



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Microbiologie

قسم الميكروبيولوجيا

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 :

**Antibiorésistance et caractérisation moléculaire de
Staphylococcus aureus résistant à la métilcilline (SARM)**

Présenté et soutenu par :

BENZEGGOUTA MAYA

BOUCHERIT ILHAM

Le : 19/09/2021

BOUFEKER RAYANE

Jury d'évaluation :

Président du jury : Dr. KHELILI .K (MCB- Université frères Mentouri Constantine 1)

Rapporteur : Dr. CHENTLI .A (MCB- Université frères Mentouri Constantine 1)

Examineur : Dr. MEZIANI .M (MCB- Université frères Mentouri Constantine 1)

Année universitaire : 2020/2021

REMERCIEMENT

*Nous remercions Dieu le tout Puissant de nous avoir fait naître musulmane,
de nous avoir donné la force, la santé, le courage et la patience de pouvoir
accomplir ce travail.*

A madame Chentli A

*Pour avoir dirigé ce travail Avec une grande rigueur scientifique, sa
disponibilité, ses conseils et la Confiance qu'il nous a accordé est qui nous a
permet de réaliser ce travail*

A madame Khelili, K

D'avoir accepté et fait l'honneur de présider ce Jury.

A madame Meziani M

D'avoir accepté d'examiner et de valoriser ce modeste travail

*Merci à tous nos enseignants pour leurs efforts considérables au cours de
Toutes ces années et nous leur exprimons notre gratitude pour leur aide.*

A la fin, nous tenons à remercier tous nos camarades d'étude

Particulièrement ceux de notre promotion.

MERCI...

Dédicace

Au nom de dieu le tout puissant

Je dédie ce modeste travail

*A l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon cher père **Mohamed***

*A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon adorable mère **Souheïla***

*A mon frère **Hichem** et son épouse **Louïsa** qui ont été toujours à mes côtés pour me soutenir et m'encourager au long de mes études*

*A mon frère **Abdelatif** et son épouse*

*A mon petit bout de sucre mon cher neveu **Mohamed Zakaria**, que dieu le protège et lui offre la chance et le bonheur*

*A mes chères tantes paternelles **Bani**, **Zouleïkha** et **Narima** et ma tante maternelle **Nadia** que dieu leurs donne une longue et joyeuse vie*

*A toutes mes amies spécialement **Aya Malek***

Pour leurs aides et supports pendant les moments difficiles

*A mon trinômes **Rayane** et **Ilhem***

Maya

Dédicace

Je dédie ce travail

A ma famille elle qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui :

Particulièrement aux deux êtres les plus chers au monde,

*Mon père **Ahmed***

*Ma mère **Meniker Nassira***

Qui n'ont pas cessé de m'aimer et de m'encourager, sensible à leurs amour et leurs gentillesse, c'est avec émotion que je leurs exprime toute mon affection, mon admiration et mon profond respect.

*A mes chers frères **Karim, Bilal, Anisse***

Qui n'ont pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

*A Mes belles sœurs : **Ibtissem, Hasna***

*A Mes chers neveux : **Ahmed Adam, Tamim, Mohamed wassim***

A toute mes amis pour leurs amours et leurs encouragements

*A mon trinôme : **Rayane, Maya,***

Et à tous ceux qui de près ou de loin m'ont soutenu je vous dis merci.

ILHAM

Dédicace

En tout premier lieu, je remercie le bon DIEU, le tout puissant, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste 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'aime : **Zineb Ahriche***

*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, à toi mon père : **Slimane***

*A ma très chère sœur **Hala**, et son mari **Tarek Nasri***

Je ne trouve pas les mots justes et sincères pour vous exprimer mes sentiments. Je vous remercie pour tous les encouragements et le soutien moral tout au long de mes études.

Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler. Merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail.

*A ma grand-mère : **Yamouna***

*A mes chère frères : **Hamoudi, Nidal***

*A mes neveux : **Amir Racim, Fadi, Raïd Chakib***

A Toutes Mes Amies

*Spécialement : **Ines ...Tima ... Yousra ...Hasna...Kenza..***

*A ma moitié : **Anes Benserradj** qui n'a cessé de m'apporter Ses encouragements et son soutien.*

*A mon trinôme : **Maya, Ilhem***

A tous ceux et toutes celles qui m'ont accompagné et soutenu durant ces années de formation.

Merci d'être toujours là pour moi.

RAYANE

Table des matières

Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Introduction	1
Chapitre I Généralité sur l'espèce <i>Staphylococcus aureus</i>	
1. Description de l'espèce <i>S.aureus</i>	3
1.1.Définition et Historique	3
1.2.Habitat	3
1.3.Position Taxonomique et Classification	3
1.4.Caractères bactériologiques	4
1.4.1. Caractères morphologiques	4
1.4.2. Caractères biochimiques	4
1.4.3. Caractères cultureux	5
2. Facteurs de virulence	7
2.1.Composant s de la surface	7
2.2.Facteurs intervenant dans la colonisation, adhésion, invasion	8
2.3.substances élaborées par <i>S.aureus</i>	9
2.4. biofilm chez <i>S.aureus</i>	11
3. Support génétique de la virulence	11
3.1.Le génome de <i>S.aureus</i>	11
3.2.Eléments génétiques mobiles chez <i>S.aureus</i>	12
3.3.Rôle du système <i>agr</i> dans la régulation des facteurs de virulence	13
3.4. Types d'infections à <i>S.aureus</i>	14
3.4.1. Suppurations localisées	14
3.4.2. Septicémies et les endocardites	14
3.4.3. Manifestations digestives	14
3.4.4. Syndrome du choc toxique	15
Chapitre II La résistance de <i>S.aureus</i> aux antibiotiques	
1. Les antibiotiques	16
1.1.Historique	16
1.2.Définition	16
1.3.Critères de classification des antibiotiques	16
1.3.1. L'origine de l'antibiotique	16
1.3.2. Spectre d'activité antibactérienne	17
1.3.3. Mode d'action de l'antibiotique	17
1.4.Mécanisme d'action	17
1.4.1. Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne	18
1.4.2. Antibiotiques inhibant la synthèse protéique	19

1.4.3. Antibiotiques inhibant le fonctionnement de l'acide désoxyribonucléique	
19	
1.4.4. Antibiotiques entraînant la destruction de la membrane cytoplasmique	20
2. L'antibiorésistance	20
2.1. Définition	20
2.2. Types de résistance	20
2.2.1. Résistance naturelle	20
2.2.2. Résistance acquise	20
2.2.3. Résistance croisée	20
2.2.4. Co-résistance	21
2.3. Mécanismes génétiques de la résistance acquise	21
2.3.1. Résistance par mutation chromosomique	21
2.3.2. Résistance extra chromosomique	21
2.4. Mécanismes biochimiques de la résistance acquise	22
2.4.1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique	22
2.4.2. Modification de la cible	22
2.4.3. Phénomène d'efflux	22
2.4.4. Imperméabilité membranaire	22
3. <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline (SARM)	23
3.1. Emergence de SARM	23
3.2. SARM d'origine Hospitalière	24
3.3. SARM d'origine communautaire	25
3.4. Mécanisme d'action de la méticilline	25
3.5. Mécanisme de résistance à la méticilline chez <i>S.aureus</i>	25
3.6. Caractéristiques moléculaires du SARM	26
3.6.1. Cassette chromosomique staphylococcique (SCC <i>mec</i>)	26
3.6.2. Composition de la cassette	26
3.6.3. Différents types de SCC <i>mec</i>	27
3.7. Hypothèse sur l'acquisition de la cassette SCC <i>mec</i>	28
Chapitre III Méthodes de détection de <i>S.aureus</i> résistant à la méticilline	
1. Identification de <i>S.aureus</i>	29
1.1. Prélèvement	29
1.2. Isolement	29
1.2.1. Identification biochimique	29
1.2.2. Identification de <i>S.aureus</i> par la spectrométrie de masse MALDI-TOF	31
2. Etude de la sensibilité aux antibiotiques	31
2.1. L'antibiogramme	31
2.2. Recherche de la souche SARM	32
2.2.1. Test de céfoxitine	32
2.2.2. Test du Screening à l'oxacilline	33
2.3. Détection de la résistance à la méticilline par la mise en évidence de la PLP2a	34
2.4. Détection du gène <i>mecA</i> par PCR	34
3. Typage moléculaire des SARM	35

