

➤ **Hyaluronidase**

C'est une enzyme qui digère l'acide hyaluronique, un composant présent dans la matrice de tissus conjonctifs. Cette protéine est produite par 95-100 % des staphylocoques à coagulase positive (**Palma, 1999**).

➤ **Nucléase**

La nucléase staphylococcique est connue sous le nom de thermonucléase, en raison de sa résistance à l'inactivation thermique. Cette enzyme fonctionne à la fois comme endo et exonucléase, qui dégrade les substrats d'ADN et d'ARN par le clivage de la liaison ester 5' phosphorylé. Elle nécessite des ions  $\text{Ca}^{2+}$  pour son activité (**Tam et Torres, 2019**).

➤ **Catalase**

La catalase est très utile en laboratoire pour distinguer les staphylocoques des streptocoques. Cette enzyme permet la décomposition du peroxyde d'oxygène en eau et dioxygène (**Robert, 2013**).

➤ **Phosphatase**

Les phosphatases alcalines et acides (pH optimaux 10,8 et 5,2 respectivement) sont localisées sur la membrane cytoplasmique où les acides téichoïques. Leur rôle physiologique est inconnu. Seule la phosphatase acide est partiellement libérée dans le milieu (**Le Minor et Veron, 1990**).

➤ **Protéases**

Elles hydrolysent certaines protéines, comme la staphylokinase et contribuent à la destruction du caillot et à la formation de micro embolus bactériens, responsables des métastases septiques (**Aouati, 2009**).



➤ **Lipases**

Cette enzyme est exprimée par 80 % des souches de *S. aureus*. Elle modifie les acides gras bactéricides et nommée FAME (fatty acid modifying enzyme). Cette enzymes favorisent la pénétration des bactéries à travers la barrière cutané-muqueuse et clivent les acides gras de la peau, qui sont inhibés secondairement par cette enzyme (**Le loir et Gantier, 2009**).

➤ **Lysozyme**

*S. aureus* produit un lysozyme capable de lyser la paroi de la cellule bactérienne, il s'agit d'une endo- $\beta$ -N-acétylglucosa-minidase (**Le Minor et Véron ,1990**).

### 5.3.2 Toxines

➤ **Alpha-toxine ou alpha-hémolysine ( $\alpha$ ) (Hla)**

Cette toxine de 31 kDa est sécrétée par 80 à 90 % des souches de *S. aureus*. L'activité hémolytique de l'alpha-toxine a été démontrée chez de nombreux mammifères, en particulier chez le lapin. En effet, les globules rouges de lapin sont beaucoup plus sensibles à l'action lytique de cette toxine que les globules rouges humains. Hla peut se propager à travers la couche de mucus et atteindre la surface apicale des cellules épithéliales. Les monomères de l'alpha-toxine s'oligomérisent à la surface membranaire des cellules cibles et forment alors des pores heptamériques. De nombreuses autres cellules peuvent être lysées, notamment les lymphocytes T, les plaquettes, les kératinocytes et les fibroblastes (**Vincenot, 2008 ; Schwan, 2019**).

➤ **Bêta-hémolysine ( $\beta$ )**

Cette molécule est une phospholipase C, semble fonctionner comme une sphingomyélinase. Elle est particulièrement active sur les hématies des différentes espèces en fonction de la teneur en sphingomyéline de leur membrane. La bêta-hémolysine provoque une hémolysine partielle sur gélose au sang de mouton à 37°C. Cependant, ce halo d'hémolyse augmente considérablement à 4°C, d'où le terme d'hémolyse « chaud froid » (**Le loir et Gantier, 2009**).

➤ **Gamma-toxine ou gamma hémolysine ( $\gamma$ ) (Hlg)**

Hlg est une toxine à deux composants, constituée d'un polypeptide S (lent, HlgA ou HlgC) et d'un polypeptide F (rapide, HlgB). Le polypeptide F (HlgB) se lie à la

phosphatidylcholine des cellules cibles, tandis que le polypeptide S (HlgA ou HlgC) se lie aux membranes cellulaires et finit par provoquer une lyse. L'activité membranaire de Hlg est apparente dans la lignée myéloïde, c'est-à-dire dans les monocytes, les macrophages et les neutrophiles (**Kim, 2019**).

➤ **Delta-hémolysine ( $\delta$ )**

L'hémolysine delta est un peptide thermostable, qui peut adopter dans un milieu hydrophobe, cette toxine agit comme un détergent sur les membranes cellulaires, formant des pores transmembranaires ou une lyse membranaire (**Piémont, 1999**).

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

La LPV est une enzyme peptidique à deux composants, les composants S et F codés respectivement par les gènes luk-S-PV et luk-F-PV. La principale cible de la LPV est le polynucléaire neutrophile. Avant de le lyser, la LPV active le neutrophile, ce qui entraîne la libération des substances chimiotactiques (interleukine 8 et leucotriène B4), d'enzymes et de dérivés d'oxygène. Cela conduit à une nécrose tissulaire et à des abcès (**Batard et al., 2007**).

➤ **Toxines exfoliatives**

Les toxines exfoliatives (TE) sont également appelées toxines épidermolytiques. Il existe 4 formes antigéniquement distinctes trouvées chez *S. aureus* : ETA, ETB, ETC et ETD (**Tam et Torres, 2019**).

➤ **Entérotoxines Staphylococciques**

Les entérotoxines (SE) sont au nombre de sept : A, B, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, D et E. Ce sont des exoprotéines de masse moléculaire comprise entre 22 et 29 kDa. Elles constituent un groupe de molécules hautement toxiques produit par les staphylocoques dans les aliments, les entérotoxines A et C sont les principales causes d'intoxication alimentaire (**Floret et Lina, 2000 ; Hennekinne, 2009 ; Ghalehnoo, 2018**).

➤ **Toxine du syndrome de choc toxique (TSST)**

La toxine (TSST) est de 22 kDa, provoque un syndrome de choc toxique (TSS) en stimulant la libération d'interleukine 1 et 2, TNF- $\alpha$  (Tumor necrosis factor $\alpha$ ) et d'autres cytokines (**Otto, 2014**).

## 6. Pouvoir pathogène

La pathogénie de *S. aureus* et l'aspect multifactoriel de ses infections sont associés à la synthèse de plusieurs facteurs de virulence, parmi lesquels on trouve des protéines de surfaces qui initient la colonisation des tissus de l'hôte, des facteurs qui inhibent la phagocytose, des toxines et enzymes qui détruisent les cellules et tissus. *S. aureus* provoque deux types de syndromes : les infections suppuratives et les toxi-infections (**Le loir et Gantier, 2009 ; Denis et al., 2016**)

### 6.1. Infections suppuratives

Les infections suppuratives peuvent se compliquer par une diffusion hématogène de la bactérie ou par une extension loco-régionale de l'infection (**Vincenot et al., 2008**).

Elles sont à l'origine de :

- ✓ Des staphylococcies cutanées, sous cutanées et muqueuses qui peuvent être superficielles comme l'impétigo, onyxis et folliculites, ou profondes comme le furoncle, l'abcès, l'hydrosadénite et l'anthrax (**Denis et al., 2007**).
- ✓ Des infections respiratoires. On différencie les pneumonies nécrosantes, souvent communautaires et dues à des souches qui produisent de la LPV, des pneumopathies nosocomiales (**Denis et al., 2016**).
- ✓ Les septicémies sont la conséquence de la multiplication et de la propagation de *S. aureus* dans la circulation sanguine. Elles sont souvent causées soit par une infection cutané-muqueuse (furoncle, plaie infectée) mal soignée, soit par 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 fréquemment d'infection viscérales (endocardite, pneumopathie) ou osseuses (ostéomyélite) (**De Buyser et Sutrat, 2005**).

### 6.2 Toxémies

Les toxémies staphylococciques sont causées par la diffusion de toxines à partir d'un foyer infectieux ou à l'ingestion d'une toxine préformée dans un aliment contaminé. Elles regroupent les syndromes cutanés staphylococciques, le choc toxique staphylococcique (TSS) et les intoxications alimentaires (**Vincenot et al., 2008**).

- ✓ La toxine est TSST-1 responsable d'une maladie infectieuse aiguë TSS. L'entrée de cette toxine peut être cutanée (coupure, brûlure, incision chirurgicale), vaginale (tampon hygiénique) ou ORL (sinusite, pharyngite) comme elle peut passer complètement inaperçue (**Alaoui et al., 2017**).
- ✓ Les exfoliatines sont responsables du syndrome staphylococcique de la peau échaudée (SSSS), qui survient souvent chez les nourrissons et les jeunes enfants, L'activité protéase de ses toxines provoque le peeling de la peau observée avec le SSSS (**Batabyal, 2017**).
- ✓ L'ingestion d'entérotoxines thermostables présentes dans les aliments préalablement contaminés par *S.aureus* est la principale cause de toxi-infection alimentaire collective (TIAC). Les produits laitiers et carnés sont souvent mis en cause, contaminés par un personnel porteur de cette espèce bactérienne. L'incubation est souvent 3 heures, puis apparaissent des vomissements et des diarrhées et rarement un collapsus (**Batard, 2007 ; Floret et Lina, 2000**).

## 7. Habitat

Les staphylocoques sont des bactéries ubiquitaires présentes, sur la peau, les muqueuses et la sphère rhinopharyngée de l'homme et les animaux à sang chaud. Bien que l'on retrouve aussi dans la nature (l'eau, la terre, l'air) et à la surface des objets usuels (**Hennekinne, 2009 ; Le Minor et Veron, 1990**).

Chez l'homme, les staphylocoques appartiennent à la flore résidente cutanée, qui joue un rôle important dans l'équilibre physico-chimique de la peau et forme une barrière contre l'implantation des bactéries de la flore transitoire (**Alou Dolo, 2018**).

Les fosses nasales sont la zone la plus colonisée par *S. aureus*, 30 à 50 % des personnes ont un portage sain, celui-ci est fréquent chez les enfants que chez les adultes. De plus, le portage cutané est observé dans les régions péri-narinales, sur le front, le cuir chevelu, les mains, les doigts et le périnée (**Le Minor et Veron, 1990**).

Le portage de *S. aureus* chez les animaux domestiques est moins connu que chez l'homme, mais doit être pris en compte. *S. aureus* a été isolé chez les bovins et les ovins (fosses nasales, peau de la mamelle, muqueuses génitales), chez les porcins, les volailles et les femelles laitières. La présence de cette bactérie dans l'environnement ou dans les aliments est

également due à une contamination par l'homme ou les animaux (**De Buyser et Sutrat, 2005**).

## 8. Épidémiologie

Les staphylocoques sont des commensaux naturels de l'homme, dès les premières heures de la vie, les sites de portages de *S. aureus* sont la narine antérieure, les mains, le périnée le pharynx, la flore digestive (**Batard et al., 2007**).

Les infections à *S. aureus* sont très courantes et répandues dans le monde entier, elles sont fréquemment d'origine endogène, mais la transmission directe manuportée d'homme à homme reste relativement fréquente, ainsi que la transmission indirecte par le matériel ou l'environnement contaminé. De plus de l'utilisation d'antibiotiques sélectifs explique la propagation des épidémies observées dans les milieux hospitaliers (les unités de soins intensifs et de maternités), qui sont souvent causées par des souches multirésistantes (**Breche et al., 1988**).

L'intoxication alimentaire staphylococcique (SFP) est l'une des maladies d'origine alimentaire les plus importantes. Il s'agit d'une intoxication légère, en raison de la présence de toxines dans les aliments et non d'une infection. C'est uniquement ses toxines qui sont produites au sein de l'aliment et non le staphylocoque qui est responsable des troubles. La dose toxique de SE chez l'homme est généralement comprise entre 20 ng et 1 g (**Pexara et al., 2018 ; Ghalehnoo, 2018**).

## 9. Physiopathologie

*S. aureus* peut devenir pathogène en raison de diverses circonstances :

La pénétration des germes dans l'organisme, le plus fréquemment après rupture de la barrière cutanée (blessures, interventions chirurgicales, brûlures, injections, cathéters, dermatoses) ou au niveau des follicules pileux.

Rupture de l'équilibre hôte-bactérie en raison des conditions favorables à l'infection : virose (grippe, rougeole), antibiothérapie sélectionnant une souche de *S. aureus*, déficits immunitaires, alcoolisme, diabète.

La multiplication des bactéries est suivie de la production d'enzymes et toxines correspondant à l'expression de la virulence des bactéries (**Avril et al., 1992**).

Les infections à *Staphylococcus aureus* surviennent à la suite d'une série d'étapes, au cours desquelles les bactéries combinent la mise en œuvre de facteurs de virulence avec leur capacité à échapper aux défenses de l'hôte (**Perez, 2013**).

**Tableau 4** : Étapes physiopathologiques de l'infection staphylococcique et ses déterminants de virulence (**Caby et al., 2010**).

<b>Envahissement local</b>	Hyaluronidase, exfoliatine
<b>Nécrose cellulaire</b>	Toxines $\alpha$ , $\beta$ , $\delta$ , ADNase, Protéases, estérases, phosphatases.
<b>Diminution des défenses locales</b>	Leucocidine.  Protéine A (adhésine de surface inhibant la phagocytose).  Capsule (biofilm polysaccharidique englobant et protégeant les microcolonies staphylococciques).
<b>Microthrombi</b>	Coagulase.
<b>Emboles septiques</b>	Fibrinolysine.

## 10. Traitement

### ➤ Traitement

Les infections staphylococciques posent des difficultés thérapeutiques parfois difficiles en raison de la fréquence de multiples souches résistantes aux antibiotiques (**Breche et al., 1988**).

Le choix de l'antibiotique est guidé par l'antibiogramme et le contexte clinique. Les souches communautaires sont généralement résistantes aux pénicillines G et A, mais sensibles aux pénicillines M et aux céphalosporines. Elles sont fréquemment sensibles aux macrolides, aux synergistines et aux fluoroquinolones (**Nauciel, 2000**).

La plupart des furoncles et des abcès staphylococciques superficiels disparaissent d'eux-mêmes sans traitement antimicrobien. Mais ceux qui sont plus étendus, plus profonds ou dans les organes vitaux nécessitent une combinaison chirurgicale et antimicrobienne pour un résultat optimal. Depuis l'introduction de la pénicilline, le côté antimicrobien de cette équation

ressemble à une course aux armements entre les capacités de *S. aureus* à développer une résistance et la capacité des sociétés pharmaceutiques à la battre avec un nouvel antibiotique (**Kenneth et al., 2018**).

Les infections acquises hors de l'hôpital peuvent généralement être traitées avec des bêta-lactamines résistantes à la pénicillinase. Les infections nosocomiales sont généralement causées par des souches résistantes aux antibiotiques et ne peuvent être traitées qu'avec la vancomycine (**Foster, 1996**).

➤ **Prophylaxie :**

La gravité des localisations systémiques des staphylococcies rend nécessaire une prévention efficace. Le portage sain ne constitue pas un danger sérieux pour le sujet lui-même. Mais dans le cas des furoncles chronique, il faut le traiter et la prophylaxie de la septicémie, lors d'une lésion staphylococcique évolutive est essentielle. L'utilisation de vaccins cellulaires inactivés et d'anatoxines est recommandée, mais les résultats sont incertains. D'autre part, la prévention des toxi-infections par les enterotoxines, révèle l'hygiène alimentaire.

La surveillance et le contrôle de ces infections reposent sur les principales mesures suivantes : suppression des infections croisées, éducation du personnel, retour au respect absolu des règles relatives à l'asepsie et à l'antisepsie, rationalisation de l'utilisation des antibiotiques à titre curatif et préventif (**Le Minor et Véron, 1990**).

## **Chapitre 02**

# **Généralités sur les viandes rouges**



## 1. Définition de la viande

Le Codex Alimentarius définit la viande de la manière suivante : « Toutes les parties d'un animal destinées, ou jugées saines et aptes, à la consommation humaine ou ont été jugées saines et propres à cette fin » (FAO, 2006).

## 2. Classification des viandes

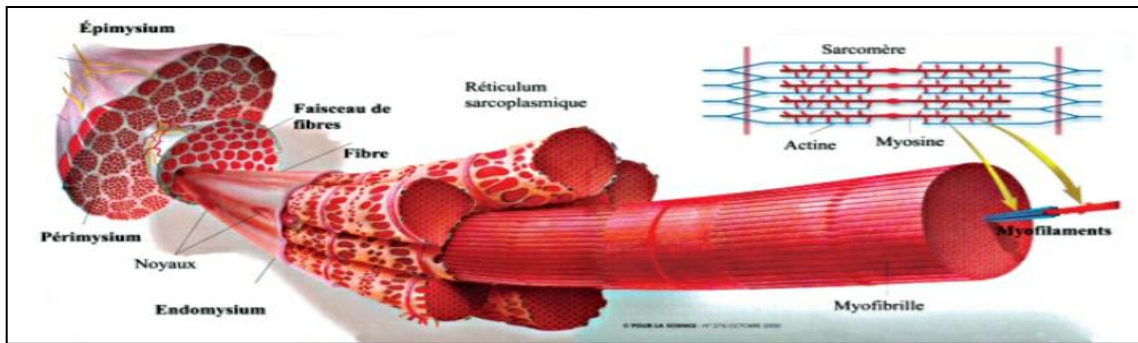
Le classement des viandes peut varier selon les pays, on répertorie deux et parfois trois types de viande : la viande rouge, la viande blanche et la viande noire. Les espèces composant cette dernière sont parfois incluses dans la viande rouge (Leconte, 2021).