3.1. Electrophorèse en champ pulsé (PFGE)	35
3.2. Séquençage multi locus (MLST)	35
3.3. Typage du gène <i>spa</i>	35
3.4. Typage de la cassette Staphylococcique SCC <i>mec</i>	36
Chapitre IV analyse et discussion des articles	
1. Objectif	37
2. Articles analysés et critères de sélection	37
3. Analyse des données et Discussion	39
3.1. Répartition des souches de SARM selon le sexe et l'âge des patients	39
3.2. Répartition des souches de SARM selon le service d'hospitalisation	39
3.3. Répartition des souches de SARM selon la nature de prélèvements	40
3.4. SARM et SASM : Données épidémiologiques et cliniques	41
3.5. La résistance des souches de SARM aux antibiotiques	43
3.5.1. Bêtalactamines	44
3.5.2. Aminosides	45
3.5.3. Macrolides et lincosamides	45
3.5.4. Quinolones	45
3.5.5. Glycopeptides	46
3.5.6. Autres antibiotiques	46
3.6. Epidémiologie moléculaire	47
Conclusion et perspectives	50
Références bibliographiques	
Résumés	

Liste des abréviations

<i>agr</i>	accessory gene regulator.
Aw	Activity water
Bla Z	gène de résistance aux β -lactamines
BMR	Bactéries Multi Résistante
<i>ccr</i>	Cassette chromosome recombinase
GC	Teneur en guanine-cytosine
LPS	Lipopolysaccharides
MALDI-TOF	Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-Of-Flight
<i>mecA</i>	Methicillin resistance gene.
MLS	Macrolides, Lincosamides et la Streptogramines de type B
MLST	Multilocus Sequence Typing
ORL	Oto-rhino-laryngologie (Oreille, nez, larynx)
<i>Orf</i>	Open reading frame
PCR	Polymerase Chain Reaction
PFGE	Pulsed-field Gel Electrophoresis
PLP	Protéine liant la pénicilline
PVL	Panton-Valentine Leukocidin
<i>S.aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> Résistant à la Méricilline
SARM-C	<i>Staphylococcus aureus</i> Résistant à la Méricilline d'origine Communautaire
SARM-H	<i>Staphylococcus aureus</i> Résistant à la Méricilline Hospitalier
SASM	<i>Staphylococcus aureus</i> Sensible à la Méricilline
<i>SCCmec</i>	Staphylococcal Cassette Chromosome mec
<i>spa</i>	Staphylococcal protein A

TSST-1

toxine du choc toxique staphylococcique

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
Tableau 1	Les différents caractères bactériologiques de <i>Staphylococcus aureus</i>	04
Tableau 2	Facteurs de virulence de <i>S.aureus</i>	06
Tableau 3	Types de cassettes SCCmec chez <i>S.aureus</i>	28
Tableau 4	Synthèse des données à partir des articles analysés	38
Tableau 5	Répartition des souches de SARM selon l'âge et le sexe, dans les hôpitaux du Liban, Algérie et Iran	39
Tableau 6	Répartition des souches de SARM selon le service d'hospitalisation (basée sur les 4 études)	40
Tableau 7	Répartition (en nombre) des souches de SARM selon la nature des prélèvements (basée sur les 4 études)	41
Tableau 8	La fréquence (nombre de souches de SARM et leurs %) de la résistance de SARM aux antibiotiques dans les 4 études analysées	43
Tableau 9	Les caractéristiques moléculaires des isolats de SARM au niveau des hôpitaux de Frantz Fanon et Amizour, Namazi et Faghiri et l'AUB-MC	48

Liste des figures

Figure	Titre	Page
Figure 1	Aspect de <i>S.aureus</i> sous microscope électronique (X20000)	04
Figure 2	Les facteurs de virulence de <i>S.aureus</i> .	07
Figure 3	Le système <i>agr</i> de <i>S.aureus</i> .	14
Figure 4	Le mode d'action des antibiotiques	18
Figure 5	Les voies génétiques d'acquisition de résistance aux antibiotiques	23
Figure 6	Historique d'apparition des résistances aux antibiotiques chez <i>S.aureus</i>	24
Figure 7	Structure de la cassette <i>mec</i>	27
Figure 8	Exemple de la galerie API staph	30
Figure 9	Le principe de fonctionnement d'un spectromètre de masse de type MALDI-TOF	31
Figure 10	Exemple de résultat d'un antibiogramme de la souche de <i>S.aureus</i> .	32
Figure 11	Exemple d'un test de céfoxitine	33
Figure 12	Exemple d'un test de l'oxacilline	33
Figure 13	Répartition épidémiologique des SARM et SASM (basée sur les 4 études)	42

Introduction

Les staphylocoques, membres de notre écosystème cutané, ensemble avec les streptocoques et les pneumocoques font partie d'un groupe d'agents pathogènes à Gram positif opportunistes et envahissants, connus sous le nom de cocci pyogènes, responsables d'une variété d'infections humaines. *Staphylococcus aureus*, l'espèce la plus virulente du genre *Staphylococcus*, a émergé comme l'un des agents pathogènes humains les plus importants, et a été au cours des dernières décennies, une des principales causes des infections hospitalières et communautaires (Lowy, 1998 ; Lyon, 2011).

En 1960, la méticilline a été découverte, c'est une bêtalactamine mais dont le noyau est résistant à l'action des pénicillinases. Peu après l'introduction de ce nouvel antibiotique, des souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline (SARM) sont apparues.

Les SARM sont très souvent résistants à de nombreuses autres familles d'antibiotiques que celle de bêtalactamine, et plus récemment aux glycopeptides rendant plus complexe le choix de la meilleure option thérapeutique. Leur résistance est liée à leur grande plasticité génomique qui peut être acquise ou apportée par un plasmide ou d'autres éléments mobiles (cassette chromosomique staphylococcique, transposons, bactériophages et séquences d'insertion).

La forte prévalence des SARM en milieu hospitalier et communautaire font de ces bactéries une cible pour une surveillance épidémiologique renforcée. Selon le Réseau Algérien de Surveillance de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques (AARN), le taux des SARM était entre 29,16% en 2009 et 41,23% en 2018 avec un taux maximal de 46,33% en 2012- 2013. (Louaar, 2019).

Les infections liées aux SARM hospitaliers (SARM-H) ont visiblement imposé un lourd fardeau sur les ressources en soins de santé (Song *et al.*, 2011). Les SARM sont une cause fréquente d'épidémies et sont devenus endémiques dans beaucoup de régions où ils alourdissent le bilan de la morbidité, de la mortalité et le coût des soins associés aux infections nosocomiales.

L'utilisation extensive et fréquemment abusive des antibiotiques, couplée au non-respect des mesures d'hygiène et d'asepsie, a permis à ces infections à *S. aureus* une évolution fulgurante traduisant ainsi plusieurs épidémies. La prévalence croissante de *S. aureus* multi résistant aux médicaments et qui limite d'ailleurs les options thérapeutiques disponibles contre ce pathogène, est devenue une question préoccupante dans le monde entier

Dans ce contexte, ce présent travail a pour objectifs d'évaluer la prévalence des SARM dans différents centres hospitaliers répartis sur quatre pays et d'étudier leurs profils génotypiques de résistance aux antibiotiques.

Ainsi, ce document est scindé en deux grandes parties :

La première partie consiste en une synthèse bibliographique constituée de trois chapitres dont le premier est consacré aux notions générales sur l'espèce *Staphylococcus aureus* ; Le deuxième chapitre traite la résistance de *S. aureus* aux antibiotiques plus particulièrement à la méticilline ; Le troisième chapitre rassemble les méthodes utilisées au laboratoire pour la détection de *S.aureus* résistant à la méticilline.

La deuxième partie est la partie analytique : comporte l'analyse et la discussion de données basée sur les résultats de différents articles internationaux.

Chapitre I

Généralités sur l'espèce
Staphylococcus aureus

1. Description de l'espèce *Staphylococcus aureus*

1.1. Définition et Historique

La première découverte de cette bactérie était en 1878 par Robert Koch lors d'une observation microscopique d'un amas de cellules regroupée sous forme de grappe de raisin (Spicer, 2003 ; Aouati, 2009) ; une année plus tard Louis Pasteur avait isolé cette bactérie à partir des pus de furoncle et d'ostéomyélites décrit comme étant « un organisme unique, formé de petits points sphériques, réunis en double, rarement par quatre et très fréquemment associés en petits amas » (Le loir et Gautier, 2010). En 1882, le chirurgien Alexander Ogston avait donné le nom du Staphylocoque originaire des termes grecs Staphyle qui signifie grappe de raisin et Kokkos signifiant grain. En 1884 Rodenbach avait divisé le genre *Staphylococcus* en deux groupes en se basant sur la couleur des colonies obtenues où les colonies dorées sont appelées *Staphylococcus aureus*

1.2. Habitat

Staphylococcus aureus est une bactérie très répandue dans la nature, elle est résistante aux multiples conditions environnementales ce qui lui confère la capacité de survivre et de se multiplier dans des milieux extrêmes tels que la chaleur (résiste à une température de 60°C pendant 1heure), la salinité, la sécheresse. Ces caractéristiques permettent à ce germe de coloniser plusieurs écosystèmes y compris la flore de la peau et la muqueuse de l'homme et des animaux à sang chaud. Cette bactérie est généralement commensale et fait partie de la flore normale des individus, toutefois, certaines souches appartenant à cette espèce peuvent causer des infections (abcès) (Brisaboi *et al.*, 2003).

1.3. Position taxonomique et Classification

Selon la 9ème édition du Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, les staphylocoques sont classés parmi les bactéries à Gram positif pauvres en GC

Domaine	: Bacteria
Division (phylum XIII)	: Firmicutes
Classe	: Bacilli
Ordre	: Bacilliales
Famille	: <i>Staphylococcaceae</i>

Genre : *Staphylococcus*
Espèce : *Staphylococcus aureus*

1.4. Caractères bactériologiques

1.4.1. Caractères morphologiques

Staphylococcus aureus se présente sous forme de coque, Gram-positif avec un diamètre qui varie entre 0,5 à 1 µm (**Figure 1**). Elle est immobile, non sporulée et parfois encapsulée. *S.aureus* est capable de croître sur des milieux sélectifs (ex. Gélose Chapman) et non sélectifs (Gélose nutritive) (Denis *et al.*, 2007).

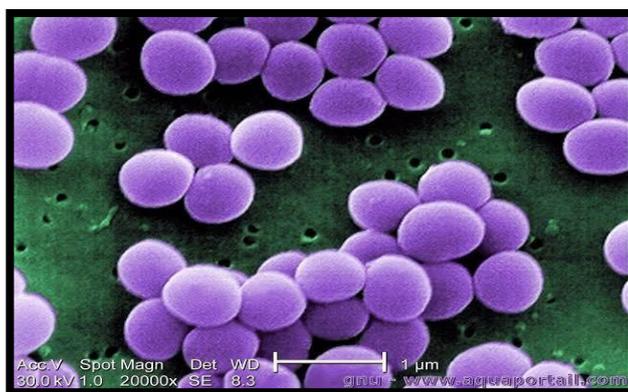


Figure 1. Aspect de *S. aureus* sous microscope électronique (X 20000)

1.4.2. Caractères biochimiques

Les souches de *S.aureus* sont indole -, acétone +, uréase +, elles réduisent le tellurite de potassium et les nitrates en nitrites, et produisent de l'ammoniaque à partir de l'arginine. (Denis *et al.*, 2007) . Le tableau ci –dessous résume les autres différents caractères bactériologiques de *Staphylococcus aureus*.

Tableau 1. Les Différents caractères bactériologiques de *Staphylococcus aureus*

Morphologie	Regroupé en paire, tétrade ou amas réguliers, Immobile, non sporulé
Dimension (µm)	0,5-1
Type respiratoire	Aéro anaérobie facultatif
Type trophique	Chimioorganotrophe
Métabolisme	Fermentaire et /ou respiratoire
Autres caractéristiques	Catalase positive-oxydase négative, Aw 0,83 Mésophile 37°C psychrophile (6-12°C)

1.4.3. Caractères culturels

S.aureus cultive facilement sur les milieux usuels, et sur les milieux sélectifs contenant des fortes concentrations en sels (NaCl 7,5% Chapman,) dans des conditions de pH et de température variables. (Le Minor et Veron, 1990). La température optimale de croissance est de 37°C et le pH optimal est de 7.5, mais de grandes variations sont tolérées respectivement de 10 à 45 °C et de 5,6 à 8,1 (Couture, 1990). Elle est aussi relativement résistante aux inhibiteurs bactériens comme le cristal violet et le tellurite de potassium et possède aussi de nombreuses résistances aux antibiotiques qui varient selon les souches

Tableau 2.Facteurs de virulence de *S.aureus* (Malachowa *et al.*, 2010)

Toxine/ Facteur de virulence (gène)	Pouvoir pathogène / mécanisme d'action
Protéine A	Invasion des défenses de l'hôte
Collagène lié à la protéine (<i>cna</i>)	Adhésion au collagène
Fibronectine liée à la protéine A, B (<i>fnbA,B</i>)	Attachement à la fibronectine
Clumping factor A, B (<i>clfA,B</i>)	Adhésion au fibrinogène
Staphyloferrin A, B (<i>SA,SB</i>)	Fixation à la lactoferrine et la transferrine
Coagulase (<i>coa</i>)	Liaison au fibrinogène
Staphylokinase (<i>ska</i>)	Invasion des défenses de l'hôte
FAME	Modification des lipides antibactériens de l'hôte
Toxine exfoliative A,B,D (<i>eta, etb, etd</i>)	Cause le syndrome de la peau ébouillante (SSSS) impétigo buleux, syndrome de Ritter chez le nouveau-né
Enterotoxine A-E (<i>sea-e,h</i>)	Super antigène (SAg), Toxi-infection alimentaire
A-hémolysine (<i>hla</i>)	Forme des pores à travers la membrane des cellules contaminées
Hyaluronidase (<i>hysA</i>)	Invasion des tissus
Staphylococcal superantigen-likeSSL	Visent les éléments de la réponse immunitaire innée
TSST-1 (<i>tst</i>)	Invasion des défenses de l'hôte avec des superantigènes responsables de TSS

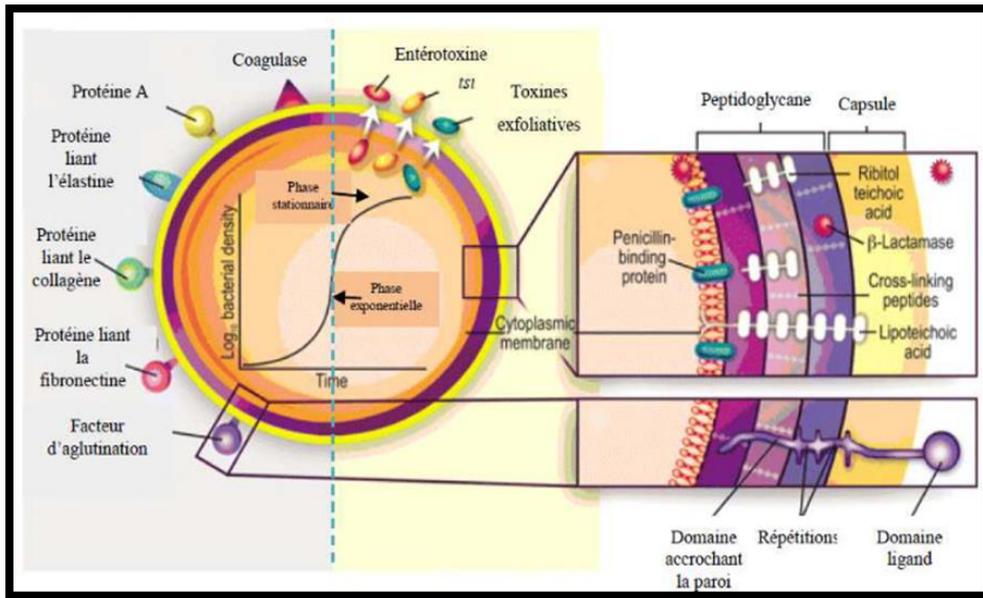


Figure 2. Facteurs de virulence de *S. aureus* (Gordon et Lowy 2008).

2. Facteurs de virulence

2.1. Composants de la surface

S. aureus affiche un certain nombre de facteurs qui ont la capacité d'interagir avec les mécanismes de défense de l'hôte. Cela comprend des éléments structuraux de la cellule bactérienne (Nehal *et al.*, 2010).

- **Peptidoglycane**

Chez *S. aureus*, le peptidoglycane est formé de chaînes linaires de l'acide N-acétylmuramique (NAM) qui est lié avec l'acide N-acétylglucosamine (NAG) par des liaisons β (1-4) et β (1-6), ces chaînes sont reliées grâce à des tetrapeptides qui se fixent sur l'acide N-acétylmuramique et un pont pentaglycine qui unisse une lysine d'un tetrapeptide à l'alanine du tetrapeptide suivant (Bosgiraud, 2003).

Lors d'une infection locale, l'excrétion de grandes quantités de peptidoglycane entraîne un mécanisme de chimiotactisme des cellules phagocytaires et provoque une libération des cytokines, ce qui conduit à la formation des lésions tissulaires (Chaby, 2010).

- **Acide teichoïque**

Il constitue 40% du poids de la paroi de *S.aureus*, ce polymère linéaire qui est lié au peptidoglycane de la paroi bactérienne est formé de ribitol ou de glycérol qui sont unis par des liaisons phosphodiester (Bosgiraud, 2003).