## 3. Structure de la viande

Toutes les viandes, qu'elles sont issues d'animaux d'élevage, de gibier à plume ou à poil, ont la même structure. Elles sont composées essentiellement, de fibres musculaires, de tissu adipeux (gras) et de tissu conjonctif (collagène). La proportion de ces diverses composantes, leur couleur et leur texture peuvent cependant varier. Les fibres musculaires permettent de différencier les muscles blancs des muscles rouges (Brahimi, 2021 ; Mariam, 2006).

Les muscles rouges contiennent plus de myoglobine, sont plus vascularisés et renferment plus de mitochondries, ils comptent sur le métabolisme oxydatif et produisent l'énergie de manière plus durable et plus efficiente (Dib, 2021).

Le muscle squelettique est majoritairement constitué de fibres musculaires et de tissu conjonctif. Ce dernier est distribué à trois niveaux dans le muscle : au niveau de la fibre musculaire se trouve l'endomysium, puis le pérимysium qui compartimente le muscle en faisceaux de fibres et enfin l'épimysium, enveloppe externe du muscle. Au sein des fibres, les myofibrilles occupent presque la totalité du volume intracellulaire. L'unité contractile de la fibre musculaire est le sarcomère (Figure 08) (Listrat *et al*, 2015).



**Figure 08** : Organisation générale du muscle (Listrat *et al.*, 2015).

#### 4. Définition de la filière de viande

La filière viande est la succession d'étapes au cours desquelles s'effectue le passage progressif des animaux de boucherie à la viande et aux produits carnés (Niyonsaba, 2018)

Ce passage comprend trois stades classiquement définis:

##### ➤ La 1<sup>ère</sup> transformation

Elle comprend : l'abattage qui est une opération fondamentale très influente sur l'avenir des produits. Selon l'espèce animale, les opérations réalisées à l'abattoir sont différentes. Pour les bovins et les ovins, les principales opérations sont : la saignée, la dépouille, l'éviscération et la fente pour les gros bovins, ainsi que la préparation des carcasses et des abats (Boudouika et Ghiat, 2017).

##### ➤ La 2<sup>ème</sup> transformation

Elle débute par la réfrigération des carcasses pour assurer leur conservation, s'effectuent leur démontage, le désossage et la découpe plus ou moins poussée des pièces de viande ; à ce stade-là encore la congélation peut s'appliquer. Ainsi s'opère le passage au muscle puis à la viande consommée à l'état frais sous forme de morceaux de boucherie (Amrouche, 2020).

##### ➤ La 3<sup>ème</sup> transformation

La troisième transformation conduit à la fabrication des produits carnés prêts à la consommation, pour la plupart. En faisant appel à un des processus de traitement qui peut être : la cuisson, le séchage, la congélation (Amrouche, 2020).

## 5. Définition et composition de la viande rouge

### 5.1 Définition

La viande rouge comprend le muscle post-mortem des espèces de mammifères qui est composé de protéines myofibrillaires contractiles, de protéines sarcoplasmiques solubles (enzymes glycolytiques et myoglobine) et de composés organiques et inorganiques solubles de faible poids moléculaire (**Roberts *et al.*, 2005 ; Faustman *et al.*, 2010**).

Le degré de la rougeur est proportionnel à la teneur en protéines de l'hème de la viande et dépend des muscles spécifiques impliqués, l'espèce et l'âge de l'animal à partir duquel la viande était dérivée (**Faustman *et al.*, 2010**).

### 5.2 Composition nutritionnelle

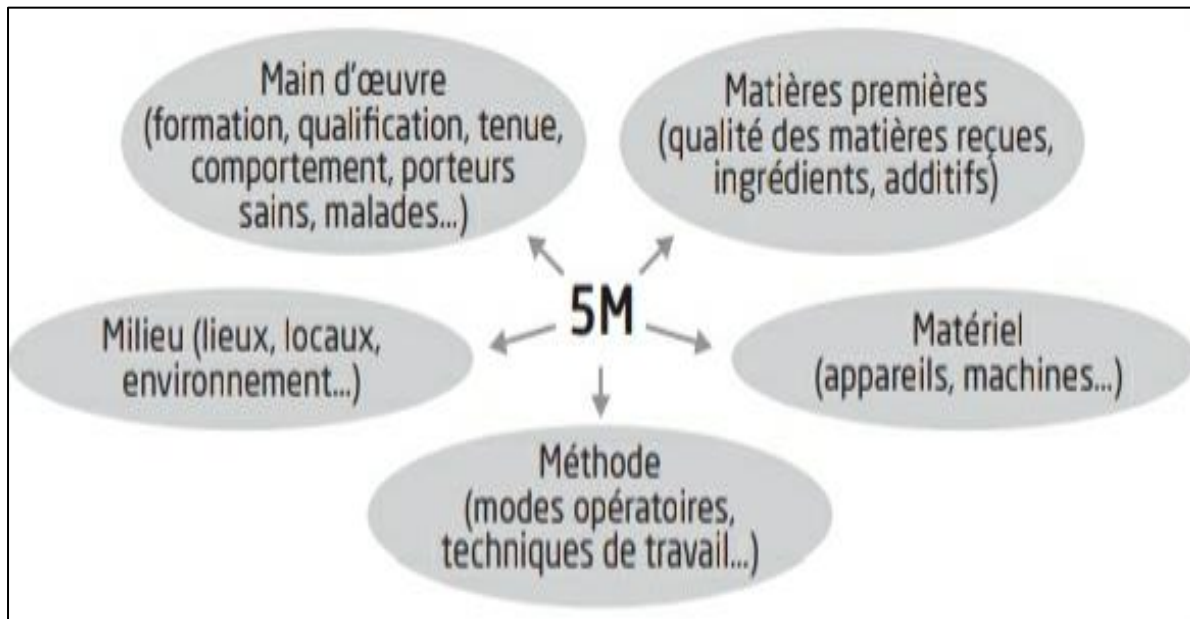
La viande rouge est un aliment de grande valeur nutritionnelle et une précieuse source de macro et de micronutriments importants nécessaires à une bonne santé tout au long de la vie. Le muscle est composé de 70-75% d'eau, d'environ 19-20% de protéines, de 2-6% de lipides, molécules avec des acides gras attachés et de 1-2% de composés solubles non protéiques (glycogène, vitamines, minéraux) (**Tableau 05**). Ainsi que la composition nutritionnelle de la viande varie, selon la race, le régime alimentaire, la saison et la coupe celle-ci (**Schmid, 2011 ; Bax, 2012 ; Williams, 2007**).

**Tableau 05 : Composition globale des muscles (Mariam, 2006).**

Composants	Pourcentage
Eau	75 - 80 %
Protéines	15- 20 %
Substances azotées non protéiques	10 %
Lipides	3 %
Glycogène	1 %
Sels minéraux	1 %

## 6. Sources de contamination de la viande rouge

Selon **Mocho. (2005)** la technique de 5 M peut être utilisée pour déterminer les sources de contamination de la viande lors de la préparation des animaux sur la chaîne : Matière première, Matériels, Milieu, Méthodes, Mains d'œuvre. C'est à dire que pour chacun de ces 5 points les éléments qui peuvent être à l'origine d'un apport de germes sont cherchés en s'appuyant sur les observations relevées dans les études publiées (**Figure 09**)



**Figure 09** : La méthode des 5 M (**Bailly et al., 2012**).

## 7. Facteurs qui favorisent la contamination de la viande rouge

L'évolution des microorganismes dans la viande rouge dépend d'un certain nombre de paramètres dont les plus importants sont : les nutriments, la température, l'activité de l'eau ( $A_w$ ), le pH et le potentiel redox (**Goudiaby, 2005**).

Dans notre cas on s'intéresse aux facteurs qui contrôlent la croissance de l'espèce *Staphylococcus aureus* et sa production des entérotoxines dans la viande rouge (**Tableau 06**).

**Tableau 06 :** Facteurs affectant la croissance et la production d'entérotoxines par *Staphylococcus aureus* (Cretenet *et al.*, 2011).

<b>Facteurs</b>	<b>Croissance optimale</b>	<b>Limites de croissance</b>	<b>Production optimale des SE</b>	<b>Production limites des SE</b>
Température (C°)	35 -41°C	6-48°C	34-40°C	10-45°C
pH	6-7	4-10	7-8	5-9.6
Activité d'eau	0.99	0.85≥0.99	0.99	0.86≥0.99
NaCl (%)	0%	0-20%	0%	0-10%
Potentiel redox (Eh)	>+200mV	≥200 à > +200mV	>+200mV	≥ 100 à > +200mV
Atmosphère	Aérobie	Anaérobie-aérobie	Aérobie	Anaérobie -aérobie

# **Chapitre 03**

## **L'antibiorésistance**

## 1. Définitions d'antibiorésistance

L'Organisation mondiale de la santé (OMS), définit la résistance aux antibiotiques de deux manières : l'une signifie qu'une souche est « résistante », 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, ou des individus de la même culture. L'autre basée sur des critères pharmacologiques et cliniques, définit une souche résistante lorsque la concentration d'antibiotique, qu'elle est capable de supporter est plus élevée que la concentration, qu'il est possible d'atteindre in vivo (Lezzar, 2017).

Ces deux définitions doivent être complétées par deux autres, une microbiologique et une génétique :

- **Définition génétique**, peut être définie comme un changement dans le code génétique du microorganisme, codant ainsi un gène altéré (Azmoun, 2016).
- **Définition microbiologique** : se traduit par la croissance ou l'absence de croissance d'une souche bactérienne en présence d'un antibiotique (Weiss, 2002).

## 2. Résistance multiple (Multirésistante)

Le terme « multirésistance aux médicaments » (MDR), désigne une bactérie qui est simultanément résistante à plusieurs antibiotiques, appartenant à des classes chimiques différentes et utilisant des mécanismes différents. Cette bactérie ne conserve une sensibilité qu'à quelques antibiotiques d'utilisation courante, en raison de résistances acquises à la majorité de ceux disponibles. *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) est l'une des bactéries multirésistantes (BMR) les plus importantes (SCENIHR, 2009 ; Thomas et Wolff, 2009).

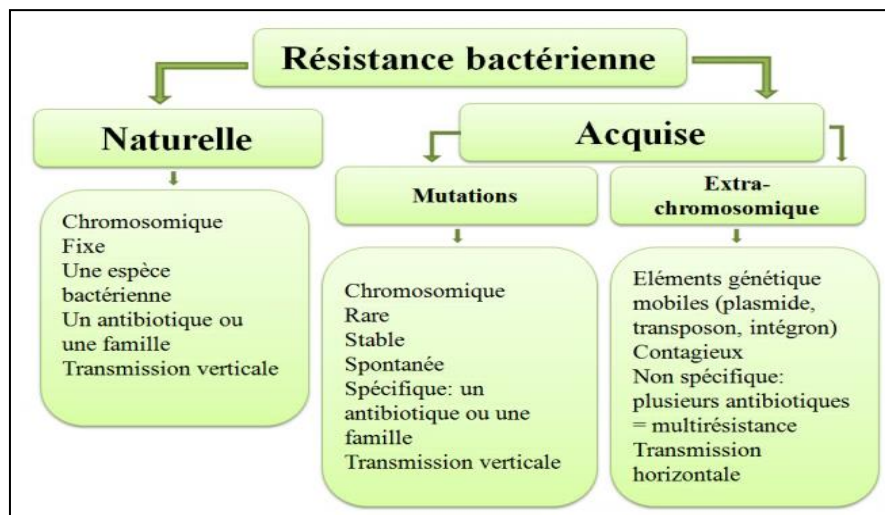
## 3. Résistance croisée

Il correspond à des bactéries qui développent une résistance aux antibiotiques de la même famille, par le même mécanisme de résistance. La résistance varie avec les antibiotiques et généralement plus la molécule est faible, plus l'activité est élevée. La principale conséquence de la résistance croisée est la sélection croisée, tout antibiotique de cette classe peut sélectionner des bactéries résistantes à tous les autres membres. Par exemple, il existe une résistance croisée presque complète entre différentes tétracyclines, car la

résistance aux tétracyclines, provient du mécanisme d'efflux qui affecte tous les membres du groupe (Courvalin, 2008 ; Finch *et al.*, 2012).

#### 4. Classification de l'antibiorésistance

Sur le plan génétique, l'antibiorésistance est répartie en deux types qui sont : la résistance naturelle ou innée et la résistance acquise (Figure 10).



**Figure 10** : Les deux types d'antibiorésistance et ses caractéristiques (Azmoun, 2016).

##### 4.1 Résistance naturelle

C'est une insensibilité aux antibiotiques, existant naturellement chez tous les membres d'un genre, ou d'une espèce bactérienne. Elle fait donc partie du patrimoine génétique normal du germe, en raison de la présence d'un gène chromosomique commun, à toutes les souches de cette espèce (Meskine et Ben Abdelkader, 2016 ; Yala *et al.*, 2001).

La résistance innée est stable, transmise à la descendance par division cellulaire (transmission verticale), si constante qu'elle sert souvent de repère taxonomique au laboratoire, mais elle n'est pas, ou peu transmissible sur un mode horizontal, c'est-à-dire d'une bactérie à l'autre au sein d'une même espèce, ou entre espèces différentes (Hygis, 1998 ; Veyssiere, 2019).

Cette résistance est due, le plus souvent, à l'inaccessibilité de la cible à l'antibiotique ou à une faible affinité de l'hôte à l'antibiotique ou plus rarement, à l'absence de la cible. Par exemple, toutes les bactéries à Gram négatif sont résistantes aux glycopeptides, car la membrane externe est imperméable à ces molécules. Toutes les bactéries à Gram positif sont



résistantes aux polymyxines, car la molécule ne pénètre pas à travers leur peptidoglycane épais (Courvalin *et al.*, 2006 ; Yala *et al.*, 2001).

#### 4.2 Résistance acquise

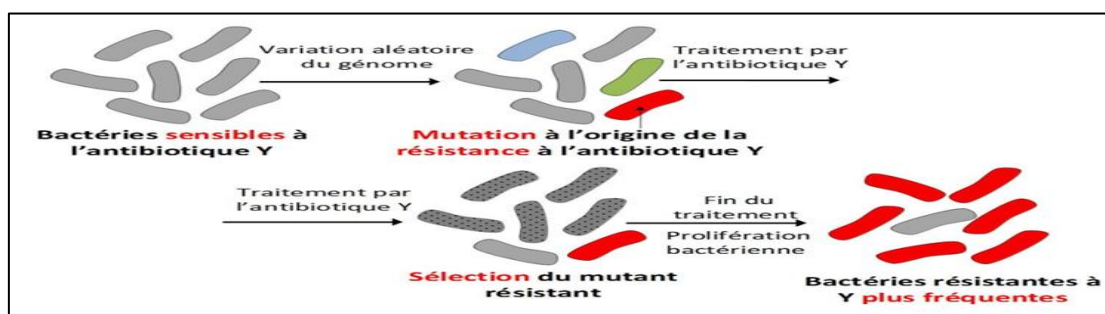
La résistance acquise ou extrinsèque, résulte de la capacité des bactéries de s'adapter à la pression exercée par les antibiotiques, en modifiant leur génome par mutation chromosomique, ou acquisition de gènes étrangers à partir d'autres bactéries (transfert d'ADN de plasmides conjugatifs ou de transposons). Ces gènes capables de rendre la bactérie (initialement sensible) insensible à un antibiotique ou à un groupe d'antibiotiques. Cette résistance est souvent instable et propre à certaines souches de l'espèce (Hajjej et Kamoun, 2016 ; Jarlier, 2019 ; Yala *et al.*, 2001).

### 5. Mécanismes génétiques d'acquisition de l'antibiorésistance

#### 5.1 Résistance mutationnelle

La mutation est un événement spontané, qui se produit indépendamment de la présence ou non d'un antibiotique. Des modifications de quelques paires de bases seulement, provoquant la substitution d'un ou de quelques acides aminés dans une cible cruciale d'un antibiotique (une enzyme, une structure cellulaire ou une paroi cellulaire), peuvent conduire à de nouvelles souches de bactéries résistantes (Keyes *et al.*, 2008).

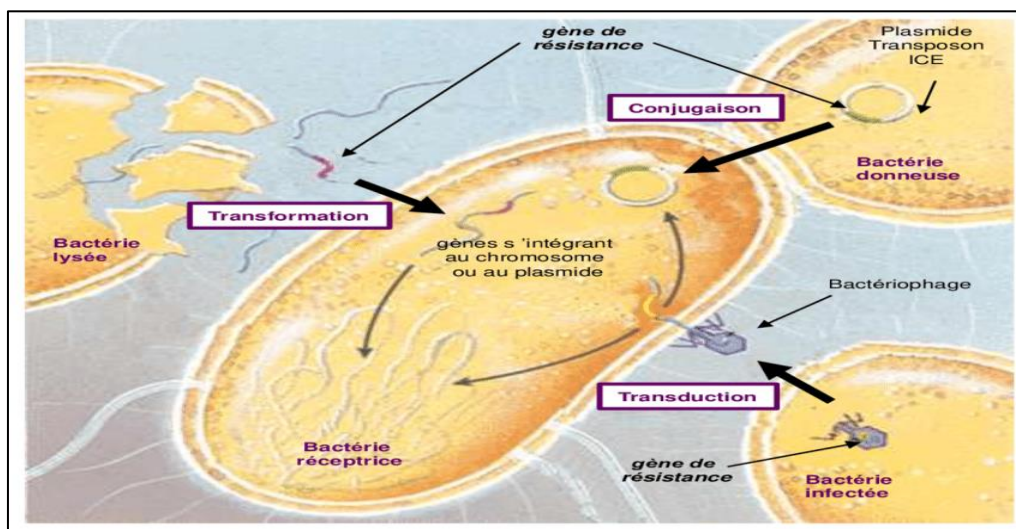
Une fois qu'un mutant résistant apparaît, l'antibiotique élimine la population sensible et celle résistante prédomine (Figure 11). Dans de nombreux cas, les changements mutationnels conduisant à la résistance sont coûteux pour l'homéostasie cellulaire (c'est-à-dire, fitness diminué) et ne sont maintenus qu'en cas de besoin en présence de l'antibiotique (Munita et Arias, 2016).



**Figure 11** : Sélection des bactéries résistantes à un antibiotique (Gillet et Rousseau, 2017).

## 5.2. Résistance par acquisition des gènes

L'acquisition de nouveaux gènes de résistance est médiée par des éléments génétiques mobiles (MGE) (plasmides, transposons, intégrons, etc.), qui peuvent être échangés entre bactéries de même espèce ou d'espèces différentes. Ces échanges ont lieu grâce à des mécanismes de transfert horizontal de gènes TGH, qui sont : la transformation, la transduction et la conjugaison (**Figure 12**). Les gènes acquis peuvent fournir une version résistante de la cible cellulaire normale, une pompe d'efflux de médicament supplémentaire ou des enzymes, qui modifient l'antibiotique, le rendant inactif (**Carattoli, 2001 ; Keyes *et al.*, 2008 ; Maurin, 2018**).



**Figure 12 :** Propagation des gènes d'antibiorésistance par les mécanismes de transfert génétique horizontal (**Doublet *et al.*, 2012**).

### ➤ Conjugaison

La conjugaison bactérienne est un processus hautement spécifique, au cours duquel l'ADN (plasmide) est transféré de la bactérie donatrice à la bactérie réceptrice, par un complexe multiprotéique spécialisé, appelé appareil de conjugaison (pilus). *S. aureus* n'a pas de pili et on suppose que des pores se forment entre deux cellules voisines très proches, son prototype de plasmide conjugatif est PGO1, qui abrite l'opéron conjugatif *traA* (**Seaman, 2007 ; Lindsay, 2014 ; Cafini *et al.*, 2017**).

Les gènes d'opéron *tra* codent pour les protéines nécessaires à la conjugaison et sont portés exclusivement sur des éléments génétiques mobiles. Les plasmides conjugatifs ont des tailles généralement supérieures à 45 kb et donc trop volumineux pour être transférés par

transduction et peuvent porter une gamme étendue et variable de gènes de résistance aux antibiotiques et aux métaux lourds (**Lindsay, 2014**).

#### ➤ Transformation

La transformation implique l'absorption et l'incorporation d'ADN nu, qui peut devenir disponible dans l'environnement après l'autolyse bactérienne. Pour acquérir cet ADN étranger, les cellules bactériennes doivent développer une phase physiologique particulière (la phase de compétence). Lorsque ce stade est atteint, les cellules compétentes sont capables de transporter l'ADN dans le cytoplasme, acquérant de nouveaux déterminants génétiques (**Cafini et al., 2017**).

*S. aureus* est capable de devenir naturellement compétent. L'expression de leurs gènes de compétence est régulée par un facteur sigma alternatif SigH, ce facteur s'accumule à un niveau qui permet la transformation naturelle des cellules de *S. aureus* avec de l'ADN chromosomique et plasmidique, y compris l'élément SCCmecII (**Haaber et al., 2017**).

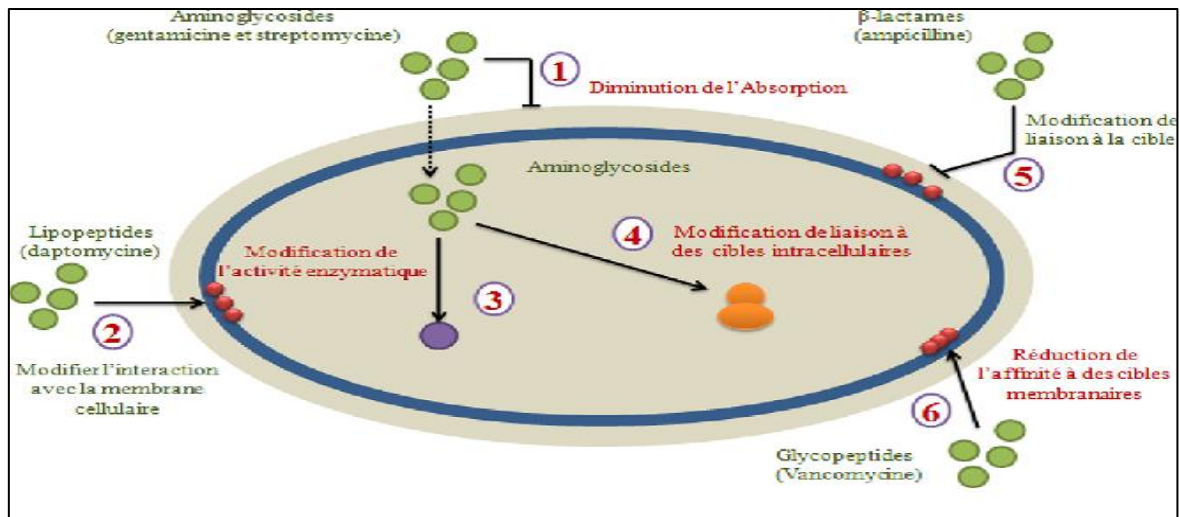
#### ➤ Transduction

Dans ce processus, un bactériophage (un virus) est indispensable pour transférer l'ADN entre les bactéries. Il existe deux types de transduction, généralisée dans laquelle tout segment d'ADN bactérien peut être emballé dans la tête du phage et la transduction spécialisée, où l'ADN adjacent au site d'insertion du phage est emballé (**Van Hoek et al., 2011**).

Les bactériophages utilisent les hôtes bactériens pour leurs répliquations. Au cours de cette procédure, des fragments d'ADN bactérien (gène (s) de résistance) peuvent pénétrer dans l'un des bactériophages. De plus, le bactériophage porteur injectera son contenu en ADN dans une autre bactérie, pour une répliquaion ultérieure. Ainsi, la séquence de résistance se recombine avec l'ADN de la bactérie, qui peut devenir résistante à un ou plusieurs antibiotiques (**Abushaheen et al., 2020**).

### 6. Mécanismes biochimiques de l'antibiorésistance

Sur le plan biochimique, les bactéries ont développé quatre grands mécanismes d'acquisition de la résistance (**Figure 13**) (**Courvalin et al., 2006**).



**Figure 13:** Mécanismes biochimiques de l'antibiorésistance (Bouyahya *et al.*, 2017).

### 6.1 Perméabilité réduite de l'enveloppe cellulaire

La plupart des antibiotiques nécessite toujours un accès dans la cellule bactérienne pour atteindre leur site cible. Les canaux des porines sont les voies de passage, par lesquelles les antibiotiques traversent la membrane externe des bactéries. Les bactéries résistantes rendent leur membrane interne ou externe moins perméable pour empêcher l'entrée d'antibiotiques. Ce mécanisme est particulièrement important chez les bactéries Gram-négatives, limitant l'accès des substances toxiques du milieu extérieur, dont  $\beta$ -lactames, tétracyclines et certains fluoroquinolones (Munita et Arias, 2016 ; Srijana, 2021 ; Yalaw, 2020).

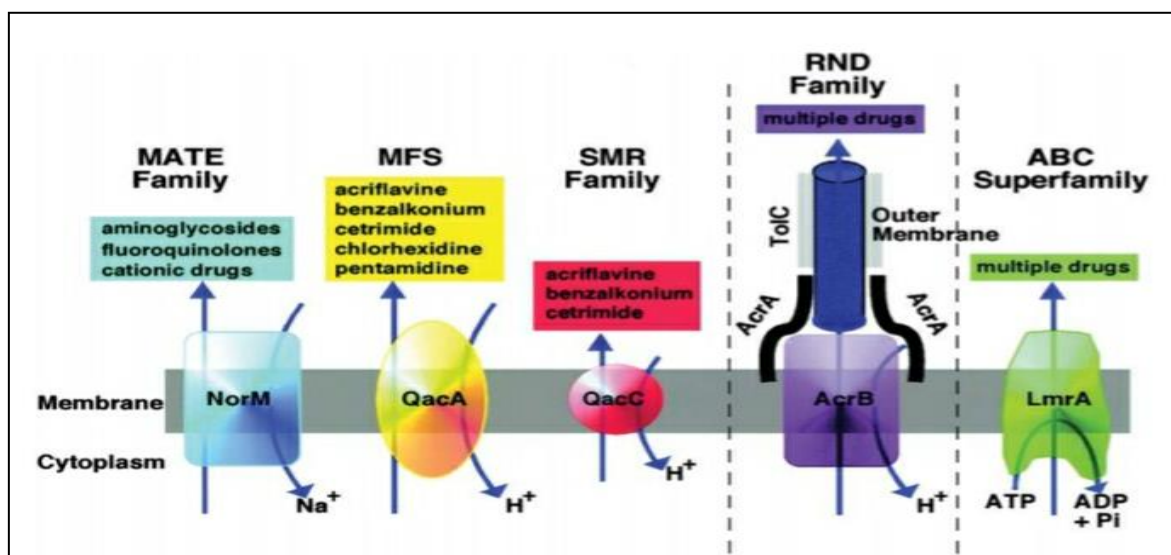
### 6.2 Modification ou inactivation enzymatique d'antibiotiques

Certaines bactéries synthétisent des enzymes qui inhibent l'action des antibiotiques en les dégradant ou en les modifiant. Dans une modification enzymatique, des groupes acétyle, adényle ou phosphate d'enzymes bactériennes (l'acétyltransférase, la nucléotidyltransférase et la phosphotransférase) sont ajoutés à des sites spécifiques d'antibiotiques. Afin de les modifier chimiquement et les inactiver, les rendant incapable de se lier au site cible. En outre, des enzymes peuvent souvent être excrétées par les bactéries, inactivant les antibiotiques avant qu'ils n'atteignent leur cible dans la bactérie (Abushaheen *et al.*, 2020 ; Bouyahya *et al.*, 2017 ; Yalaw, 2020).

### 6.3 Efflux actif des antibiotiques

Un mécanisme couramment utilisé par les bactéries pour réduire les effets des antibiotiques, est d'obtenir ou d'augmenter l'expression des pompes d'efflux de médicaments.

Comme leur nom l'indique, ces protéines membranaires intégrales exportent et transportent activement les agents antimicrobiens du cytoplasme vers le milieu extracellulaire et maintiennent leur concentration faible au sein de la bactérie (**Giedraitiene et al., 2011 ; Richardson, 2017 ; Varela et al., 2021**). Les transporteurs d'efflux des antimicrobiens sont actuellement classés en cinq familles (**Figure 14**).



**Figure 14** : Les cinq classes des transporteurs d'efflux de médicaments (**Walsh, 2016**).

Certaines pompes à efflux extrudent sélectivement des antibiotiques spécifiques, tandis que d'autres, appelées pompes à résistance multidrogue (MDR), expulsent une variété de composés structurellement divers avec différents modes d'action antibactériens (**Lomovskaya et Watkins, 2001**).

#### 6.4 Modification de la molécule cible

Les modifications du site cible résultent souvent d'une mutation spontanée d'un gène bactérien sur le chromosome. Étant donné, que la liaison qui se forme entre l'antibiotique et sa cible est généralement assez spécifique, une altération mineure de la molécule cible peut avoir un effet important sur cette liaison. Par exemple, la plupart des antibiotiques ciblant les ribosomes interagissent exclusivement avec l'ARNr ; ainsi, la mutation des nucléotides d'ARNr, peut directement influencer le site de liaison au médicament, conduisant à un niveau important de résistance (**Kapoor et al., 2017 ; Wilson, 2014**).



## 7. Mode d'action des antibiotiques et mécanismes de résistance chez *S. aureus*

Les souches de l'espèce bactérienne *Staphylococcus aureus* se distinguent, par leur grande adaptabilité, en particulier le développement de résistances à différentes classes d'antibiotiques, chacune de ces classes et les mécanismes de résistance à celle-ci sont décrits ci-dessous.

### 7.1 Résistance aux $\beta$ -lactamines

Les  $\beta$ -lactamines sont l'une des classes de médicaments bactéricides les plus utilisées au monde, les membres de cette classe ont une propriété commune, qui est le noyau  $\beta$ -lactame et comprend : pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes, monobactames, inhibiteurs de bêta-lactamase (l'acide clavulanique et le sulbactam ou tazobactam). Ces derniers arrêtent la croissance des bactéries, en bloquant la synthèse de la paroi cellulaire, de sorte qu'ils inhibent les enzymes responsables de sa biosynthèse contenues dans la membrane cellulaire, dont les plus courantes sont les protéines de liaison à la pénicilline (PBP) (Pandey et Cascella, 2019).

*S. aureus* résiste à cette classe d'antibiotiques par deux mécanismes : l'une est l'expression des enzymes  $\beta$ -lactamases et l'autre est la synthèse d'un PBP supplémentaire (Figure 15) (Fuda *et al.*, 2005).

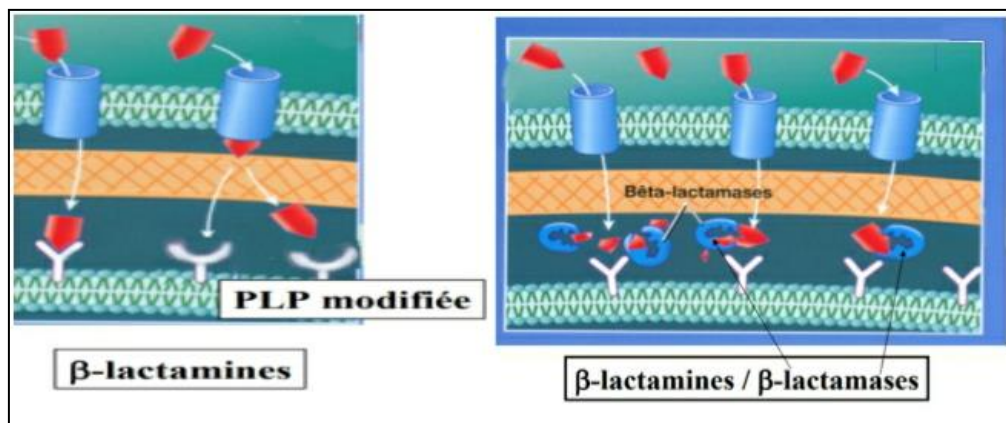
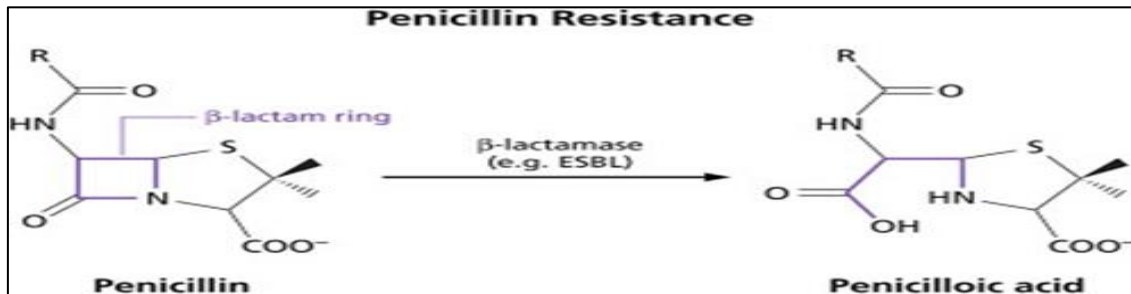


Figure 15 : Mécanismes de résistance de *S. aureus* aux  $\beta$ -lactamines (Archambaud, 2009).

- **Résistance à la pénicilline**

La résistance de *S. aureus* à la pénicilline est médiée par blaZ, un gène qui code pour une enzyme principalement extracellulaire, la  $\beta$ -lactamase, sécrétée par 70 à 90 % des souches de cette espèce bactérienne, lorsqu'elles sont exposées aux bêta-lactamines. Cette enzyme hydrolyse leur cycle  $\beta$ -lactame, les rendant inactives (Figure 16). La pénicillinase entraîne

une résistance à la pénicilline G et aux pénicillines A (ampicilline, amoxicilline, etc.), aux carboxy-pénicillines (ticarcilline) et aux uréido-pénicillines (pipéracilline) (Lowy, 2003 ; Leclercq, 2002 ; Quincampoix et Mainardi, 2001).

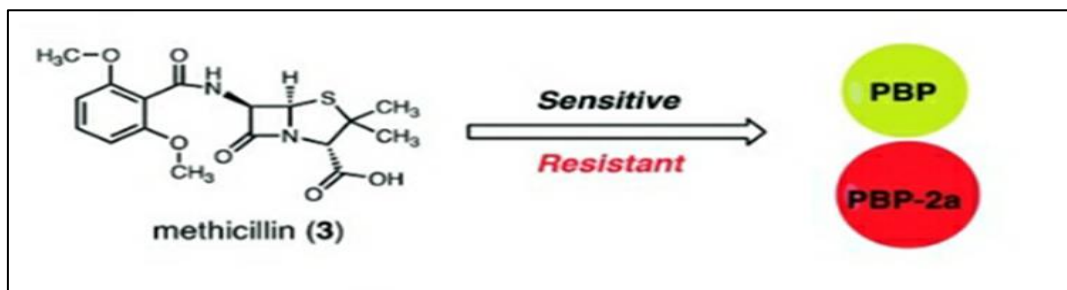


**Figure 16** : Mécanisme de résistance de *S. aureus* à la pénicilline (Harris, 2015).

Le blaZ peut être porté, soit par un transposon, soit être chromosomique. La voie de signalisation responsable de la synthèse de la  $\beta$ -lactamase nécessite un clivage séquentiel des protéines régulatrices adjacents BlaR1 et BlaI. L'activité des  $\beta$ -lactamines est restaurée en présence d'un inhibiteur de  $\beta$ -lactamases de type acide clavulanique, tazobactam ou sulbactam (Lowy, 2003 ; Quincampoix et Mainardi, 2001).