Chez les *S.aureus*, l'acide teichoïque ou autrement dit polysaccharides A joue un rôle de médiateur cellulaire entre la bactérie et la cellule hôte et favorise l'adhésion de la bactérie à la surface des muqueuses (Aly et Levit, 1987).

- **Les exopolysaccharides capsulaires**

La virulence chez *S.aureus* peut être exprimée par la formation d'un biofilm qui permet l'adhésion de la bactérie à la surface de la cellule hôte, ce biofilm est formé par une production d'exopolysaccharides ou glycocalix par *S.aureus*, ces polysaccharides capsulaires sont présents chez 90% des souches cliniques (Rouxet, 2006; Duas, 2008).

2.2. Facteurs intervenant dans la colonisation, adhésion, invasion

- **Protéine A (spa)**

Il s'agit d'une protéine antigénique de *S.aureus* (de PM 58KDa) qui se fixe par ses extrémités FC sur les immunoglobulines humaines (IgG) en provoquant l'inhibition de la phagocytose (Merino *et al.*, 2009).

- **Protéine de liaison au collagène (Cna)**

La protéine Cna de *S. aureus* permet l'adhésion aux tissus contenant du collagène, comme le cartilage. L'inactivation de gène *cna* entraîne une diminution de la virulence des souches mutées dans un modèle expérimental d'arthrite chez la souris (LE Loir et Gautier, 2010).

- **Protéine de liaison au fibronectine (FnBA et FnBB)**

Les récepteurs pour la fibronectine contribuent à l'adhérence de *S. aureus* aux caillots plasmatiques et aux biomatériaux ayant un contact prolongé avec le sang. Ils ont ainsi un rôle important dans l'initialisation des infections sur les corps étrangers (Freney, 2007).

- **Protéine de liaison au fibrinogène (clumping factor)**

Il s'agit d'une protéine de surface qui se fixe au corps bactérien, en provoquant l'agrégation des bactéries en présence de plasma. Le clumping factor permet à la bactérie d'être plus résistante vis-à-vis de la phagocytose en formant une sorte de coque autour d'elle et entraînant la formation d'embolus septiques (Fauchere et Avril, 2002).

2.3. Substances élaborées par *S.aureus*

Le but principal de la sécrétion de plusieurs enzymes et toxines par *S.aureus* est de lutter contre les phagocytoses et d'échapper notamment au système immunitaire de l'hôte

➤ **Enzymes**

- **Coagulase libre**

La Coagulase s'associe à la prothrombine de l'hôte pour faire un complexe appelé staphylothrombine, la thrombine ainsi activée va convertir le fibrinogène en fibrine. Elle recouvre les corps bactériens d'une coque de fibrine, ce qui les protège et bloque leur phagocytose et contribue à favoriser leur dissémination en provoquant la coagulation localisée (Todar, 2009).

- **Staphylokinase**

C'est une enzyme qui est constituée de 136 acides aminés et est capable de transformer le plasminogène en plasmine, enzyme qui cause une fragmentation des caillots. Elle est caractérisée aussi par la capacité de se lier à des peptides bactéricides appelés alpha-défensines produites par les polynucléaires neutrophiles en provoquant leurs inhibitions et donc une résistance à la réponse innée de l'hôte (Dubas, 2008).

- **Désoxyribonucléase thermostable**

Cette nucléase est une enzyme thermostable produite par toutes les souches de *S.aureus* qui hydrolyse l'ADN de la cellule hôte, elle intervient ainsi dans la formation des lésions (Bosgiraud, 2003).

- **Catalase**

Cette enzyme est capable de convertir le peroxyde d'hydrogène dans la cellule en molécules d'eau et d'oxygène en empêchant la formation des radicaux toxiques pour la bactérie (William, 2009)

- **Protéases**

Elles hydrolysent certaines protéines et contribuent à la destruction des caillots sanguins et à la formation de microembolies bactériennes, conduisant à des métastases septiques. (El kouri *et al.*, 1998).

- **Toxines**

Cinq principales toxines sont décrites chez *S.aureus*

- **Hémolysines ou staphylolysines**

Plusieurs ont été décrites (alpha, bêta, Gamma, delta), elles ont une action cytolytique sur les plaquettes et les globules rouge

- **La leucocidine de Panton Valentine (LPV)**

La leucocidine de Panton Valentine est une exotoxine qui se compose de deux protéines : LukS-pv et LukF-pv (20 à 27% d'homologie entre elles). Ces deux composants sont secrétés séparément puis s'assemblent en octamère à la surface des cellules cibles, ce qui provoquera la formation d'un pore au niveau de la membrane cellulaire.

- **Entérotoxine**

Ce sont des protéines thermostables responsables d'intoxication alimentaire (provoquant des symptômes comme la diarrhée, vomissements et douleurs abdominales). Sur le plan antigénique, huit entérotoxine sont identifiées: A,B ,C1,C2 ,C3 , D,E,et H, elle ne sont élaborées que par certaines souches appelées Staphylocoque entérotoxino-gènes. L'entérotoxine A est de loin la plus fréquente.

- **La toxine responsable du choc toxique Staphylococcique (TSST-1)**

La toxine du syndrome de choc toxique staphylococcique ou TSST-1 est un super-antigène retrouvé chez plus de 90% des souches responsables de ce syndrome (Fauchere, 2002). Cette toxine a un effet pyrogène et entraîne l'activation simultanée de plusieurs sous-populations lymphocytaires, ce qui entraîne la libération de plusieurs médiateurs responsables de la symptomatologie du choc staphylococcique (McDougal *et al.*, 2010).

- **L'exfoliatine**

Certaines souches de *Staphylococcus aureus* (environ 5%) sécrètent une toxine tropique cutanée : toxine épidermique ou exfoliatine.

Il existe deux sérotypes A et B : le gène codant pour le sérotype A est chromosomique (représentant 90% de la protéine exfoliée), et le gène codant pour le sérotype B est un plasmide (4% à 5% d'exfoliatines). Ces deux sérotypes peuvent être produits par la même souche (Avril *et al.*, 1992).

2.4. Biofilm chez *Staphylococcus aureus*

Les biofilms sont des communautés bactériennes attachées à une surface biotique ou abiotique. *S. aureus* peut persister sur ces surfaces grâce à sa capacité à former un biofilm. Cette structure protège la bactérie des défenses de l'hôte et de l'action des antimicrobiens (Otto, 2012).

3. Support génétique de la virulence

3.1. Le génome de *Staphylococcus aureus*

Le génome de six souches appartenant à l'espèce *S. aureus* a été séquencé. Il s'agit d'un chromosome circulaire qui comprend $2,82 \times 10^6$ à $2,9 \times 10^6$ pb. Le contenu en GC est de 33%. Entre 2592 et 2748 gènes ont été identifiés. Elle contient en général un plasmide de 20 000 à 25 000 pb contenant une trentaine de gènes (Baba *et al.*, 2002 ; Holden *et al.*, 2004 ; Kuroda *et al.*, 2001).

Le génome de *S. aureus* peut être divisé en deux : le 'core' génome (génome cœur) et le génome accessoire. Le premier est l'ensemble des gènes communs à toutes les souches de *Staphylococcus aureus*. Ce génome contient différents gènes de ménage, gènes nécessaires à la

croissance ainsi que quelques gènes codant pour des facteurs de virulence. Le génome accessoire de *S. aureus* est l'ensemble des gènes présents uniquement dans une souche étudiée ainsi que ceux présents dans deux ou plusieurs souches. Il est variable et peut contenir des gènes codant pour des résistances aux antibiotiques et des facteurs de virulence comme des exotoxines ou des superantigènes (Chua *et al.*, 2014 ; Alibayov *et al.*, 2014).

Le génome de *S. aureus* se caractérise par sa complexité et sa plasticité. La comparaison des génomes séquencés et l'analyse par la technique des micropuces à ADN d'un échantillon représentatif des différentes lignées de *S. aureus* montrent qu'environ 75% du génome est hautement conservé (Holden *et al.*, 2004; Lindsay et Holden, 2004). La plupart des gènes de ces régions conservées sont impliqués dans la réplication de l'ADN, la synthèse des protéines et les fonctions métaboliques.

Un quart du génome est caractérisé par une variabilité génétique importante et les gènes de ces régions sont dévolus à des fonctions non essentielles à la croissance et à la survie. Ces régions variables sont composées d'éléments génétiques mobiles acquis par transferts horizontaux à partir d'autres souches de *S. aureus* et d'autres espèces bactériennes plus ou moins éloignées (Fitzgerald *et al.*, 2001).

3.2. Eléments génétiques mobiles chez *Staphylococcus aureus*

- **Bactériophages**

Les bactériophages sont les virus qui infectent les bactéries, chez *S. aureus* ils insèrent leurs génomes viral dans le chromosome ou le plasmide bactérien, certains bactériophages portent des gènes qui codent pour des facteurs de virulence de *S. aureus* comme les entérotoxine et les leucicidines Panton-Valentine (Szmigielski *et al.*, 1999 ; Malachowa et Deleo ,2010).

- **Îlots de pathogénicité**

Les îlots de pathogénicité (SaPI, *Staphylococcus aureus* Pathogenicity Islands) sont des segments d'ADN chromosomique de grande taille probablement d'origine phagique qui portent divers gènes de virulence dont au moins un gène codant une exotoxine superantigénique. Ils comportent également des gènes d'intégrases responsables de leur mobilité (Novick, 2003).

- **Transposons**

Les transposons sont des segments d'ADN mobiles pouvant transporter avec eux des gènes de résistance aux antibiotiques, ils peuvent être retrouvés au niveau des cassettes staphylococcales (SCC), dans des bactériophages, dans le chromosome bactérien ou encore sur des plasmides (Snyder et Chapness 1997 ; Alibayov *et al.*, 2014).

- **Plasmides**

Les plasmides sont des molécules d'ADN auto-répliquées. Les staphylocoques portent généralement un ou plusieurs plasmides par cellule, ces plasmides ont un contenu génétique varié (Malachowa et Deleo, 2010). Les plasmides de *S. aureus* sont regroupés en trois groupes :

Premier groupe contient les petits plasmides non codant ou codant rarement pour plus d'un facteur de virulence présents en plusieurs copies.

Deuxième groupe contient de plus gros plasmides, présent en quelques exemplaires dans la cellule (4-6 copies), ce groupe de plasmide peut porter, des gènes de résistance aux antibiotiques.

Troisième groupe : contient les plus gros plasmides retrouvés chez *S. aureus* (30 000 - 60 000 pb). Ce type de plasmide code pour un déterminant de transfert par conjugaison (*tra*) en combinaison avec plusieurs marqueurs de résistances aux antibiotiques. (Berg *et al.*, 1998).

3.3. Rôle du système *agr* dans la régulation des facteurs de virulence

Ce système régule l'expression de plus de 70 gènes différents dont 23 codent pour des facteurs de virulence tels que des adhésines, des hémolysines, des superantigènes, il est constitué de cinq gènes d'intérêt : *agrA*, *agrB*, *agrC*, *agrD* et *hld* (Novick, 2008). (**Figure 3**).

Pendant la phase exponentielle, *S. aureus* synthétise les adhésines, alors qu'elle synthétise les toxines et les hydrolases pendant la phase post exponentielle, cette régulation est contrôlée principalement par le système *agr* (Kornblum, 1990 ; Projan 1997) Ainsi, le système *agr* fonctionnerait comme un quorum sensing, informant la bactérie sur la densité des staphylocoques dans son environnement (Ayliffe, 1997).

4.4. Syndrome du choc toxique

Le choc toxique staphylococcique qui est due à une toxine du staphylocoque (TSST), elles sont capables d'activer de façon polyclonale les lymphocytes T, entraînant la sécrétion massive de cytokines. Il en résulte une augmentation de la perméabilité capillaire et une fuite massive de liquide dans le secteur interstitiel responsable du choc (Dumitrescu, 2012).

Chapitre II

La résistance de *S.aureus*
aux antibiotiques

1. Les antibiotiques

1.1. Historique

L'histoire de l'antibiotique a commencé avec la découverte au hasard de la pénicilline en 1928 par Alexander Fleming à Londres, une substance secrétée par une moisissure qui est le *Penicillium glaucum* qui a l'aptitude d'empêcher la croissance bactérienne, cette substance avait donné de nouvelles perspectives aux traitements des infections bactériennes (Yves, 2009). La pénicilline a été introduite en clinique en 1946, mais après une utilisation de 15 ans une résistance est apparue vis-à-vis de ces molécules d'antibiotiques. (Gaudy et Buxeraud, 2005).

1.2. Définition

Les antibiotiques (du grec *anti* : contre, et *biôtikos* : qui concerne la vie) sont des substances chimiques, naturelles ou synthétiques, qui ont une action spécifique sur les micro-organismes.

Les antibiotiques sont définis par leurs :

- Activité antibactérienne (spectre d'activité),
- Toxicité sélective (mode d'action),
- Activité en milieu organique (pharmacocinétique),
- Bonne absorption et diffusion dans l'organisme (Yala *et al.*, 2001).

1.3. Critères de Classification des antibiotiques

La classification des antibiotiques peut se faire selon :

1.3.1. L'origine de l'antibiotique

- **Antibiotiques d'origine naturelle**

Ces antibiotiques sont produites majoritairement par des Actinomycètes microfilamenteuses, principalement le genre *Streptomyces* (Tétracycline, Aminoglycosides), soit par des champignons : *Penicillium* (Pénicilline), et d'autre par des bactéries non actinomycètes, en particulier les genres *Pseudomonas* et *Bacillus*.

- **Antibiotiques d'origine synthétique**

Ils sont obtenus par voie chimique soit à partir d'une reconstruction des substances primitivement extraites de microorganismes, soit à partir de dérivés artificiels (Sulfamides, Fluoroquinolones).

- **Antibiotiques d'origine semi-synthétique**

Obtenus par une modification d'une substance naturelle secrétée par un microorganisme (mécicilline) (Mehdi, 2008).

1.3.2. spectre d'activité antibactérienne

Il représente l'ensemble des espèces sur lesquelles l'antibiotique est actif, il en existe deux types :

- **Antibiotiques à large spectre** : agissent sur la majorité des espèces pathogènes à Gram positif et Gram négatif (bêtalactamine, céphalosporine)
- **Antibiotiques à spectre étroit** : sont efficaces sur un nombre limité d'agents infectieux leur permettant de cibler une pathologie en particulier (acide nalidixique, vancomycine) (Mangin, 2016).

1.3.3. Mode d'action de l'antibiotique

Les antibiotiques peuvent avoir deux modes d'action :

- **Action bactéricide** : l'antibiotique provoque la destruction de la bactérie en attaquant le peptidoglycane de la paroi bactérienne, la membrane cytoplasmique ou l'ADN (Batraud, 2017).
- **Action bactériostatique** : l'antibiotique inhibe la multiplication de la bactérie sans provoquer sa mort (Batraud, 2017).

1.4. Mécanismes d'action

Il existe différents types d'antibiotiques capables d'agir sur les bactéries selon différents mécanismes (**Figure 4**).

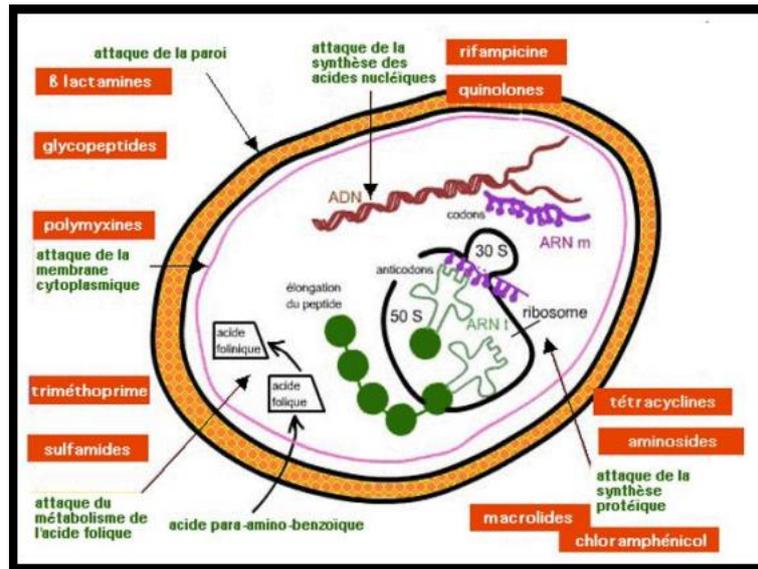


Figure 4. Mode d'action des antibiotiques (Meziani, 2012 ; Mammeri, 2013).

1.4.1. Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne

- **bêtalactamine**

Les bêta-lactamines présentent une analogie structurale avec un constituant du peptidoglycane en formation, le dipeptides D-ala-D-ala, ce constituant est le substrat naturel des enzymes qui catalysent la synthèse de peptidoglycane appelés les protéines liant les pénicillines (PLP) (exemple : les transpeptidases).

Lorsque les bêta-lactamines se fixent aux PLP, elles agissent en "substrat suicide" et bloquent le fonctionnement de ces enzymes, inhibant ainsi la formation du peptidoglycane et entraînant la lyse bactérienne. (Gaudy et Bixeraud, 2005).