- **Résistance à la méthicilline**

La méthicilline est un antibiotique semi-synthétique, doté d'une activité bactéricide et d'une résistance aux  $\beta$ -lactamase. La principale différence entre les souches de *Staphylococcus aureus*, méthicillino-sensibles (SASM) et méthicillino-résistantes (SARM) est la présence d'une nouvelle PBP appelée PBP2A, qui a une réactivité extrêmement faible avec les antibiotiques  $\beta$ -lactamines, autre que les quatre PBP natives ancrées sur la membrane cytoplasmique (Figure 17) (Angandza, 2012; NCBI, 2021).



**Figure 17** : Mécanisme de résistance de *S. aureus* à la méthicilline (Craft *et al.*, 2019).

Il s'agit d'une transpeptidase monofonctionnelle, d'un poids moléculaire d'environ 76 kDa, qui peut catalyser à elle seule l'assemblage du peptidoglycane lorsque les autres PLP sont saturées par les  $\beta$ -lactamines et elle est résistante à l'inhibition par pratiquement tous les membres de cette classe d'antibiotiques (**Dumitrescu, 2010 ; Kim et al., 2012**).

PLP2a est codée par le gène *mecA*, un fragment d'ADN de 2,1 kb. Ce gène est contenu dans un composant génétique mobile : la cassette staphylococcique (SCCmec, Staphylococcal Cassette Chromosome *mec*), cette cassette a une taille d'environ 20 à 60 kb et se propage parmi les espèces de staphylocoques, par transfert de gène horizontal et s'intègre à un site appelé AttB ou ISS (site d'intégration de séquence), à la troisième extrémité du gène *orfX*, qui code pour une fonction inconnue (**Dumitrescu, 2010 ; Peacock et Paterson, 2015**).

- **Autres mécanismes de résistance à la méthicilline**

Une faible résistance à la méthicilline existe chez deux souches de staphylocoques dorés dépourvues du gène *mecA*, appelées BORSA (Bordeline *Staphylococcus aureus*) et MODSA (Modified *Staphylococcus aureus*). Le mécanisme de résistance des souches BORSA est la surproduction de pénicillinase staphylococcique. Alors que les souches MODSA résistent par modification des PLP endogènes (PLP1, 2 ou 4), sans produire de pénicillinase (**Alioua, 2015**).

## 7.2 Résistance aux glycopeptides

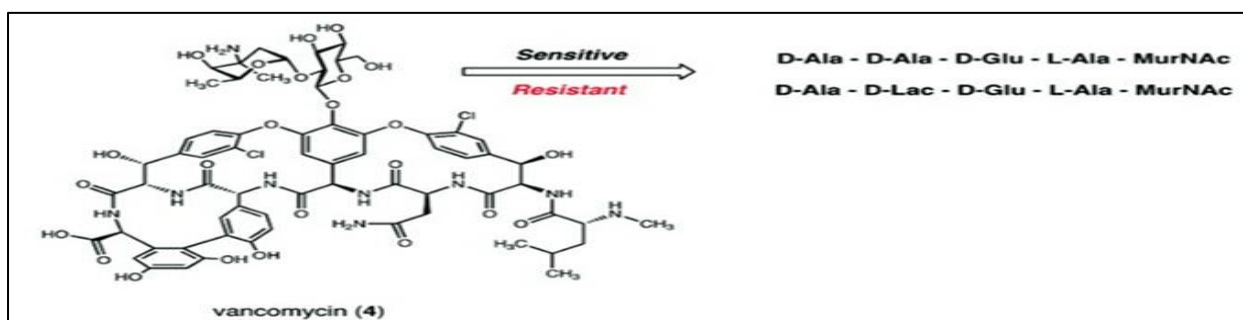
La vancomycine est un antibiotique glycopeptidique, qui a pour cible principale les sous-unités D-ala-D-ala de la paroi cellulaire à Gram positif, qui provoque la mort cellulaire en inhibant la réticulation de la paroi cellulaire, il a été le traitement recommandé pour les infections graves à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) (**Walsh et Howe, 2002**)

Cependant, l'incidence accrue de ces infections, a conduit à une utilisation accrue de la vancomycine et a entraîné l'émergence de diverses formes de SARM résistance aux glycopeptides, notamment une résistance de haut niveau (VRSA), qui fait référence à une concentration minimale inhibitrice (CMI) de *Staphylococcus aureus* cliniquement isolé par rapport à la vancomycine < 32 mg/L, une résistance intermédiaire homogène (VISA), qui signifie que la CMI de *Staphylococcus aureus* par rapport à la vancomycine est de 8 à 16 mg/L et une résistance hétérogène (hVISA), 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) (Courvalin et Leclercq, 2011 ;Guo *et al.*, 2020 ).

Les souches de *S. aureus* résistantes, à la vancomycine tirent leur résistance de la modification structurelle de la cible. La modification du dipeptide terminal des chaînes de peptidoglycane de la paroi cellulaire de la d-alanyl-d-alanine (d-Ala-d-Ala) en d-alanyl-d-lactate (d-Ala-d-Lac), réduit l'affinité du dipeptide pour la vancomycine, empêchant ainsi la perturbation de la réticulation du peptidoglycane (Figure 18) (Craft *et al.*, 2019).



**Figure 18 :** Mécanisme de résistance de *S. aureus* à la vancomycine (Craft *et al.*, 2019).

Cette modification ciblée résulte de la coopération de plusieurs gènes régulateurs portés sur un opéron appelé l'opéron vanA codé sur le transposon Tn1546, qui fait à l'origine partie du plasmide des entérocoques résistants à la vancomycine (VRE). Ces gènes codent pour toutes les enzymes nécessaires à la reprogrammation du peptidoglycane. Contrairement aux isolats de VRSA, les souches de VISA ou hVISA ne portent pas de gènes de résistance à la vancomycine, tels que vanA, vanB ou vanC (Kang et Park, 2015 ; McGuinness *et al.*, 2017).

### 7.3 Résistance aux MLS (B)

Les antibiotiques du groupe macrolides-lincosamides-streptogramines (B) sont recommandés comme premiers choix dans le traitement des infections à staphylocoques. Ils ont une structure différente, mais un mode d'action similaire. Ces antibiotiques inhibent la synthèse des protéines bactériennes en se liant à l'ARNr 23s dans les sous-unités ribosomiques 50S (Sakar *et al.*, 2012).

La résistance croisée aux macrolides, aux lincosamides et aux streptogramines B chez *Staphylococcus aureus*, est médiée par les gènes de l'érythromycine ribosome méthylase (erm) qui codent pour des protéines, qui méthylent les résidus d'adénine A2058/2059 dans la

région peptidyl transférase du domaine V de l'ARNr 23S. Une telle résistance peut être, soit constitutive (exprimée en permanence, cMLS<sub>B</sub>), soit inducible (induite en présence de cet antibiotique, iMLS<sub>B</sub>) (**Otsuka et al., 2007 ; Yao et al., 2019**).

D'autres mécanismes de résistance ont également été décrits chez *S. aureus*, une mutation du site cible, telles les mutations dans les protéines ribosomiques L22 (codées par rplV) et L4 (codées par rplD), une inactivation enzymatique de l'antibiotique due à l'activité des gènes linA, vat, vatB, et un efflux actif du médicament dû à l'activité des gènes msrA, msrB, vga, vgb (**Sakar et al., 2012 ; Vestergaard et al., 2019**).

#### 7.4 Résistance aux quinolones

Les quinolones présentent une puissante activité antibactérienne en ciblant l'ADN gyrase (gyrase) et la topoisomérase IV (topo IV), deux enzymes essentielles à la croissance et à la survie des bactéries (**Roychoudhury et al., 2001**).

Quatre gènes liés à la résistance aux fluoroquinolones chez *S. aureus*, ont été signalés jusqu'à présent : norA, gyrA, gyrB et grlA. Cette résistance résulte de l'acquisition progressive des mutations chromosomique, qui entraînent des substitutions d'acides aminés dans les régions critiques du complexe enzyme DNA (région déterminant la résistance aux quinolones [QRDR]) de GyrA (GrlA dans *S. aureus*), réduisant ainsi l'affinité des quinolones pour ses deux cibles (**Fournier et Hooper, 1998 ; Hooper et Jacoby, 2015**)

Le deuxième mécanisme est formé par des altérations des gènes contrôlant l'accumulation de médicaments dans ses cibles, augmentant encore la résistance, par la surexpression de la pompe d'efflux, NorA. Cette pompe fait partie de la superfamille des transporteurs (MFS). NorA confère une résistance aux quinolones hydrophiles, telles que la norfloxacine et la ciprofloxacine (**Lowy, 2003 ; Hooper et Jacoby, 2015**).

#### 7.5 Résistance aux oxazolidinones (linézolide)

Le linézolide appartient à une nouvelle classe d'antibiotiques, les oxazolidinones, introduits dans la pratique médicale en 2000. Cet antibiotique exerce son action antibactérienne, en se liant à la sous-unité 23S du ribosome bactérien au niveau du domaine V, inhibant ainsi la synthèse des protéines (**Monaco et al., 2016**).

Deux mécanismes différents sont connus pour conférer une résistance au linézolide chez *S. aureus*. Le premier est dû à des mutations survenant dans la boucle centrale de la région du

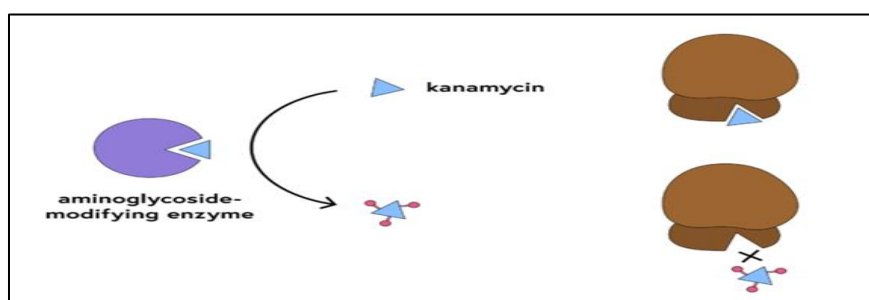
domaine d'ARNr 23S, qui est le site de liaison du linézolide, la plus fréquente étant la mutation G2576T, ou dans les protéines ribosomiques L3 et/ou L4 du centre de translocation peptidique du ribosome (**Monaco *et al.*, 2016**).

Le second mécanisme est dû à l'acquisition d'un gène connu sous le nom de *cfr* (résistance au chloramphénicol et au florfénicol). Le produit de ce gène est une méthyltransférase, qui modifie l'adénosine en position 2503 dans l'ARNr 23S, qui est situé dans le site de liaison au médicament. Cette méthylation affecte la liaison et la sensibilité au linézolide et autres classes d'antimicrobiens (phénicol, lincosamides, pleuromutilines et streptogramine A), conduisant à un phénotype multirésistant (**Bonilla *et al.*, 2010 ; Monaco *et al.*, 2016**).

## 7.6 Résistance aux aminosides

Les aminosides sont l'une des classes d'antibiotique, qui jouent un rôle important dans le traitement des infections à staphylocoques, ils tuent les bactéries par inhibition de la synthèse protéique. Les molécules d'aminoglycosides (Ag) se lient à la sous-unité ribosomique 30S bactérienne, rendant les ribosomes indisponibles pour la traduction, ce qui entraîne la mort cellulaire (**Tolmasky, 1999**).

Le principal mécanisme de résistance aux aminosides chez *S. aureus*, est l'inactivation des antibiotiques par des enzymes de modification des aminosides (AME) (**Figure 19**), codées par des gènes acquis via des transposons ou des plasmides (**Denis *et al.*, 2016**).



**Figure 19** : Mécanisme de résistance à la kanamycine (aminoside) (**FL, 2021**).

Trois phénotypes de résistance majeurs peuvent être retrouvés : résistance à l'amikacine et kanamycine (phénotype « K » lié à une aminoside 3'-phosphotransférase), résistance à l'amikacine, la kanamycine et la tobramycine (phénotype « KT » lié à une aminoside adényltransférase). Résistance à l'amikacine, la kanamycine, la tobramycine et la

gentamycine (phénotype « KTG », lié à une enzyme bifonctionnelle aminoside 6'-acétyltransférase et aminoside 2''-phosphotransférase) (Denis *et al.*, 2016).

### 7.7 Résistance aux Fusidanines

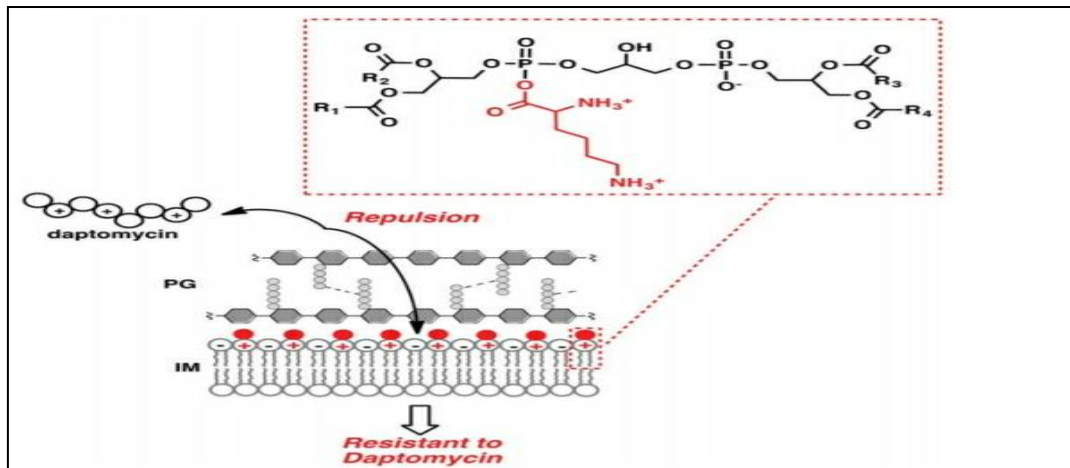
L'acide fusidique est le représentant de la famille des fusidanines, il forme un complexe stable avec le facteur d'élongation EF-G, qui est une GTPase. Ce complexe empêche la synthèse protéique, puisque l'élongation de la chaîne peptidique est bloquée. Cet antibiotique a une activité bactéricide rapide envers *S. aureus* (Alioua, 2015).

Les principaux déterminants de la résistance de *S. aureus* à cet antibiotique comprennent les mutations du gène *fusA*, qui code pour le facteur d'élongation G (EFG) et la résistance à médiation plasmidique (c'est-à-dire l'acquisition du gène de résistance *fusB*) (Howden et Grayson, 2006).

### 7.8 Résistance aux Lipopeptides (daptomycine)

La daptomycine est un lipopeptide cyclique actif contre les Gram-positifs multirésistants, y compris *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM) et *S. aureus* avec une sensibilité réduite à la vancomycine. Cet antibiotique se lie à la membrane cytoplasmique bactérienne, entraînant une dépolarisation due à la perte d'ions potassium du cytoplasme (Gómez Casanova *et al.*, 2017).

Les mécanismes de résistance à la daptomycine (DAPR) chez *S. aureus*, reposent sur des mutations ponctuelles dans des gènes impliqués dans la biosynthèse des phospholipides, en particulier les gènes (*mprF*, *rpoB* et *rpoC*, *cls2*). Il est supposé que ces mutations entraînent des changements dans la composition de la membrane phospholipidique, qui peuvent affecter la charge membranaire, provoquant une électro-répulsion de la daptomycine complexée par le calcium, ou peuvent affecter directement la liaison de la daptomycine (Figure 20) (Cameron, 2015).



**Figure 20 :** Mécanisme de résistance à la daptomycine (Walsh, 2016).

### 7.9 Résistance aux phénicolés (chloramphénicol)

Le chloramphénicol est un antibiotique bactériostatique à large spectre, qui arrive en tête de liste des phénicolés. Il inhibe l'étape de transpeptidation lors de la synthèse des protéines bactériennes, en se liant de manière irréversible à un site récepteur sur la sous-unité 50S du ribosome bactérien (Udo *et al.*, 2016).

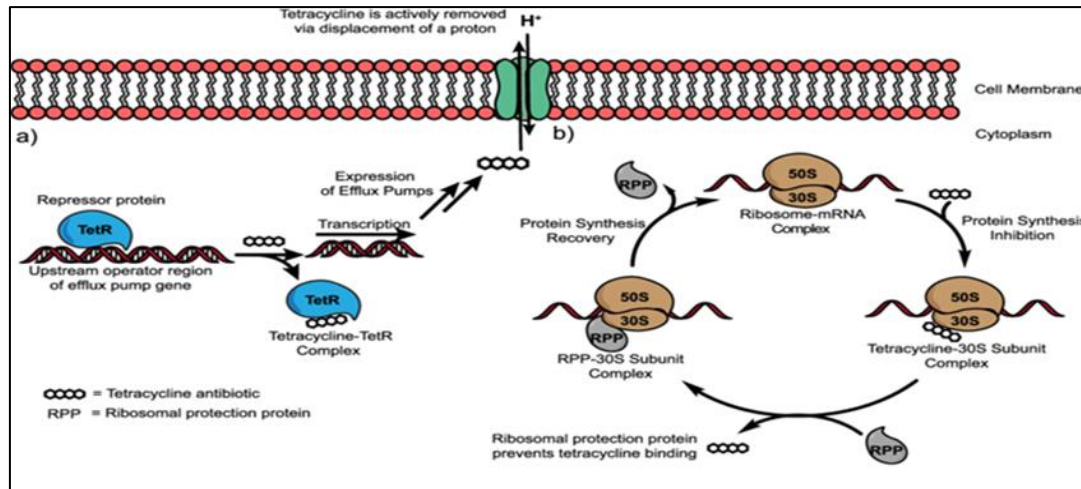
La résistance au chloramphénicol (Cmr) est principalement due à la présence de chloramphénicol acétyltransférases (CAT), qui inactivent cet antibiotique. Il existe deux types différents d'enzymes CAT, qui ne sont pas liés génétiquement. La Cmr peut également être due à l'efflux de chloramphénicol via l'exportateur de chloramphénicol/florfénicol (fexA) (Roberts et Schwarz, 2017 ; Udo *et al.*, 2016).

### 7.10 Résistance aux tétracyclines

Les tétracyclines sont des antibiotiques bactériostatiques à large spectre, elles sont utilisées dans le traitement et la prévention des infections bactériennes. Ces antibiotiques, inhibent la croissance des bactéries, en pénétrant dans la cellule bactérienne, en se liant aux ribosomes bactériens et en arrêtant la synthèse protéique (Speer *et al.*, 1992).

La résistance à la tétracycline chez *S. aureus* est généralement médiée, soit par un efflux actif par les protéines Tet (K) et Tet (L), qui exportent ces antibiotiques hors de la cellule. Ces protéines sont codées par les gènes plasmidiques tet (K) et tet (L), respectivement, soit par des protéines de protection ribosomale (RPP), qui confèrent une résistance à ces derniers, en se liant au ribosome et en chassant le médicament de son site de liaison, ces protéines sont

codées par des déterminants chromosomiques ou transposonaux (tetnM ou tetO) (Figure 21) (Feßler *et al.*, 2018 ; Hobson *et al.*, 2021).



**Figure 21** : Mécanismes courants de résistance à la tétracycline (Hobson *et al.*, 2021).

(a) Les tétracyclines se lient à la protéine répresseur Tet (R), ce qui entraîne sa dissociation de l'ARNm et facilite l'expression des pompes d'efflux spécifiques à la tétracycline. (b) Les protéines de protection ribosomale (RPP) peuvent empêcher la liaison des tétracyclines au ribosome, permettant ainsi à la traduction de se poursuivre.

## 8. Les facteurs accélérant l'apparition et la propagation de la résistance aux antibiotiques

Pour répondre au mieux à la problématique de l'antibiorésistance, il est nécessaire de comprendre non seulement les bases scientifiques, sur lesquelles les bactéries deviennent résistantes, mais aussi les pratiques sociales et administratives qui contribuent à l'apparition et l'émergence de cette résistance. Le (Tableau 07) ci-dessous reprend les plus importants d'entre eux (IMFEI, 2003).

**Tableau 07** : Facteurs contribuant à la résistance aux antibiotiques (Carle, 2009 ; Huttner *et al.*, 2013 ; Bebell et Muiru, 2014 ; Amrouche, 2011).

Facteurs :	Exemples :
Emergence de la résistance	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Une utilisation excessive et un mésusage des antibiotiques</li> <li>▪ Gravité accrue de l'état des malades hospitalisés.</li> <li>▪ Durée trop courte ou dose sous-thérapeutique.</li> <li>▪ Diagnostic non confirmé d'infection bactérienne.</li> <li>▪ L'autorisation de vente libre d'antibiotiques dans de nombreux pays et marketing en ligne permettant un accès illimité à des produits de qualité inférieure.</li> </ul>
Propagation des souches résistantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mesures d'hygiène inadéquates dans les hôpitaux.</li> <li>▪ Non-respect des directives de lutte contre les infections.</li> <li>▪ Réduction du personnel infirmier et de soutien.</li> <li>▪ Déplacements accrus des patients (transferts de patients colonisés ou infectés entre hôpitaux et milieu communautaires) et voyages internationaux.</li> </ul>
Utilisation d'antibiotiques dans le secteur agro-alimentaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ L'utilisation des antibiotiques dans l'élevage intensif à des fins préventives et afin de stimuler la croissance (besoins non thérapeutiques).</li> <li>▪ Agriculture et aquaculture.</li> </ul>
Utilisation d'antiseptiques et de désinfectants	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Agents antibactériens dans les produits d'entretien ménager, le dentifrice, les pastilles contre le mal de gorge, les savons, etc.</li> </ul>

# **Chapitre 04**

## **Méta-analyse**



## 1. Méta-analyse sur la prévalence de *Staphylococcus aureus* résistant aux antibiotiques dans la viande rouge dans différents pays du monde

De nombreuses études à travers le monde ont montré, que la viandes rouge de différents types (Bœuf, porc, agneau, chameau, etc.), peut héberger des staphylocoques dorés et ont inclus la fréquence de ces bactéries dans celles-ci et leurs propriétés de résistance à différentes classes d'antibiotiques, pendant différentes périodes d'achat et dans des points de vente dans différents continents du monde (Afrique, Asie, Europe, Amérique). La méta-analyse suivante couvre certains d'entre eux :

### 1.1 Étude américaine

Plusieurs études aux États-Unis ont signalé des niveaux accrus de *Staphylococcus aureus* dans la viande rouge (bœuf, porc, etc.), vendue dans les magasins de détail, y compris une étude en Washington, sur 498 échantillons de viande rouge (300 de porc et 198 de bœuf) et une autre étude réalisée, sur 145 échantillons de viande rouge (bœuf et porc), collectés dans la région de Tulsa en Oklahoma, dont les taux de prévalence de cette espèce bactérienne sont de 18,04 % et 45,5 %, respectivement (**Abdalrahmane et al., 2015 ;Kelman et al., 2011**).

Les 191 isolats de *Staphylococcus aureus* collectés dans l'étude d'**Abdalrahmane et al., (2015)**, ont montré une résistance élevée aux 16 antibiotiques testés. Parmi eux, (100 %) voyaient résistants à l'ampicilline, (78,53 %) à la pénicilline et (74,34 %) à la tétracycline, (63,87 %) à la doxycycline, (55,49 %) à l'azithromycine, (49,21%) à l'érythromycine, (47,12 %) à la gentamycine, (44,5 %) à la kanamycine , (32,46 %) à la ciprofloxacine et l'oxacilline , (28 ,79 %) à la céfoxitine et la vancomycine, (21.46%) au chloramphénicol et (17.8%) à la clindamycine, (16,23 %) à la rifampicine,(12,56%) à la sulfaméthoxazole/triméthoprim, respectivement et aucun d'entre eux n'a enregistré une résistance à la méthicilline (SARM).

Ces résultats étaient pareils à ceux trouvés par **Pu et al., (2010)** , où le profil de la résistance aux antibiotiques des 152 isolats de *S. aureus* récupérés de viande rouge, vendue au détail (porc et bœuf) en Louisiane, a également montré une résistance significative à la pénicilline (71 %), à l'ampicilline (68 %) et à la tétracycline (67 %), à l'érythromycine (30 %) et à la clindamycine (18 %), à l'oxacilline avec 2% de NaCl (14 %) et au chloramphénicol (2 %). En outre, tous les isolats de cette étude rencontraient sensibles à la daptomycine, au linézolide, à la nitrofurantoïne, à la rifampicine, à la tigécycline, au triméthoprim et sulfaméthoxazole et à la vancomycine et résistants à d'autres antibiotiques, que ceux utilisés

dans la première étude dont ciprofloxacine et lévofloxacine (13 %), gentamicine et dapfopristine (3 %) et moxifloxacine (1 %).

Dans une tierce étude, les profils d'antibiorésistance des 90 isolats de *S. aureus* collectés par **Kelman et al., (2011)** à partir de viandes rouges (porc, bœuf), ont montré une résistance moindre que les isolats des deux études précédentes : à la fois à ampicilline (8,88 %), à la pénicilline (10 %) et à la tétracycline (33,33 %).

En revanche, une récente recherche d'une équipe Mexicaine à Tamaulipas, a détecté une prévalence de *S. aureus* de (47/106, 44,3%) sur 106 échantillons (54 de bœuf et 52 de porc) provenant de 11 villes différentes. Un total de 87 souches de *S. aureus* a été identifié, ceux-ci présentaient 54 profils de résistance à différents antimicrobiens, avec une prévalence élevée de MDRSA (85 %). Ces dernières ont montré des pourcentages plus élevés de résistance à la dicloxacilline et à la pénicilline, les deux avec (75/87, 86,2 %), suivies de l'ampicilline avec 85,0 % et de l'oxacilline avec 80,4 %. Cependant, les souches étaient sensibles à la gentamicine (90,8 %) et à la lévofloxacine (81,6 %). Les souches analysées étaient résistantes aux 14 antibiotiques testés et la prévalence des souches de SARM est avérée très faible (3%) (**Martínez-Vázquez et al., 2021**).

## 1.2 Étude européenne

En Italie, dans la région de Florence, une enquête microbiologique d'un an sur 176 échantillons de viande crue, a confirmé l'existence de *Staphylococcus aureus* dans 30 (22,38 %) des 134 échantillons de viande rouge testés dont : (20/68 ; 29,41 %) viande de bœuf et (10/66 ; 15,15 %) viande porcine. Les résultats de cette étude sont cohérents avec une autre, dans laquelle des échantillons de 280 viandes rouges crues, dont de l'agneau (40 pièces), de la chèvre (40 pièces), du porc (120 pièces) et du bœuf (80), ont été collectés dans des magasins du nord-ouest de la Grèce sur une période de trois ans, de sorte que le taux de propagation de la bactérie en question y a été estimé (57/280 ; 20,35 %) (**Gousia et al., 2011 ; Pesavento et al., 2007**).

Les tests de sensibilité aux antimicrobiens des isolats de staphylocoques dorés collectés par **Gousia et al., (2011)**, ont montré une résistance élevée à la pénicilline (48/57, 84,2 %), suivie de l'ampicilline (37/57, 64,9 %) et de la clindamycine (15/57, 26,3 %), tétracycline (12/57 ; 21,1 %) et érythromycine (8/57 ; 14 %), qui étaient supérieures à celles recueillies par **Pesavento et al.,(2007)** vis-à-vis les mêmes antibiotiques précédemment testés

: ampicilline (36,66 %), tétracycline (13,33 %) , la pénicilline (6,66 %), à l'exception de leur résistance à la clindamycine (26,66 %) et à l'érythromycine (13,33 %), qui était en accord avec les résultats de l'étude précédente. Néanmoins, les isolats des deux études ont montré une sensibilité à deux antibiotiques qui sont : la méthicilline et la vancomycine (**Gousia et al., 2011 ; Pesavento et al., 2007**).

### 1.3 Étude africaine

Les résultats de certaines études menées dans différents pays africains, ont montré que les taux de présence de *Staphylococcus aureus* dans la viande rouge varient. Dans une étude égyptienne, **Osman et al., (2015)**, ont trouvé des bactéries du genre *Staphylococcus*, dans 50 échantillons de viande rouge (bœuf), dont 27 locaux et 23 importés. Parmi les 11 espèces identifiées de ce genre, *Staphylococcus aureus* était l'une des plus communes avec une portion de (12/50 ; 23,1 %).

Une autre étude menée sur 1 000 échantillons de viande rouge dans le Cap oriental (Afrique du Sud), a montré que seulement 126 (30,7 %) étaient contaminés par *Staphylococcus aureus*, dont : (102/500, 20,4 %) de bœuf, (10/300 ; 3,3 %) d'agneau et (14/200 ; 7%) porc. Alors que dans une étude récente, une équipe de recherche nigériane a également détecté une faible présence de cette espèce bactérienne dans 17 échantillons (2,83 %) de 600 carcasses de porc testées (**Okorie-Kanu et al., 2020 ; Pekana et Green, 2018**).

D'autre part, les tests de sensibilité aux antibiotiques effectués par **Osman et al., (2015)**, ont montré que tous les isolats de *S. aureus* étaient résistants à au moins un antibiotique. Avec une résistance variable aux  $\beta$ -lactamines, dont les pénicillines jusqu'à 94 %, suivies de la clindamycine à 90 % et du sulfaméthoxazole/triméthoprime (82 %). Ils ont montré également une résistance moyenne de 51% à la vancomycine. Enfin, la résistance la plus faible enregistrée était de 22 % à l'ampicilline/sulbactam.

Bien que l'étude menée par **Pekana et Green, (2018)** en Afrique du Sud, a révélé que les isolats de staphylocoques étaient résistants à la fois à la clindamycine (53,96 %) et au sulfaméthoxazole/triméthoprime (22,22 %), les taux de résistance enregistrés dans cette dernière étaient inférieurs à ceux de l'étude précédente. De plus, ils ont considéré comme résistants à la pénicilline G (69,04%), à l'oxacilline (65,07%), à la céftaroline (23,01%), à l'amikacine (19,04%), à la minocycline et la gentamycine (11,9%), au linézolide (8,7%),

ciprofloxacine (5,55 %), chloramphénicol (3,17 %). Les caractéristiques de la MDR vont de 2 à 9 antibiotiques et ont été observées dans 16 (12,69 %) de ces isolats.

Les isolats de l'étude nigériane, *S. aureus* étaient multirésistants (41,2 %) et présentaient 7 formes différentes, avec la prédominance de la pénicilline, de l'érythromycine et du sulfaméthoxazole-triméthoprim. La résistance de ces isolats à la lévofloxacine et à la ciprofloxacine a été démontrée avec un taux de 11,3 %, aucun d'entre eux n'était résistant à la céftaroline, la moxifloxacine, le linézolide, la daptomycine, la vancomycine et la tigécycline. Enfin, on peut ajouter que, parmi les études précédentes, seuls les isolats nigériens étaient résistants à la méticilline (SARM) avec un très faible pourcentage (0,5%) (**Okorie-Kanu et al., 2020**).

#### 1.4 Étude asiatique

D'après les résultats des études asiatiques choisies, l'incidence la plus élevée de *S. aureus* dans la viande rouge a été trouvée en Turquie et a été estimée à 60% dans l'étude de **Gundogan et al., (2005)**, qui ont collecté 90 échantillons de viande rouge crue de veau/agneau dans différents supermarchés en Ankara, dans une période qui s'étend de mai 2003 à janvier 2004.

En Corée du Sud, une étude menée par **Cho et al., (2011)**, en février et octobre 2011 a révélé la présence de *S. aureus* dans 114 échantillons de viande rouge (52 bœufs, 62 porcs), où leur prévalence estimée à 21,05 %. Enfin, la fréquence la plus faible de cette bactérie (9,89%) a été enregistrée lors de l'analyse de 485 échantillons de viande rouge crue collectés aléatoirement de mai à octobre 2018, dans 65 centres commerciaux différents de la province d'Ispahan, en Iran (**Torki-Baghbaderani et al., 2020**).

D'autre part, les tests de sensibilité aux antibiotiques des isolats de *S. aureus* des viandes rouges des trois études susmentionnées ont montré une forte résistance à la pénicilline avec des taux compris entre 59,25 % et 79,16 %. Nous avons également observé une résistance élevée à la tétracycline (79,16 %) en Iran, par rapport à celle enregistrée par des isolats provenant d'échantillons sud-coréens, qui présentaient une faible résistance estimée à 4,16 %. Alors que la résistance de ces derniers à l'érythromycine était de (33,33 %), ce qui est remarquablement important par rapport à celle enregistrée par les isolats turcs, qui était très faible à 3,70 % (**Cho et al., 2011 ; Gundogan et al., 2005 ; Torki-Baghbaderani et al., 2020**).

De plus, le profil de l'antibiorésistance des isolats de *S. aureus* dans l'étude iranienne a montré une résistance élevée à la gentamicine (60,41 %), suivie de la doxycycline (41,66 %) et une résistance assez faible à l'azithromycine (25 %), à lévofloxacine et la rifampicine (22,91 %) et au chloramphénicol (8,33 %) (**Torki Baghbaderani et al., 2020**). Alors que les isolats de *S. aureus* de l'étude coréenne étaient sensibles à la vancomycine et résistants à 16,66 % à la clindamycine et à 4,16 % à l'amikacine, au triméthoprim/sulfaméthoxazole et à l'oxacilline (**Cho et al., 2014**). Quant à la résistance de *S. aureus* à la méthicilline, elle n'a été apparue que dans les isolats de l'étude turque avec un taux élevé de (66,66%) (**Gundogan et al., 2005**).

## 2. Discussion générale

L'intoxication alimentaire staphylococcique (SFD) est l'une des maladies d'origine alimentaire (FBD) les plus courantes et constitue une préoccupation majeure dans les programmes de santé publique. La viande est l'un des aliments courants dans ce type d'empoisonnement et elle est généralement contaminée par des souches de *S. aureus* résistantes aux antibiotiques. Les MDRSA peuvent entrer dans la chaîne alimentaire par les animaux destinés à l'alimentation (bovins, ovins, porcs, caprins...etc.) et les manipulateurs d'aliments et se transmettent aux humains lorsqu'ils consomment de la viande crue ou insuffisamment cuite, ou lors de sa manipulation dans des conditions non hygiéniques (**Kadarya et al., 2014 ; Onuoha et al., 2020 ; Xu et al., 2016**).

En analysant les résultats de certaines études menées dans différents pays du monde sur des échantillons de différents types de viande rouge, nous avons constaté que beaucoup d'entre eux contiennent des *S. aureus* résistants à de nombreux antimicrobiens.

Nous avons remarqué un écart dans les taux de prévalence de *S. aureus*, la Turquie enregistrant le taux d'incidence le plus élevé (60%), suivie par les pays américains, en particulier ceux enregistrés aux États-Unis dans la région de Tulsa en Oklahoma, qui ont été estimés à (45,5%), suivi des pays européens (Grèce, Italie), puis ceux enregistrés dans les pays africains et asiatiques, qui étaient très proches, avec deux entre eux enregistrant les taux de prévalence les plus faibles de 9,89% en Iran et 2,83% au Nigeria.