- **Glycopeptides**

Principalement la vancomycine et la teicoplanine qui sont réservées aux bactéries à Gram positif, elles sont inactives sur les bactéries à Gram négatif à cause de leurs poids moléculaires élevés qui ne leur permet pas de passer à travers la membrane externe. (Yala *et al.*, 2001).

Les glycopeptides sont des inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne. Ils inhibent la transglycolysation en se liant au dipeptide terminal du peptidoglycane, en se chélatant à l'aminoacyl-D-alanyl-D-alanine. Ce sont des antibiotiques bactéricides à activité temps-dépendante, avec peu d'effet post antibiotique.

1.4.2. Antibiotiques inhibant la synthèse protéique

- **Aminoside**

Les aminosides perturbent la synthèse des protéines, par l'inhibition de la traduction aux stades d'initiation, d'élongation et de terminaison, ce qui entraîne la destruction bactérienne. Leurs cible est l'ARN 16S du ribosome bactérien. Ce sont des antibiotiques bactéricides (Lambert et Courvalin, 2000 ; Lambert, 2006).

- **Macrolides, lincosamides et streptogramines**

Les macrolides se fixent sur l'unité 50 S du ribosome et bloquent le dernier stade de la synthèse protéique.

Les lincosamides agissent sur la fraction 50 S du ribosome en inhibant la phase initiale de la synthèse protéique.

Les streptogramines agissent sur la sous unité 50 S du ribosome en bloquant en deux étapes différentes la synthèse de la chaîne peptidique. (Yala *et al.*, 2001).

Les macrolides et les lincosamides sont bactériostatiques, tandis que les streptogramines sont bactéricides (Bosgiraud, 2003).

1.4.3. Antibiotiques inhibant le fonctionnement de l'acide désoxyribonucléique

- **Quinolone**

Les quinolones se fixent sur le complexe ADN-ADN gyrase ce qui empêche la réplication et la transcription de l'ADN de la bactérie (Yala *et al.*, 2001).

- **Association de sulfamides triméthoprime**

Ces deux molécules interfèrent avec la synthèse des folates, processus clé du métabolisme cellulaire, perturbant ainsi la synthèse des acides nucléiques et des protéines (Le Loir et Gautier, 2010)

1.4.4. Antibiotiques entraînant la destruction de la membrane cytoplasmique

- **Polymxines**

Ils se fixent sur les membranes bactériennes et les désorganisent, ils n'agissent que sur les bactéries à Gram négatif (Singleton, 2005).

2. L'antibiorésistance

2.1. Définition

Une souche bactérienne est dite résistante quand elle supporte une concentration d'antibiotiques notablement 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 (Guillot, 1989). Cette résistance est soit endogène (par mutation chromosomique) soit exogène (par acquisition de matériel génétique tels que les plasmides ou les transposons) (Courvalin, 2008).

2.2. Types de résistance

2.2.1. résistance naturelle

La résistance naturelle ou résistance intrinsèque existe naturellement chez tous les membres d'un genre ou d'une espèce bactérienne, elle est transmise uniquement à la descendance (transmission verticale). Ce type de résistance peut être dû à l'inaccessibilité de la cible pour l'antibiotique (faible affinité), ou à l'absence de la cible. (Yala, 2001 ; Habera et Bahmed, 2017).

2.2.2. résistance acquise

La résistance acquise se définit comme une caractéristique propre à quelques souches bactériennes d'un genre ou d'une espèce particulière. Elle peut s'acquérir soit par mutation chromosomique qui est un phénomène spontané et rare et n'explique qu'une faible partie des résistances rencontrées en clinique soit par acquisition de matériel génétique exogène (Prescott, 2000)

2.2.3. résistance croisée

On parle de résistance croisée, lorsqu'une résistance à un antibiotique engendre une résistance à un autre composé par un seul et même mécanisme biochimique, elle peut survenir

parmi tous les membres d'une classe d'antibiotiques (Les sulfamidés par exemple), ou être limité à quelques membres d'un groupe, (les aminoglycosides par exemple) (Muylert et Mainil, 2012).

2.2.4. Co-résistance

Elle se définit, quant à elle, comme l'existence au sein d'une bactérie de plusieurs mécanismes conférant chacun une résistance à diverses familles d'antibiotiques. (Muylert et Mainil, 2012).

2.3. Mécanismes génétiques de la résistance acquise

2.3.1. Résistance par mutation chromosomique

Cette mutation aura pour conséquence la modification ou la perte d'un gène pouvant entraîner soit une modification de la perméabilité à un ou plusieurs antibiotiques, soit une modification de la cible pariétale ou intracellulaire de l'antibiotique. Les gènes de résistance se situent alors dans le chromosome de la bactérie. Parmi les antibiotiques concernés : les quinolones, la fosfomycine et les rifamycines (Calgagno, 2011).

2.3.2. Résistance extra chromosomique

Il s'agit du transfert horizontal de gènes qui permet à un organisme d'intégrer du matériel génétique provenant d'un autre organisme sans en être le descendant. Les mécanismes utilisés sont la conjugaison, la transduction et la transformation. Les éléments échangés sont des éléments génétiques mobiles, des plasmides (cas le plus fréquent), des transposons ou des intégrons (**figure 5**) (Calgagno, 2011).

- **Conjugaison** : un processus sexuel strict qui nécessite un contact préalable et l'appariement entre deux bactéries de sexe différent avec la formation d'un pont cytoplasmique permettant les échanges bactériens, dont celui du chromosome. (Ziai, 2014).
- **Transformation** : un mécanisme par lequel il y a un transfert d'ADN d'une bactérie donatrice à une bactérie réceptrice dite en état de compétence. Le transfert partiel du chromosome limité à quelque espèce bactérienne, entraîne l'acquisition par la bactérie réceptrice de nouveau caractère génétique stable et transmissible (Boulhbal, 2009).
- **Transduction** : c'est le transfert d'ADN bactérien par l'intermédiaire de bactériophages (Ziai, 2014).

2.4. Mécanismes biochimiques de la résistance acquise

2.4.1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique

Il existe de nombreuses enzymes produites par certaines bactéries qui détruisent l'antibiotique par divers mécanismes chimiques (hydrolyse, acétylation, phosphorylation).

2.4.2. Modification de la cible

Cette résistance intervient lors de l'étape de la reconnaissance de la cible par l'antibiotique, il s'agit soit d'une mauvaise affinité de certains antibiotiques avec leurs cibles, soit par une modification de la cible et perte de l'affinité avec l'antibiotique.

2.4.3. Phénomène d'efflux

Ce mécanisme a été observé pour la première fois avec la tétracycline. L'antibiotique rentre dans la bactérie, mais avant qu'il puisse se fixer sur sa cible, il est pris en charge par des protéines membranaires et excrété vers l'extérieur de la bactérie.

2.4.4. Imperméabilité membranaire

Par diminution quantitative ou modification des porines (caveaux de pénétration des antibiotiques à travers la membrane externe) des bactéries provoquant la résistance par défaut de pénétration passive de l'antibiotique (Rahal, 2013).

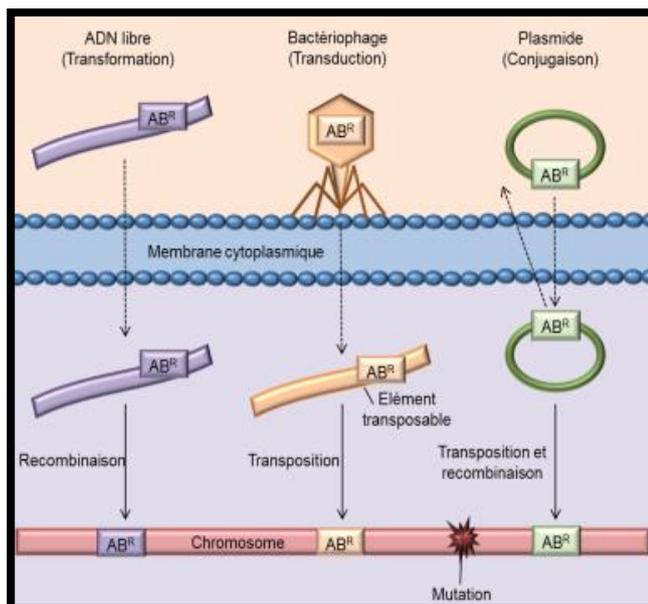


Figure 5. Les voies génétiques d'acquisition de résistance aux antibiotiques (Alekhun et Levy, 2007)

3. *Staphylococcus aureus* résistante à la méticilline (SARM)

3.1. Émergence de SARM

En 1953, le Canada a isolé la première souche de *Staphylococcus aureus* résistante à la pénicilline. Dans les années 1960, la découverte de la méticilline dans la famille des β -lactamines a soulevé un grand espoir. Cependant, la réapparition de souches de *Staphylococcus aureus* résistantes aux antibiotiques n'a pas pris longtemps. Elle a été signalée en 1961 au Royaume-Uni. En 1975, ces souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (SARM) devinrent l'une des premières causes d'infections nosocomiales et connurent un «succès» mondial (**Figure6**) (Yves, 2009)