Cet écart peut être dû à la différence dans les périodes d'échantillonnage, les méthodes, la taille et les emplacements géographiques à partir desquels ils ont été collectés d'une étude à l'autre (**Jackson et al., 2013**).

Concernant les profils de résistance aux antibiotiques de différents isolats de *Staphylococcus aureus* obtenus dans les études ci-dessus. Il nous a semblé la prédominance de leur résistance aux  $\beta$ -lactamines (pénicilline, ampicilline) par rapport aux autres classes d'antibiotiques, car des taux élevés ont été enregistrés dans tous les pays des quatre continents, comme les isolats américains (Oklahoma) qui ont été considérés à 100% résistants à la l'ampicilline. Néanmoins nous notons que les taux de résistance les plus faibles de ces isolats à cette classe d'antibiotiques étaient enregistrés dans l'étude réalisée en Washington (États-Unis).

En revanche, la résistance de ces isolats à la méthicilline était plus élevée en Asie, en particulier celle enregistrée en Turquie (66,66%) que celle obtenue dans les pays européens, africaines et américains, où certains ont enregistré une sensibilité à cet antibiotique, notamment en Grèce et aux États-Unis (Tulsa en Oklahoma). D'un autre côté, les taux de résistance à la tétracycline pour les isolats discutés dans cette méta-analyse variaient de 4 % à 79%.

De plus, les isolats des pays africains ont surpassé les autres en termes de résistance à la clindamycine (une lincosamide). Cependant, tous les isolats de *Staphylococcus aureus* étaient sensibles à la vancomycine (un glycopeptide), à l'exception des isolats de l'étude égyptienne et américaine (Tulsa, Oklahoma) où une résistance à cet antibiotique a été signalée.

En plus de ce qui précède, nous avons noté que les isolats de *S. aureus* provenant de différentes études dans le monde se sont révélés résistants à d'autres antibiotiques  $\beta$ -lactamines que ceux cités précédemment, y compris l'oxacilline, la céfoxitine et à la classe des tétracyclines (doxycycline, tétracycline), à la classe des fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, chloramphénicol), aux macrolides (érythromycine) et aux aminosides (gentamicine, kanamycine). Cependant, il nous a été difficile de comparer les niveaux enregistrés, en raison de la différence d'antibiotiques testés de ces classes d'une étude à l'autre.

Enfin, nous avons observé des profils de multirésistance (MDRSA) dans de nombreux isolats de *S. aureus* à travers le monde, allant de 2 antibiotiques à 9 antibiotiques. Le taux le plus élevé de MDRSA est ce enregistré dans l'étude mexicaine 85%.

Jusque-là, les scientifiques considéraient l'existence de *Staphylococcus aureus* dans la viande comme reliée le plus souvent à des mauvaises pratiques d'hygiène lors de l'abattage, où les carcasses peuvent être contaminées par contact avec la peau, les cheveux, le sang,

l'estomac, le contenu intestinal, la bile et d'autres sécrétions, les installations et l'équipement, les mains et vêtements des travailleurs, ainsi que lors du transport et de la découpe, du stockage et des sorties des personnes impliquées dans le processus de production, ainsi qu'une mauvaise hygiène dans les magasins de détail, ce qui peut conduire à une viande de qualité inférieure et à un risque potentiel pour la santé publique (**Diyantoro et Wardana, 2019**).

De plus, selon l'Organisation mondiale de la santé (**OMS**), plus de la moitié des antibiotiques disponibles sur le marché mondial sont destinés au bétail, de sorte qu'en plus de leur usage thérapeutique en cas de maladies. Les troupeaux agricoles reçoivent régulièrement de faibles doses d'antibiotiques dans leur nourriture ou leur eau, à des fins de prévention (amélioration de la santé animale globale) et pour augmenter les rendements (favoriser la croissance et la prise de poids). C'est une pratique interdite en Europe depuis 2006 (**Kumar et al., 2020 ; Inserm, 2018**).

Cependant, la surexposition de ces animaux aux antibiotiques et à leurs résidus augmente le taux de mutation des microorganismes et entraîne l'évolution d'antibiorésistance à ces derniers, tuant ou inhibant les bactéries sensibles et permettant la production des souches bactériennes multirésistantes à la plupart des antibiotiques, qui sont utilisés pour nous soigner, comme les fameuses souches MDRSA.

Cette résistance peut être transmise de bactéries à sa descendance, de bactéries à bactéries, ou d'une communauté (type) à une autre. Ces bactéries résistantes peuvent ensuite être transmises d'animal à animal, d'animal à humain ou des produits d'origine animale à l'homme, parmi lesquels la viande rouge est la plus importante. Elles peuvent passer directement de la viande fraîche à leurs manipulateurs, provoquant des infections cutanées difficiles à traiter. Il en va de même si elles sont consommées crues et/ou insuffisamment cuites, ce qui peut exposer les consommateurs au risque de développer une entérocolite à staphylocoques aiguë et un risque d'intoxication staphylococcique (toxines seules) même après la cuisson de cette viande contaminée, qui représente une vraie menace pour la propagation des différents gènes de résistance et de virulence dans la communauté (**TS, 2019 ; Lika et al., 2021 ; Francos et al., 2014 ; Gwida et El-Gohary, 2015 ; Doyle et al., 2012**).

**Conclusion**

**et**

**Perspectives**



*Staphylococcus aureus* d'origine alimentaire, avec les diverses toxines qu'il produit et ses souches multirésistantes aux antibiotiques, est l'un des problèmes les plus critiques au monde.

L'objectif fondamental de ce mémoire est de révéler l'état actuel de la présence de *S. aureus* et le profil multirésistant de ses souches dans la viande rouge commercialisée, en tant qu'un aliment fréquemment associé aux maladies d'origine alimentaire dans le monde.

Notre étude nous a permis d'acquérir de nombreuses informations sur cette espèce bactérienne, ses caractéristiques (morphologiques, culturelles, biochimiques, etc.) et ses facteurs de virulence, ainsi qu'une bonne compréhension du phénomène d'antibiorésistance et les mécanismes par lesquels les souches résistent à divers antibiotiques. Ce travail offre également des informations sur la viande rouge, sa composition et le mode de contamination.

La méta-analyse souligne la présence de *Staphylococcus aureus* dans la viande rouge fraîche et la résistance de ses souches à la plupart des antibiotiques couramment utilisés en thérapeutique et en médecine vétérinaire.

Nous avons confirmé la présence de ces bactéries dans des échantillons de viande à travers le monde (Afrique, Asie, Europe et Amérique) dans des proportions différentes et dépassant les limites légales. Ceci est dû à une mauvaise hygiène lors de la manipulation de cet aliment, manipulateurs (porteurs sains), l'environnement, les équipements, la matière primaire (bovins, ovins, caprins), ce qui indique que les consommateurs sont très susceptibles d'être exposés à une intoxication alimentaire. Par conséquent, de bonnes pratiques d'hygiène dans l'abattage et lors de la manipulation des animaux d'origine alimentaire, l'application de l'analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP) et la formation des manipulateurs et des opérateurs, permettent de réduire le risque de contamination de la viande et l'incidence de ces maladies.

La résistance des souches de *S. aureus* présentes dans la viande rouge fraîche à différentes classes d'antibiotiques, allant des  $\beta$ -lactamines, des aminosides, des macrolides aux fluoroquinolones, confirme l'utilisation fréquente et inadéquate de ces antibiotiques à des fins thérapeutiques ou non thérapeutiques comme stimulants de croissance dans le secteur de l'élevage et suggère la possibilité de transmission de gènes associés à la résistance aux antimicrobiens (RAM), à travers la chaîne d'approvisionnement alimentaire. Par conséquent, les traitements des maladies infectieuses sont menaçants. D'autre part, l'application de

protocoles de traitement standards pour les animaux peut contribuer de manière significative à une meilleure utilisation des antibiotiques et ainsi réduire leur utilisation tout en améliorant la santé animale et humaine.

En perspective, il faudra :

- Réaliser une étude pratique et rechercher la bactérie au niveau des viandes.
- Identifier les entérotoxines staphylococciques dans les aliments.
- Rechercher les gènes codant les entérotoxines staphylococciques.
- Mener une étude sur la détection des gènes de résistances aux antibiotiques chez *S. aureus*.

# **Références Bibliographiques**

## A

**Abdalahman, L., Wells, H., Fakhr, M.** (2015). *Staphylococcus aureus* is More Prevalent in Retail Beef Livers than in Pork and other Beef Cuts. *Pathogens*, 4(2), 182–198.

**Abraham, N. M.** (2011). Characterization of the effect of serum and chelating agents on *Staphylococcus aureus* biofilm formation; chelating agents augment biofilm formation through clumping factor B. Virginia Commonwealth University, 208p.

**Abushaheen, M. A., Muzaheed, Fatani, A. J., Alosaimi, M., Mansy, W., George, M., Jhugroo, P.** (2020). Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. *Disease-a-Month*, 100971.

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

**Alaoui, H., Belhadj, A., Aissaoui, Y., Seddiki, R., Zoubir, M., Bougalem, M.** (2017). Syndrome de choc toxique staphylococcique chez un hémodialysé chronique. *Pan African Medical Journal*, 27.

**Alioua, M. A.** (2015). Les Staphylocoques : sensibilité aux antibiotiques et profil moléculaire de *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline. Thèse doctorat : microbiologie appliquée. Annaba : Université Badji Mokhtar, 221p.

**Alomar, J.** (2007). Étude de propriétés physiologiques de *Lactococcus lactis* et de *Lactococcus garvieae* pour la maîtrise de *Staphylococcus aureus* en technologie fromagère. Thèse de doctorat : Procédés Biotechnologiques et Alimentaires. Nancy : Institut National Polytechnique de Lorraine, 133p.

**Alou Dolo .M** (2018). Sensibilité aux antibiotiques des souches de *Staphylococcus Aureus* Isolées par uroculture au chu point-G de 2004 à 2009. Thèse de doctorat : Pharmacie. Bamako : Université des sciences des techniques et des technologies de Bamako, 95p.

**Amrouche, F.** (2020). Processus d'abattage. Génie alimentaire [En ligne]. (Page consultée le 02/08/2021). <https://genie-alimentaire.com/spip.php?article292>.

**Amrouche, F.** (2011). Antibiotiques. Génie Alimentaire [En ligne]. (Page consultée le 23/08/2021). <https://genie-alimentaire.com/spip.php?article64>.

**Angandza, G.S.** (2012). Recherche des souches de *Staphylococcus aureus* et *pseudintermedius* résistant à la méticilline dans les muqueuses anale et nasale de chiens consultés dans les cabinets vétérinaires de Dakar (Sénégal). Thèse de doctorat : Médecine vétérinaires. Sénégal : Université Cheikh Anta Diop De Dakar, 104p.

**Aouati, H.** (2009). Isolement des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline. Etude de leur sensibilité aux autres familles d'antibiotiques. Mémoire de magister : Microbiologie appliquée et Biotechnologies microbiennes. Constantine : Université Mentouri Constantine, 94p.

**Archambaud, M.** (2009). Les Antibiotiques : Mode d'action, Mécanismes de Résistance, Les principales familles. Laboratoire Bactériologie-Hygiène CHU Rangueil Toulouse.

**Avril, J.L., Dabernat, H., Denis, F., Monteil, H.** (1992). Bactériologie clinique 2ème Edition. Paris : Ellipses, 522p.

**Azmoun, S.** (2016). Epidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques au chu de Marrakech. Thèse du doctorat : Médecine. Marrakech : Université Cadi Ayad, 36p.

## B

**Bailly, J.D., Brugere, H., Chadron, H.** (2012). Microorganismes et Parasites des viandes: les Connaître pour les Maîtriser de l'Éleveur au Consommateur. CIV, 150p. [www.civViande.org](http://www.civViande.org).

**Batabyal, B.** (2017). Oral Carriage & Suffering of *Staphylococcus Aureus*: Oral Infection & *Staph.Aureus*. India: Educreation Publishing, 137p.

**Botalov, N. S., Chepkasova, N. I., Nekrasova, Yu. E.** (2018). Méthodes pour détecter et déterminer la quantité de *Staphylococcus aureus* dans les aliments // International Student Scientific Bulletin. N°5. [En ligne] (Page consultée le 14/09/2021). <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19006>.

**Batard, É., El Kouri, D., Potel, G.** (2007). Infections à staphylocoques : aspects cliniques et bactériologiques. *EMC - Maladies Infectieuses*, 4(3), 1–8.

- Barbier, F.** (2015). Staphylocoques à coagulase négative : quand, comment et pourquoi sont-ils responsables d'infections ? *Journal Des Anti-Infectieux*, 17(1), 15–19.
- Bax, M. I.** (2012). Impact des procédés de transformation sur le devenir digestif des protéines de la viande. Thèse de doctorat : Nutrition-Biochimie. Clermont-Ferrand: Université d'Auvergne, 313p.
- Bebell, L. M., Muiru, A. N.** (2014). Antibiotic use and emerging resistance: how can resource-limited countries turn the tide? *Global heart*, 9(3), 347–358.
- Becker, K.** (2018). Pathogenesis of *Staphylococcus aureus*. *Staphylococcus Aureus*, 13–38.
- Benaissa, A., Babelhadj, B., Berguiga, N. E., Ghoul, S., Bayoussef, Z., Babelhadj, T.** (2017). Qualité bactériologique d'abats rouges de dromadaires à l'abattoir de Ouargla, Algérie. *Livestock Research for Rural Development*. Volume 29, Article #11. Retrieved September 5, 2021, from <http://www.lrrd.org/lrrd29/1/atik29011.html>
- Bernier, L.J.** (2015). Prévalence et caractérisation de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline d'origine aviaire au Québec. Mémoire de Master : Microbiologie. Montréal : Université de Montréal, 112p.
- Bhatia, A., Zahoor, S.** (2007). *Staphylococcus aureus* enterotoxins. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 3:188-197.
- Bonilla, H., Huband, M. D., Seidel, J., Schmidt, H., Lescoe, M., McCurdy, S. P., Quinn, J. P.** (2010). Multicity Outbreak of Linezolid-Resistant *Staphylococcus epidermidis* Associated with Clonal Spread of acfr-Containing Strain. *Clinical Infectious Diseases*, 51(7), 796–900.
- Boudouika, A., Ghat, K.** (2017). Étude de la contamination bactérienne des viandes réfrigérées par les *Pseudomonas* de la flore psychrotrophe. Mémoire de Master : Microbiologie Générale et la Biologie Moléculaire des Microorganismes. Constantine : Université des Frères Mentouri Constantine, 52 p.
- Bouyahya, A., Bakri, Y., Et-Touys, A., Talbaoui, A., Khouchlaa, A., Charfi, S., Dakka, N.** (2017). Résistance aux antibiotiques et mécanismes d'action des huiles essentielles contre les bactéries. *Phytothérapie*.

**Brahimi, Z.** (2021). La filière viande cameline ; un enjeu pour le développement de l'élevage. Cas de la région du Souf. Thèse de doctorat : Elevages en zones arides. Ouargla : Université Kasdi Merbah Ouargla, 286 p.

**Breche, P., Gaillard, J., Simonet, M.** (1988). Bactériologie : Bactéries des infections humaines. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 660p.

## C

**Caby, F., Bismuth, R., Bossi, P.** (2010). Infections à staphylocoques. EMC (Elsevier Masson SAS Paris). Traité de médecine Akos, 4-1045, 2010.

**Centers for Disease Control and Prevention.** (2018). Food safety. Staphylococcal (Staph) Food Poisoning [En ligne]. (Page consultée le 18/08/2021). <https://www.cdc.gov/foodsafety/diseases/staphylococcal.html/>.

**Cameron, D. R., Mortin, L. I., Rubio, A., Mylonakis, E., Hollering, R. C., Eliopoulos, G. M., Peleg, A. Y.** (2015). Impact of daptomycin resistance on *Staphylococcus*. *Virulence*, 6(2), 127–131.

**Cafini, F., Thi Le Thuy, N., Román, F., Prieto, J., Dubrac, S., Msadek, T., Morikawa, K.** (2017). Methodology for the Study of Horizontal Gene Transfer in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Visualized Experiments*, 121.

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

**Carle, S.** (2009). La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important ! Le parrainage des antimicrobiens : vision 2010. *Pharmactuel*, Vol. 42.

**Chua, K. Y., Howden, B. P., Jiang, J. H., Stinear, T., Peleg, A. Y.** (2014). Population genetics and the evolution of virulence in *Staphylococcus aureus*. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 21, 554–562.

**Cho, J. I., Joo, I. S., Choi, J. H., Jung, K. H., Choi, E. J., Son, N. R., Hwang, I. G.** (2014). Distribution of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in RAW meat and fish samples in Korea. *Food Science and Biotechnology*, 23(3), 999–1003.

**Clarke, S. R., Foster, S. J.** (2006). Surface adhesins of *Staphylococcus aureus*. *Advances in microbial physiology*, 51, 187–224.

**Corbière, M.B. S.** (2006). Les staphylocoques à coagulase négative dans l'écosystème des salaisons. Thèse de doctorat : Sciences des Aliments. Clermont-Ferrand : Université Blaise Pascal, 133p.

**Courvalin, P.** (2008). La résistance des bactéries aux antibiotiques : Combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques. Bulletin de l'Académie vétérinaire de France.

**Courvalin, P., Leclercq, R., Bingen, E.** (2006). AntibioGramme 2<sup>ème</sup> édition. Paris : ESKA, 800p.

**Courvalin, P., Leclercq, R.** (2011). AntibioGramme 3<sup>ème</sup> édition. Paris: ESKA, 800p.

**Craft, K. M., Nguyen, J. M., Berg, L. J., Townsend, S. D.** (2019). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Antibiotic-resistance and the biofilm phenotype. *Med Chem Comm*, 10(8), 1231–1241.

**Cretenet, M., Even, S., Le Loir, Y.** (2011). Unveiling *Staphylococcus aureus* enterotoxin production in dairy products: a review of recent advances to face new challenges. *Dairy Science & Technology*, 91(2), 127–150.

## D

**De Buyser M. L., Sutra L.** (2005). *Staphylococcus aureus*. In: Federighi, M. Bactériologie alimentaire – Compendium d'hygiène des aliments. Paris : Economica, 25-51p.

**Denis, F., Cécile, M., Martin, C., Cattoir, V.** (2016). Bactériologie médicale 3<sup>ème</sup> Edition : Techniques usuelles. Paris : Elsevier Masson, 600p.

**Denis, F., Cécile, M., Martin, C., Bengen, E., Quentin, R.** (2007). Bactériologie médicale 2<sup>ème</sup> édition : Techniques usuelles. Paris : Edition Masson, 573p.

**Diyantoro, Wardhana, D. K.** (2019). Risk Factors for Bacterial Contamination of Bovine Meat during Slaughter in Ten Indonesian Abattoirs. *Veterinary Medicine International*, 2019, 1–6.

**Dib, A. L.** (2021). Transformation du muscle en viande.



**Domenjod, C.** (2018). Caractérisation moléculaire et pathogénie de souches de *Staphylococcus aureus* hébergeant les gènes de la toxine du choc toxique staphylococcique ou de la leucocidine de Panton-Valentine isolées de patients atteints de mucoviscidose. Thèse de doctorat : Pharmacie. Marseille : Université d'Aix-Marseille, 138p.

**Doublet, B., Bousquet-Melou, A., Madec, J.Y.** (2012). Le concept « One Health » en antibiorésistance et les flux de gènes.

**Doyle, M. E., Hartmann, F. A., Lee Wong, A. C.** (2012). Methicillin-resistant staphylococci: implications for our food supply? *Animal Health Research Reviews*, 13(02), 157–180.

**Dumitrescu, O., Dauwalder, O., Boisset, S., Reverdy, M. É., Tristan, A., Vandenesch, F.** (2010). Résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus*. *Médecine/sciences*, 26(11), 943–949.

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

## E

**Eisenbeis, J., Saffarzadeh, M., Peisker, H., Jung, P., Thewes, N., Preissner, K. T., Herrmann, M., Molle, V., Geisbrecht, B. V., Jacobs, K., Bischoff, M.** (2018). The *Staphylococcus aureus* Extracellular Adherence Protein Eap Is a DNA Binding Protein Capable of Blocking Neutrophil Extracellular Trap Formation. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 8, 235.

## F

**FAO (2006).** Bonnes pratiques pour l'industrie de la viande. - Rome : FAO. Production et santé animale.

**Faustman, C., Yin, S., Tatiyaborworntham, N., Naveena, B. M.** (2010). Oxidation and protection of red meat. *Oxidation in Foods and Beverages and Antioxidant Applications*, 3–49.

- Febler, A. T., Li, J., Kadlec, K., Wang, Y., Schwarz, S.** (2018). Antimicrobial Resistance Properties of *Staphylococcus Aureus*, 57–85.
- Finch, R., Davey, P., Wilcox, M., Irving, W.** (2012). Antimicrobial Chemotherapy 6th edition. Oxford :Oxford University Press, 399 p.
- Fleurette, J.** (1990). Taxonomie et écologie des staphylocoques coagulase négatifs. Médecine et Maladies Infectieuses, 6-15p.
- Floret, D., Lina, G.** (2000). Les toxines staphylococciques et leur pathologie chez l'enfant. Lettre de l'Infectiologue. 9:406–13.
- Foster, T. J., Geoghegan, J. A.** (2015). *Staphylococcus aureus*. Molecular Medical Microbiology, 655–674.
- Foster, T. J., Höök, M.** (1998). Surface protein adhesins of *Staphylococcus aureus*. *Trends in microbiology*, 6(12), 484–488.
- Foster, T.** (1996). *Staphylococcus*. In S. Baron (Ed.), Medical Microbiology. (4th ed.). University of Texas Medical Branch at Galveston.
- Fournier, B., Hooper, D. C.** (1998). Effects of mutations in GrlA of topoisomerase IV from *Staphylococcus aureus* on quinolone and coumarin activity. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 42(8), 2109–2112.
- Francos, D., Roy, J. P., Labreque, O.** (2014). Bien utiliser les antibiotiques chez les bovins, pourquoi et comment?, 32p.
- Fraperie, M., Maye-Lasserre, M.** (s. d.). Culture de *Staphylococcus aureus* sur gélose au sang 24h à 37°C en atmosphère enrichie en CO<sub>2</sub>. (Photo) In : microbiologiemedicale.fr. Disponible sur : <https://microbiologiemedicale.fr/gelose-au-sang/> (Consulté le 05 /09/2021).
- Fuda, C. C. S., Fisher, J. F., Mobashery, S.** (2005).  $\beta$ -Lactam resistance in *Staphylococcus aureus* : the adaptive resistance of a plastic genome. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 62(22), 2617–2633.
- Future Learn. What are the Mechanisms of Antimicrobial Resistance?** (s. d) (Figure). In : What are [En ligne]. (Page consultée le 07/09/2021). <https://www.futurelearn.com/info/courses/antimicrobial-resistance/0/steps/92121/>.

## G

- Gaafar, A., Soliman, M.K., Ellakany, H., Elbially, A., Zaki, M.S., Abdelgayed, Y.** (2014). Epidemiology and antimicrobial activity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) during an outbreak in Egypt. *Life Science Journal*. 11. 1245.
- Gajdács, M.** (2020). Taxonomy and nomenclature of bacteria with clinical and scientific importance: current concepts for pharmacists and pharmaceutical scientists. *Acta pharmaceutica Hungarica*. 89. 99-108.
- Gandon, F.** (2020). Etude descriptive de 235 bactériémies à *Staphylococcus aureus* documentées dans deux établissements du nord de la France. Thèse de doctorat : Pharmacie. Lille: Université de Lille, 98p.
- Ghalehnoo, Z.** (2018). Diseases caused by *Staphylococcus aureus*. *Albanian Journal of Medical and Health Sciences*, 11(4), 65-67.
- Giedraitiene A, Vitkauskiene A, Naginiene R, Pavilonis A.** (2011). Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina (Kaunas)*. 47(3):137-46. English, Lithuanian. PMID: 21822035.
- Gillet, A., Rousseau, A.** (2017) (Photo). Les bactéries, ce n'est pas automatique. In : Bio Num. Disponible sur : <https://bionum.univ-paris-diderot.fr/2017/04/24/les-bacteries-cest-pas-automatique/> (Consulté le 11/09/2021).
- Gómez Casanova, N., Siller Ruiz, M., Muñoz Bellido, J. L.** (2017). Mechanisms of resistance to daptomycin in *Staphylococcus aureus*. *Revista española de quimioterapia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia*, 30(6), 391–396.
- Goudiaby, M.L.** (2005). Contribution à l'étude de la contamination superficielle des carcasses ovines aux abattoirs. Mémoire de diplôme d'études approfondies de Productions animales. Dakar : Université Cheik Anta Diop de Dakar, 30 p.
- Gousia, P., Economou, V., Sakkas, H., Leveidiotou, S., Papadopoulou, C.** (2011). Antimicrobial resistance of major foodborne pathogens from major meat products. *Foodborne pathogens and disease*, 8(1), 27–38.

**Gundogan, N., Citak, S., Yucel, N., Devren, A.** (2005). Une note sur l'incidence et la résistance aux antibiotiques de *Staphylococcus aureus* isolé à partir d'échantillons de viande et de poulet. *Viande Sci.* 69:807-810.

**Guo, Y., Song, G., Sun, M., Wang, J., Wang, Y.** (2020). Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10.

**Gwida, M., El-Gohary, A.** (2015) Prevalence and characterization of antibiotic resistance food borne pathogens isolated from locally produced chicken raw meat and their handlers. *J Dairy Vet Anim Res.* 2(6):238-244.

## H

**Haaber, J., Penadés, J. R., Ingmer, H.** (2017). Transfer of Antibiotic Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Trends in Microbiology*, 25(11), 893–905.

**Hachemi, A.** (2020). Étude de prévalence, profil d'antibiorésistance et caractérisation moléculaire des souches de *Staphylococcus aureus* isolées dans des saucisses crues de type merguez, en Algérie. Thèse de doctorat : Sciences Vétérinaire. Alger, École Nationale Supérieure Vétérinaire.

**Hachemi, A., Zenia, S., Denia, M. F., Guessoum, M., Hachemi, M. M., Ait-Oudhia, K.** (2019). Epidemiological study of sausage in Algeria: Prevalence, quality assessment, and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* isolates and the risk factors associated with consumer habits affecting foodborne poisoning. *Veterinary world*, 12(8), 1240–1250.

**Hajjej, Z., Kamoun, S.** (2016). Mécanismes de résistance bactérienne. JCOR.

**Harris, P.** (2015). Clinical Management of Infections Caused by *Enterobacteriaceae* that Express Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase and AmpC Enzymes. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 36(01), 056–073.

**Hennekinne, J.A.** (2009). Nouvelles approches pour la caractérisation des toxi-infections alimentaires à staphylocoques à coagulase positive. Thèse de doctorat: Sciences de la vie. Paris : Université Agro Paris Tech, 183p.

**Hobson, C., Chan, A. N., Wright, G. D.** (2021). The Antibiotic Resistome: A Guide for the Discovery of Natural Products as Antimicrobial Agents. *Chemical Reviews*, 121(6), 3464–3494.

**Hooper, D. C., Jacoby, G. A.** (2015). Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1354(1), 12–31.

**Howden, B. P., Grayson, M. L.** (2006). Dumb and Dumber--The Potential Waste of a Useful Antistaphylococcal Agent: Emerging Fusidic Acid Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases*, 42(3), 394–400.

**Huttner, A., Harbarth, S., Carlet, J., Cosgrove, S., Goossens, H., Holmes, A., Jarlier, V., Voss, A., Pittet, D.** (2013). Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum. *Antimicrobial resistance and infection control*, 2, 31.

**Hygis, N.** (1998). Hygiène hospitalière. Collection Azay. Presses Universitaires Lyon, 666p.

## I

**Inserm.** Résistance aux antibiotiques Un phénomène massif et préoccupant [En ligne]. (Page consultée le 02/09/2021). (Dernière mise à jour le : 22/03/2018) <https://www.inserm.fr/dossier/resistance-antibiotiques/>.

**Institute of Medicine (US) Forum on Emerging Infections.** (2003). The Resistance Phenomenon in Microbes and Infectious Disease Vectors: Implications for Human Health and Strategies for Containment. National Academies Press (US).

## J

**Jackson, C. R., Davis, J. A., Barrett, J. B.** (2013). Prevalence and Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates from Retail Meat and Humans in Georgia. *Journal of Clinical Microbiology*, 51(4), 1199–1207.

**Jarlier, V.** (2019). La transmission croisée dans la résistance aux antibiotiques ; son contrôle dans les hôpitaux français. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine.

## K

- Kadariya, J., Smith, T. C., Thapaliya, D.** (2014). *Staphylococcus aureus* and Staphylococcal Food-Borne Disease: An Ongoing Challenge in Public Health. *BioMed Research International*, 2014, 1–9.
- Kang, H.-K., Park, Y.** (2015). Glycopeptide Antibiotics: Structure and Mechanisms of Action. *Journal of Bacteriology and Virology*, 45(2), 67.
- Kapoor, G., Saigal, S., Elongavan, A.** (2017). Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 33(3), 300–305.
- Kelman, A., Soong, Y.-A., Dupuy, N., Shafer, D., Richbourg, W., Johnson, K., Meng, J.** (2011). Antimicrobial Susceptibility of *Staphylococcus aureus* from Retail Ground Meats. *Journal of Food Protection*, 74(10), 1625–1629.
- Kénanian, G.** (2018). *Staphylococcus aureus* se met transitoirement en dormance pour utiliser les acides gras de l'hôte et échapper à une inhibition par un anti FASII : quel signal active son réveil ? .Thèse de doctorat : Microbiologie .Saclay : Université Paris-Saclay, 206p.
- Kenneth, J. R., Nafees, A., Alspaugh, J. A., Drew, W. L., Lagunoff, M., Pottinger, P., Reller, L. B., Reller, E. M., Sterling, C. R., Weissman, S.**(2018) .Sherris Medical Microbiology Seventh edition .New York: Mc Graw Hill Education, 1041p.
- Keyes, K., Lee, M. D., Maurer, J. J.** (2008). Antibiotics: Mode of Action, Mechanisms of Resistance, and Transfer. *Microbial Food Safety in Animal Agriculture*, 45–56.
- Kim, M.** (2019). *Staphylococcus aureus* Toxins: From Their Pathogenic Roles to Anti-virulence Therapy Using Natural Products. *Biotechnology and bioprocess engineering*, 24, 424-435.
- Kim, C., Milheiro, C., Gardete, S., Holmes, M. A., Holden, M. T., Lencastre, H., Tomasz, A.** (2012). Properties of a novel PBP2A protein homolog from *Staphylococcus aureus* strain LGA251 and its contribution to the  $\beta$ -lactam-resistant phenotype. *The Journal of biological chemistry*, 287(44), 36854–36863.
- Kumar, S. B., Arnipalli, S. R., Ziouzenkova, O.** (2020). Antibiotics in Food Chain: The Consequences for Antibiotic Resistance. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 9(10), 688.

## L

**Lezzar, N.** (2017). Etudes comparatives des souches *Escherichia coli* aviaires et humaines. Thèse de Doctorat : Sciences vétérinaires. Constantine : Université frères Mentouri - Constantine1, 306p.

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

**Leconte, P.** (2021). Liste des viandes rouges, blanches et noires. [En ligne]. (Page consultée le 04/08/2021). <https://suisse-nutritionniste.ch/fr/classification-des-viandes-et-poissons/>.

**Le Loir, Y., Gantier, M.** (2009). *Staphylococcus aureus*. Paris: Lavoisier, 284 p.

**Le Minor, L., Veron, M.** (1990). Bactériologie Médicale 2ème édition. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 1105p.

**Licitra, G.** (2013). Etymologia: *Staphylococcus*. *Emerging Infectious Diseases*, 19(9), 1553.

**Lika, E., Puvača, N., Jeremić, D., Stanojević, S., Shtylla Kika, T., Cocoli, S., de Llanos Frutos, R.** (2021). Antibiotic Susceptibility of *Staphylococcus* Species Isolated in Raw Chicken Meat from Retail Stores. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 10(8), 904.

**Lindsay, J. A.** (2014). *Staphylococcus aureus* genomics and the impact of horizontal gene transfer. *International Journal of Medical Microbiology*, 304(2), 103–109.

**Listrat, A., Le Bret, B., Louveau, I., Astruc, T., Bonnet, M., Lefaucheur, L., Bugeon, J.** (2015). Comment la structure et la composition du muscle déterminent la qualité des viandes ou chairs.

**Lomovskaya, O., Watkins, W.** (2001) Inhibition of efflux pumps as a novel approach to combat drug resistance in bacteria. *J Mol Microbiol Biotechnol.* 3(2):225-36. PMID: 11321578.

**Lowy, F. D.** (2003). Antimicrobial resistance: the Example of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Clinical Investigation*, 111(9), 1265–1273.

## M

**Mariam, K.** (2006) : Evolution de la flore bactérienne des viandes de Bœuf hachée au cours d'un stockage réfrigère. Mémoire de diplôme d'études approfondies de production animale. Sénégal : Université Cheikh Anta Diop de Dakar, 44p.

- Martínez-Vázquez, A. V., Guardiola-Avila, I. B., Flores-Magallón, R., Rivera, G., Bocanegra-García, V.** (2021). Detection of multi-drug resistance and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates from retail meat in Tamaulipas, Mexico. *Annals of Microbiology*, 71(1).
- Matos, G.** (2013). Contribution à la maîtrise du risque lié à *Staphylococcus aureus* en filière fermière de fromage de chèvre au lait cru en Corse. Thèse de Doctorat : Médecine vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard-Lyon, 97p.
- Maurin, M.** (2018). Antibiotiques, antibiorésistance et environnement, In : Encyclopédie de l'Environnement [En ligne]. (Page consultée le 17/08/2021). <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/antibiotique-antibioresistance-environnement/>.
- McGuinness, W. A., Malachowa, N., DeLeo, F. R.** (2017). Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *The Yale journal of biology and medicine*, 90(2), 269–281.
- Meskine, A., Benabdelkader, L.** (2016). Étude de la résistance et la multirésistance aux antibiotiques de souches isolées du milieu hospitalier. Mémoire de fin d'étude : Biologie moléculaire des microorganismes. Constantine : Université des Frères Mentouri. Constantine1, 77p.
- Messad, N.** (2016). *Staphylococcus aureus* colonisant / *Staphylococcus aureus* infectant dans le modèle du pied diabétique. Thèse de doctorat : Microbiologie. Montpellier : Université Montpellier, 133p.
- Miljković-Selimović, B., Dinić, M., Orlović, J., Babić, T.** (2015). *Staphylococcus aureus*: Immunopathogenesis and Human Immunity. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*, 32(4), 243–257.
- Mocho, J.P.** (2005). Évaluation de l'hygiène sur une chaîne d'abattage ovin à l'aide d'examen bactériologique de surface des carcasses. Thèse de Doctorat : Médecine vétérinaire. Toulouse : Université Paul-Sabatier de Toulouse, 57p.
- Monaco, M., Pimentel de Araujo, F., Cruciani, M., Coccia, E. M., Pantosti, A.** (2016). Worldwide Epidemiology and Antibiotic Resistance of *Staphylococcus aureus*. *Staphylococcus Aureus*, 21–56.