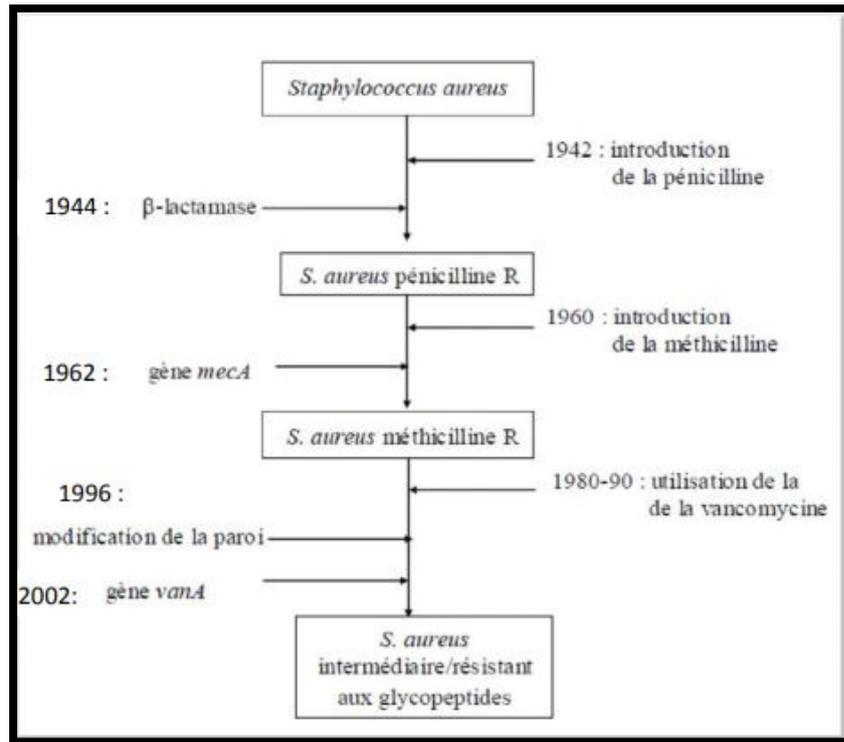


Figure 6. Historique d'apparition des résistances aux antibiotiques chez *S. aureus* (Corne, 2004 ; Hardy *et al.*, 2004).

3.2. SARM d'origine Hospitalière

Les premiers SARM sont apparus dans des centres hospitaliers en Angleterre. La souche SARM-H est impliquée généralement dans les cas de pneumonies, infections post-opératoires et infections urinaires. Les souches causant ce type d'infection sont souvent multi résistantes.

L'électrophorèse en champ pulsé a identifié cinq clones pandémiques majeurs de SARM-H, qui sont : le clone ibérique (ST247-SCCmecIA), le clone brésilien (ST239-SCCmecIIIA), le clone hongrois (ST239- SCCmecIII), le clone New York / Japon (ST5-SCCmecII), et le clone pédiatrique (ST5-SCCmecIV).

Des résistances à d'autres catégories d'antibiotiques (autres que la bêtalactamine), notamment envers la ciprofloxacine, le levofloxacin, le linélozide, la clindamycine, la tétracycline, l'érythromycine, le triméthoprime, l'acide fusidique, la daptomycine et la rifampicine ont été observées chez SARM-H.(Xia *et al.*, 2013 ; Enright, 2002).

Parmi les facteurs de virulences retrouvés chez SARM-H ; le biofilm, les adhésines, les superantigènes et les toxines (Portillo *et al.*, 2013).

3.3. SARM d'origine communautaire

Les souches de SARM acquises en communauté (SARM-C) tiennent leur nom du fait qu'elles ont été détectées dans la communauté chez des personnes n'ayant aucun facteur de risque tel qu'une hospitalisation récente ou encore un affaiblissement du système immunitaire par la maladie ou encore par l'âge du porteur. (Chambers, 2001). Au niveau de la virulence, il a été démontré que ces souches se multiplient beaucoup plus rapidement que le SARM retrouvé en milieu hospitalier (Okuma *et al.*, 2002).

3.4. Mécanisme d'action de la méticilline

La méticilline est un antibiotique semi-synthétique dérivé de la pénicilline qui appartient à la classe de bêtalactamine, il était introduit la première fois en 1959 pour traiter les infections causées par *Staphylococcus aureus* résistante à la pénicilline. Il est administré par voie intraveineuse ou injection intramusculaire (Kara, 2016 ; Braman 2011).

Comme toutes les bêtalactamine, la méticilline agit en se fixant sur des enzymes qui catalysent la création de ponts peptidiques entre les chaînes glycaniques, ce qui est nécessaire à la synthèse de la paroi bactérienne. Lorsqu'elle se fixe, elle empêche la polymérisation de la paroi bactérienne provoquant ainsi la lyse de la cellule bactérienne (Chaalal, 2013).

3.5. Mécanisme de résistance à la méticilline chez *Staphylococcus aureus*

Au fil du temps, les souches de SARM ont été observées dans les milieux hospitalier et, plus récemment, dans la communauté. Cette résistance est due à l'acquisition d'un élément génétique particulier, la cassette *mec* (Mireille, 2008).

SARM résiste à la méticilline par le mécanisme de modification de la cible des Bêtalactamine qui est une protéine d'une fonction enzymatique appelée la protéine liant à la pénicilline (PLP), ou (PBP) pour Penicillin binding proteins.

Dans la nature *S.aureus* possède quatre PLP, pour que l'activité antibactérienne des bêtalactamine soit efficace, il doit se lier avec plus d'une PLP pour l'inhiber.

S. aureus résistantes à la méticilline produit une protéine supplémentaire appelé PLP2a sous le contrôle du gène *mecA* localisé sur un élément génétique mobile chromosomique appelé staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) (Tattevin, 2011 ; Del Giudice *et al.*, 2012). Cette protéine est une transpeptidase essentielle pour la synthèse de la paroi cellulaire et la

croissance en présence de bêta -lactamines puisque les autres PLP sont inactivées (De Jonge *et al.*, 1992; Pinho *et al.*, 2001).

3.6. Caractéristiques moléculaires du SARM

3.6.1. Casette chromosomique staphylococcique (SCC*mec*)

La cassette *mec*, aussi appelé SCC*mec* (Staphylococcal Cassette Chromosome *mec*) est un élément génétique mobile, présent uniquement chez les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (Hiramatsu *et al.*, 2001; Zhang *et al.*, 2005). Elle correspond à un fragment d'ADN de 21 à 67 kb intégré dans le chromosome des SARM au niveau d'un site unique appelé attB*sc* localisé près de l'origine de réplication du chromosome bactérien (Kuroda *et al.*, 2001). Cet élément confère la résistance à la méticilline par l'entremise du gène *mecA* présent sur cet élément qui code pour la PLP2a qui possède une faible affinité pour les antibiotiques de type bêta -lactamines (Hiramatsu *et al.*, 2001).

La cassette *mec* comporte deux éléments essentiels : le complexe du gène *mecA* et un complexe de gènes codant des recombinases *ccr* (cassette chromosome recombinase) assurant les phénomènes d'intégration et d'excision de la cassette (**figure7**).

3.6.2. Composition de la cassette

- **Complexe *ccr***

Ce complexe est constitué du gène *ccr* entouré par des *orfs*, ces gènes sont appelée *ccrA* et *ccrB* « cassette chromosomal recombinase genes A and B » qui codent pour des recombinases, ces dernières appartiennent à la famille des innervases qui catalysent l'excision et l'intégration de la cassette *mec* dans le chromosome et donc assurent sa mobilité (Ito *et al.*, 1999 ; Hiramastu *et al.*, 2001).

- **Complexe *mec***

Le complexe *mec* est constitué d'une copie intacte du gène *mecA*, d'une copie de la séquence d'insertion IS431 et des gènes régulateurs du gène *mecA* : *mecI* (codant un répresseur transcriptionnel de *mecA*) et *mecRI* (codant la protéine MecR1). MecR1 détecte la présence de bêtalactamines grâce à son domaine extracellulaire. Une fois l'antibiotique lié, il y a activation du domaine intracellulaire qui acquiert une activité protéasique et dégrade le répresseur *MecI*, favorisant ainsi l'expression de *mecA*. Ces gènes régulateurs peuvent être intacts ou tronqués, les mutations survenant au niveau de ces gènes régulateurs pouvant affecter le niveau de

résistance à la méticilline. À ce jour, cinq classes de complexe *mec* (A à E) ont été décrites chez les Staphylocoques (Katayama, 2000).