**Morgene, M. F.** (2018). Modélisation in vitro de la colonisation à *staphylococcus aureus* ; interactions avec l'infection à rhinovirus. Thèse de doctorat : Biologie moléculaire et cellulaire. Lyon : Université de Lyon, 261p.

**Munita, J. M., Arias, C. A.** (2016). Mechanisms of Antibiotic Resistance. Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens, Fifth Edition, 481–511.

## N

**National Center for Biotechnology Information** (2021). PubChem Compound Summary for CID6087, Methicillin [En ligne]. (Page consultée le 5/09/2021).

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methicillin>.

**Nauciel, C.** (2000). Bactériologie médicale. Connaissances et pratique. Paris : Edition Masson, 288p.

**Niyonsaba, G.** (2018). Identification des facteurs de risque liés à la contamination des viandes produites aux abattoirs de Dakar (Sénégal). Thèse de Doctorat : Médecine vétérinaire. Sénégal : Université Cheikh Anta Diop de Dakar, 95p.

## O

**Okou, O. C.** (2013). Efficacité et spectre d'activité des extraits de *Mitracarpus scaber* Zucc. ex Schult + Scult.f. (Rubiaceae) et de l'acide fusidique sur les bactéries cocci gram positif. Thèse de doctorat : Pharmacologie des substances naturelles. Cote d'Ivoire. Université Félix Houphouët-Boigny, 333p.

**Okorie-Kanu, O. J., Anyanwu, M. U., Ezenduka, E. V., Mgbeahuruike, A. C., Thapaliya, D., Gerbig, G., Smith, T. C.** (2020). Molecular epidemiology, genetic diversity and antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from chicken and pig carcasses, and carcass handlers. *PLOS ONE*, 15(5), e0232913.

**Oliveira, D., Borges, A., Simões, M.** (2018). *Staphylococcus aureus* Toxins and Their Molecular Activity in Infectious Diseases. *Toxins*, 10(6), 252.

**Onuoha, S. Ani, T. Oko, F.** (2020). Prevalence of antibiotic resistance *Staphylococcus aureus* resistant in raw meat samples intended for human consumption. <https://doi.org/10.31032/IJBPAS/2020/9.3.4938>.

**Orenstein, A.** The discovery and naming of *Staphylococcus aureus* [cited 2013 Jul 10]. [http://www.antimicrobe.org/h04c\\_files/history/S-aureus.pdf](http://www.antimicrobe.org/h04c_files/history/S-aureus.pdf).

**Osman, K. M., Amer, A. M., Badr, J. M., & Saad, A. S. A.** (2015). Prevalence and Antimicrobial Resistance Profile of *Staphylococcus* Species in Chicken and Beef Raw Meat in Egypt. *Foodborne Pathogens and Disease*, 12(5), 406–413.

**Otsuka, T., Zaraket, H., Takano, T., Saito, K., Dohmae, S., Higuchi, W., Yamamoto, T.** (2007). Macrolide–lincosamide–streptogramin B resistance phenotypes and genotypes among *Staphylococcus aureus* clinical isolates in Japan. *Clinical Microbiology and Infection*, 13(3), 325–327.

**Otto, M.** (2014). *Staphylococcus aureus* toxins. *Current Opinion in Microbiology*, 17, 32–37.

## P

**Palma, M.** (1999). Fibrinogen-binding proteins from *Staphylococcus aureus*. 10.13140/RG.2.2.21009.86884.

**Pandey, N, Cascella, M.** (2019). BetaLactam Antibiotics. [Mise à jour le 17 juillet 2021]. Dans: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545311/>.

**Parmentier, D.** (2014). Fonction de la protéine Tex chez *Staphylococcus aureus* : un lien potentiel avec les ARN régulateurs ? . Thèse de Doctorat : Aspects moléculaire et cellulaire de la biologie. Starboug : Université de Strasbourg, 247p.

**Peacock, S. J., Paterson, G. K.** (2015). Mechanisms of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annual Review of Biochemistry*, 84(1), 577–601.

**Pekana, A., Green, E.** (2018). Antimicrobial Resistance Profiles of *Staphylococcus aureus* Isolated from Meat Carcasses and Bovine Milk in Abattoirs and Dairy Farms of the Eastern Cape, South Africa. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(10), 2223.

**Pesavento, G., Ducci, B., Comodo, N., Nostro, A. L.** (2007). Antimicrobial resistance profile of *Staphylococcus aureus* isolated from raw meat: A research for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Food Control*, 18(3), 196–200.

**Perez, P.** (2013). Typage de *Staphylococcus aureus* par MLVA : étude de faisabilité de la détection par HRM. Thèse de doctorat : Médecine. Lorraine : Université de Lorraine, 129p.

**Pexara, A., Bourriel, A., Govaris, A.** (2018). *Staphylococcus aureus* and Staphylococcal enterotoxins in food borne diseases. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 61(4), 316-322.

**Piémont, Y.** (1999). Actualités sur les toxines de *Staphylococcus aureus*. La Lettre de L'Infectiologue.

**Pu, S., Wang, F., Ge, B.** (2011). Characterization of toxin genes and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolates from Louisiana retail meats. *Foodborne pathogens and disease*, 8(2), 299–306.

## Q

**Quincampoix, J., Mainardi, J.** (2001). Mécanismes de résistance des Cocci à Gram positif  
Mechanisms underlying resistance of Gram-positive bacteria. *Réanimation*, 10(3), 267–275.

## R

**Rasheed, N. A., Hussein, N. R.** (2021). *Staphylococcus aureus* : un aperçu de la découverte, des caractéristiques, de l'épidémiologie, des facteurs de virulence et de la sensibilité aux antimicrobiens. *Journal européen de médecine moléculaire et clinique*, 8(3), 1160-1183.

**Richardson, L. A.** (2017). Understanding and overcoming Antibiotic resistance. *PLOS Biology*, 15(8), e2003775.

**Robert, D.** (2013). *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) : généralités, antibiotiques actifs, résistances acquises, et implication en pathologie communautaire illustrée par l'exemple des infections acquises au cours de la pratique sportive. Thèse de Doctorat : Pharmacie. Angers : Université Angers, 115 p.

**Roberts, T. A., Cordier, J.-L., Gram, L., Tompkin, R. B., Pitt, J. I., Gorris, L. G. M., Swanson, K. M. J.** (2005). Meat and meat products. *Micro-Organisms in Foods* 6, 1–106.

**Roychoudhury, S., Catrenich, C. E., McIntosh, E. J., McKeever, H. D., Makin, K. M., Koenigs, P. M., Ledoussal, B.** (2001). Quinolone Resistance in *Staphylococci*: Activities of

New Nonfluorinated Quinolones against Molecular Targets in Whole Cells and Clinical Isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(4), 1115–1120.

**Roberts, M. C., Schwarz, S.** (2017). Tetracycline and Chloramphenicol Resistance Mechanisms. *Antimicrobial Drug Resistance*, 231–243.

## S

**Saif, M., Saad, M., Faten, H., Fahim, S., Zaghloul, M.** (2019). Molecular detection of enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* in ready-to-eat beef products. *Benha Veterinary Medical Journal*. 37 (1) : 7-11.

**Sagar, A.** (23 /12 /2020) (Photo) In: Microbe note. Disponible sur : <https://microbenotes.com/staphylococcus-aureus/> (Consulté le 05 /09/2021).

**Sagar, A.** (07 /03 /2019) (Photo) In: Microbe note. Disponible sur : <https://microbenotes.com/baird-parker-agar/> (Consulté le 05 /09/2021).

**Sakar, H., Mumcuoğlu, I., Aksu, N., Karahan, Z.C., Kurşun, S., Kuştimur, S.** (2012). The rare genes related to resistance to macrolide-lincosamide and streptogramin B group antibiotics among coagulase-negative *staphylococci*. *Mikrobiyol Bul.* Apr. Turkish. ; 46(2):170-9.

**Sato, A., Yamaguchi, T., Hamada, M., Ono, D., Sonoda, S., Oshiro, T., Nagashima, M., Kato, K., Okazumi, S., Katoh, R., Ishii, Y., Tateda, K.** (2019). Morphological and Biological Characteristics of *Staphylococcus aureus* Biofilm Formed in the Presence of Plasma. *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*, 25(5), 668–676.

**SCENIHR.** (2009). Assessment of the Antibiotic Resistance Effects of Biocides, Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks SCENIHR. [https://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_scenihhr/docs/scenihhr\\_q\\_012.pdf](https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihhr/docs/scenihhr_q_012.pdf)

**Schaechter, M., Medoff, G., Eisenstein, B. I.** (1999). Microbiologie et pathologie infectieuse. Bruxelles: De Boeck Université, 1000p.

**Schmid, A.** (2011). Valeur nutritive de la viande et des produits carnés. Edition Viande Suisse, 1-5p.

**Schwan, W.R.** (2019). *Staphylococcus aureus* Toxins. Switzerland : MDPI, 204p.

**Seaman, P. F.** (2007). Development and horizontal gene transfer of triclosan resistance in *Staphylococcus aureus*. Thèse de doctorat: biologie. United States: Cardiff School of Biosciences. Cardiff University, 252p.

**Speer, B. S., Shoemaker, N. B., Salyers, A. A.** (1992). Bacterial resistance to tetracycline: mechanisms, transfer, and clinical significance. *Clinical microbiology reviews*, 5(4), 387–399.

**Srijana, K.** (2021). Antibiotic Resistance: Origin, Causes, Mechanism. Dernière mise à jour le (4/07/ 2021). Disponible sur : <https://microbeonline.com/author/srijana/>.

**Sutton, J., Carnell, O. T., Lafage, L., Gray, J., Biboy, J., Gibson, J. F., Pollitt, E., Tazoll, S. C., Turnbull, W., Hajdamowicz, N. H., Salamaga, B., Pidwill, G. R., Condliffe, A. M., Renshaw, S. A., Vollmer, W., Foster, S. J.** (2021). *Staphylococcus aureus* cell wall structure and dynamics during host-pathogen interaction. *PLoS pathogens*, 17(3), e1009468.

## T

**Tam, K., Torres, V. J.** (2019). *Staphylococcus aureus* Secreted Toxins and Extracellular Enzymes. *Microbiology spectrum*, 7(2), 10.1128/microbiolspec.GPP3-0039-2018.

**Thomas, R., Wolff, M.** (2009). Hygiène, aseptie et prévention : Prévention des bactéries multirésistances en réanimation : les enjeux. Procédures (techniques, surveillance, complications) .654-695p.

**Tolmasky, M., E.** (1999). Bacterial resistance to aminoglycosides and beta-lactams: the Tn1331 transposon paradigm. *Frontiers in Bioscience*, 5(1), d20.

**Torki Baghbaderani, Z., Shakerian, A., Rahimi, E.** (2020). Phenotypic and Genotypic Assessment of Antibiotic Resistance of *Staphylococcus aureus* Bacteria Isolated from Retail Meat. *Infection and drug resistance*, 13, 1339–1349.

**Touaitia, R.** (2016). *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline : Emergence et mécanismes de résistance. Thèse de doctorat : Microbiologie. Annaba : Université Badji Mokhtar Annaba, 125p.

**Tristel Science** (2019). La résistance aux antimicrobiens l'une des dix menaces pour la santé mondiale en 2019 selon L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [En ligne]. (Page consultée le 04/09/2021). <https://expertise.tristel.com/wp-content/uploads/2019/12/La-resistance-aux-antimicrobiens.pdf>.

## U

**Udo, E. E., Boswihi, S. S., Mathew, B., Noronha, B., Verghese, T.** (2016). Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying florfenicol exporter (fexA)-mediated chloramphenicol resistance. Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Kuwait University. Kuwait.

## V

**Van Hoek, A. H. A. M., Mevius, D., Guerra, B., Mullany, P., Roberts, A. P., Aarts, H. J. M.** (2011). Acquired Antibiotic Resistance Genes: An Overview. *Frontiers in Microbiology*, 2.

**Varela, M.F., Stephen, J., Lekshmi, M., Ojha, M., Wenzel, N., Sanford, L.M., Hernandez, A.J., Parvathi, A., Kumar, S.H.** (2021). Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. *Antibiotics* 2021, 10, 593.

**Vestergaard, M., Frees, D., Ingmer, H.** (2019). Antibiotic Resistance and the MRSA Problem. *Microbiology Spectrum*, 7(2).

**Veyssiere, A. J.** (2019). La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires état des lieux en 2019. Thèse de doctorat : Sciences pharmaceutiques. Université de Bordeaux, 106p.

**Vincenot, F., Saleh, M., Prévost, G.** (2008). Les facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus*. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2008(407), 61–69.

## W

**Walsh, T. R., Howe, R. A.** (2002). The Prevalence and Mechanisms of Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annual Review of Microbiology*, 56(1), 657–675.

**Walsh, C., Wencewicz, T. A.** (2016). Antibiotics: Challenges, mechanisms, opportunities 1ère édition. United States: ASM Press, 447 p.

**Wang, J., Liu, Y., Wan, D., Fang, X., Li, T., Guo, Y., Chang, D., Su, L., Wang, Y., Zhao, J., Liu, C.** (2012). Whole-genome sequence of *Staphylococcus aureus* strain LCT-SA112. *Journal of bacteriology*, 194(15), 4124.

**Weiss, K.** (2002). La résistance bactérienne la nouvelle guerre froide. *Le médecin du Québec*, vol 37, n° 3, pp. 41-49.

**Williams, P.** (2007). Nutritional composition of red meat. *Nutrition & Dietetics*, 64(s4 The Role of), S113–S119.

**Wilson, D. N.** (2014). Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 12(1), 35–48.

## X

**Xavier, L.** (2014). Contribution de protéases pariétales dans l'activité des systèmes protéolytiques de surface de *Lactobacillus helveticus* et *Streptococcus thermophilus* en matrice laitière. Thèse de doctorat : Alimentation et nutrition .Lorraine : Université de Lorraine, 240p.

**Xu, Z., Peters, B. M., Li, B., Li, L., Shirliff, M. E.** (2016). Staphylococcal Food Poisoning and Novel Perspectives in Food Safety. *Significance, Prevention and Control of Food Related Diseases*.

## Y

**Yala, D., Merad, A.S., Mohamedi, D., Ouar–Korichi M.N.** (2001). Résistance bactérienne aux antibiotiques. *Médecine du Maghreb*, n°91: 13-14p.

**Yalew, S.T.** (2020). Review on Antibiotic Resistance: Resistance Mechanisms, Methods of Detection and Its Controlling Strategies, *Biomedical Journal of Scientific Technical Research, Biomedical Research Network, LLC*, vol. 24(5), pages 18651-18657.

**Yao, W., Xu, G., Li, D., Bai, B., Wang, H., Cheng, H., Zheng, J., Sun, X., Lin, Z., Deng, Q., Yu, Z.** (2019). *Staphylococcus aureus* with an erm-mediated constitutive macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance phenotype has reduced susceptibility to the new ketolide, solithromycin. *BMC infectious diseases*, 19(1), 175.

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : Biologie Moléculaire des microorganismes.**

## ***Staphylococcus aureus* dans les viandes rouges et résistance aux antibiotiques.**

**Résumé :**

*Staphylococcus aureus* est considéré comme la troisième cause de maladies d'origines alimentaires dans le monde et connue par sa capacité à acquérir une résistance aux antibiotiques souvent multiple. L'objectif de notre travail est de révéler l'état actuel de *staphylococcus aureus* résistant aux antibiotiques dans la viande rouge à travers le monde. La méta-analyse des études à travers le monde a montré que le taux de prévalence le plus élevé a été enregistré en Turquie (60 %), tandis que le plus faible a été enregistré en Iran (9,89%) et au Nigéria (2,83%). Alors que les profils de résistance aux antibiotiques des différents isolats de *S. aureus* indiquaient que la résistance aux  $\beta$ -lactamines (pénicilline, ampicilline) était la plus répandue par rapport aux autres classes d'antibiotiques, en raison des niveaux élevés observés dans tous les pays des quatre continents. De plus, la résistance des isolats semblait être élevée en Asie à la méthicilline, (Turquie, 66,66%) et dans les pays africains à la clindamycine (Égypte, 90%), par rapport à d'autres pays. Cependant, tous les isolats de *S. aureus* étaient sensibles à la vancomycine, à l'exception des isolats de l'étude égyptienne et américaine (Tulsa, Oklahoma). Enfin, il a été constaté qu'il existe une multirésistance aux médicaments (MDR) des isolats dans la plupart des pays, dont le pourcentage le plus élevé étant enregistré au Mexique (85%). Ces résultats mettent en évidence la nécessité d'une mise en œuvre et d'une stratégie efficace où la sécurité microbiologique des viandes rouges doit être assurée afin d'éviter la propagation de la résistance antimicrobienne par *S. aureus*.

**Mots clés :** *Staphylococcus aureus*, viande rouge, résistance aux antibiotiques, multirésistance, méta-analyse.

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** Mr Chabbi. R (M.A. A - UFM Constantine 1).

**Rapporteur :** Mme Bouzeraib. L (M.A. A - UFM Constantine 1).

**Examineurs :** Mme Zermane .F (M.A. A - UFM Constantine 1).

**Préparé par :** Chebana Kaouthar El Batoul  
Talbi Chourouk

**Année universitaire : 2020-2021**