- **Région j**

La cassette *mec* est composée de trois région J « joining regions » (J1-J3), elles sont disposés dans le même ordre dans les différentes cassettes *mec* selon l'ordre suivant : la région J1 qui est située du côté droit de la cassette, la région J2 entre le complexe *mec* et *ccr* et la région J3 à la jonction chromosomique gauche adjacente à l'*orfX*, elles sont considérées comme des cibles pour les plasmides ou les transposons qui portent des gènes de résistance aux antibiotiques. (Hiramatsu *et al.* , 2002).

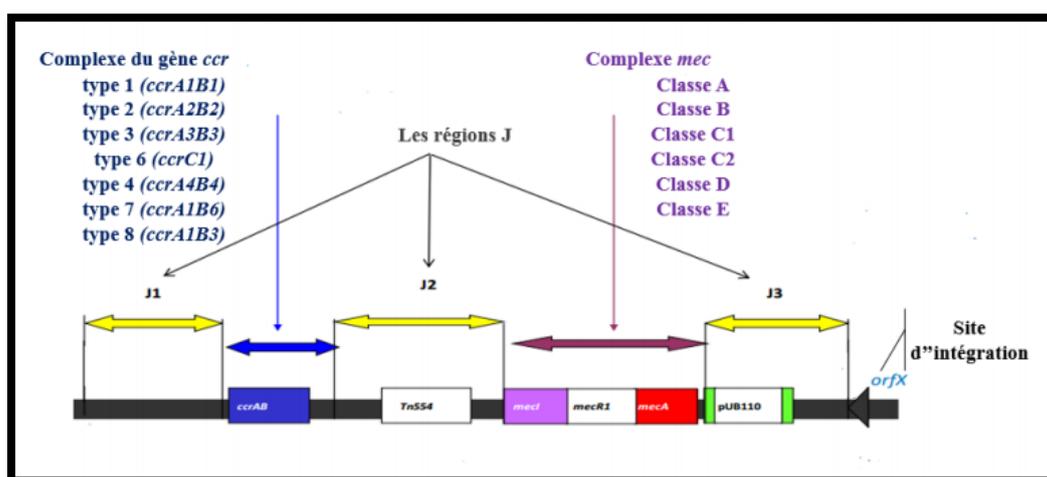


Figure 7. Structure de la cassette *mec* (Alioua, 2016)

3.6.3. Différents types SCC*mec*

La combinaison des différentes classes de complexe *mec* et des cinq types de complexes de recombinases permet de définir à ce jour 8 types de cassettes (I-VIII) (Tableau 3). Ces huit types diffèrent d'une part, par leurs structures et leurs tailles (20 à 66 kb) et d'autre part, par leurs répertoires de résistances aux antibiotiques (Ito *et al.*, 2004 ; Oliveira et de Lencastre , 2002 ; Zhang *et al.*, 2009)

Tableau 3.Types de cassettes SCCmec chez *S.aureus* (Dumitrescu *et al.*,2010).

Type SCCmec	Complexe mec	Complexe des gènes de recombinaisons <i>ccr</i>	Taille (kb)	Autres résistances
I(AB)	Classe B	1(<i>ccrA1B1</i>)	34	K,T
II (2A)	Classe A	2(<i>ccrA2B2</i>)	52	K,T,Ery,S
III (3A)	Classe A	3(<i>ccrA3B3</i>)	66	K,T,Ery,Tet,Cd ,Hg
IV (2B)	Classe B	2(<i>ccrA2B2</i>)	20 à 24	-
V (5C2)	Classe C2	5(<i>ccrC</i>)	28	-
VI (4B)	Classe B	4(<i>ccrA4B4</i>)	22	-
VII(SC1)	Classe C1	5(<i>ccrC</i>)	33	-
VIII (4A)	Classe A	4(<i>ccrA4B4</i>)	32	Ery

K : kanamycine, T : tobramycine, Ery : érythromycine, Tet : tétracycline, Sp : spectinomycine, Cd : cadmium, Hg : mercure

3.7. Hypothèses sur l'acquisition de la cassette SCCmec

L'origine de la cassette de résistance demeure inconnue. Cependant, différents indices comme la présence d'un gène *mecA* homologue chez *Staphylococcus sciuri* ou la présence de la séquence d'insertion IS1272 chez *Staphylococcus haemolyticus* retrouvée dans les types I et IV de SCCmec orientent vers l'hypothèse d'un échange horizontal entre *S. aureus* et des staphylocoques à coagulase négative (katayama *et al.*, 2003).

Chapitre III

Méthodes de détection de
***S.aureus* résistant à la**
méticilline

1. Identification de *S.aureus*

1.1. Prélèvement

Le prélèvement s'effectue à l'aide d'écouvillons stériles en respectant toutes les mesures d'asepsie. Il peut être effectué à partir de divers produits potentiellement pathologiques (pus, sang, liquide Céphalo-rachidien LCR, liquides des ponctions, urines).

Dans le cas d'un dépistage des porteurs de SARM, un prélèvement nasal est réalisé. (Louaar, 2019)

1.2. Isolement

L'isolement peut être effectué en ensemençant le prélèvement sur un milieu de culture solide tel que la gélose au sang frais (GSF) ou cuit (GSC). Les échantillons susceptibles d'être contaminés par d'autres microorganismes peuvent être ensemencés sur la gélose Chapman, ce qui permet aux staphylocoques qui sont halotolérants de pousser (Freney, 2007). L'incubation est réalisée à 37 °C pendant 24 heures.

1.3. Identification biochimique

Les souches de *S.aureus* donnent des colonies jaunes crémeuses bombées de 1 à 2 µm de diamètre dégradant le mannitol en acide lactique sur le milieu Chapman (abaissement du pH = acidification du milieu).

Les souches isolées sont identifiées par des techniques microbiologiques standard, à savoir, coloration de Gram, test de catalase, test de coagulase et enfin par les galeries biochimiques API 20 Staph (Bio Mérieux) (Rebiahi, 2011).

- **recherche de la catalase**

La catalase est une enzyme qui catalyse la décomposition du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) en eau et en Oxygène. Cette enzyme du groupe des oxydoréductases catalyse la transformation par dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau et dioxygène

- **recherche de la coagulase**

La propriété de *S. aureus* de provoquer la coagulation d'un plasma est un critère important de son identification. Elle est due à la sécrétion d'une enzyme thermostable, la

staphylocoagulase ou coagulase qui agit en liaison avec la prothrombine (Idri et Ait Bouda, 2016).

S.aureus produit deux types de coagulase, celle à l'état libre et celle à l'état lié. La coagulase à l'état libre est une enzyme extracellulaire produite lorsque l'organisme est cultivé dans du bouillon. La coagulase à l'état lié, également appelée facteur d'agglutination, reste attachée à la paroi cellulaire de l'organisme.

- **Recherche d'une DNase (désoxyribonucléase)**

Certaines bactéries sont capables d'hydrolyser l'acide désoxyribonucléique grâce à une enzyme : la DNase. La mise en évidence chez *Staphylococcus* d'une DNase thermostable suffit à l'identification de l'espèce *S.aureus*. (Rebiahi, 2011).

- **Test Désoxyribonucléase (DNase)**

Est utilisé pour déterminer la capacité d'un organisme à hydrolyser l'ADN et à l'utiliser comme source de carbone et d'énergie pour la croissance.

- **Système d'identification biochimique API Staph**

C'est un système miniaturisé et standardisé des techniques conventionnelles pour l'identification des genres *Staphylococcus*. La galerie API Staph comporte 20 microtubes contenant des substrats déshydratés. Les microtubes sont inoculés avec une suspension bactérienne réalisée dans API Staph Medium qui reconstitue les tests. Les réactions produites pendant la période d'incubation se traduisent par des virages colorés spontanés ou révélés par l'addition de réactifs. La lecture de ces réactions se fait à l'aide du Tableau de lecture et l'identification est obtenue à l'aide du Catalogue Analytique ou d'un logiciel d'identification (Adoui, 2019).



Figure 8.Exemple de la galerie API Staph (Bramhia, 2016)

1.4. Identification de *S. aureus* par la spectrométrie de masse MALDI-TOF

La principale application de la spectrométrie de masse MALDI-TOF en microbiologie clinique est l'identification des microorganismes par analyse de leurs protéines totales (protéines ribosomales et protéines associées aux membranes). Cette technique permet d'identifier la plupart des bactéries en quelques minutes seulement (Descy *et al.*, 2010).

Le principe du MALDI-TOF-MS est simple : des ions de masse et de charge différentes soumis à un champ électrique se déplacent, et la distance parcourue en un temps donné est fonction du rapport masse sur charge (m/z) (Claydon *et al.*, 1996).

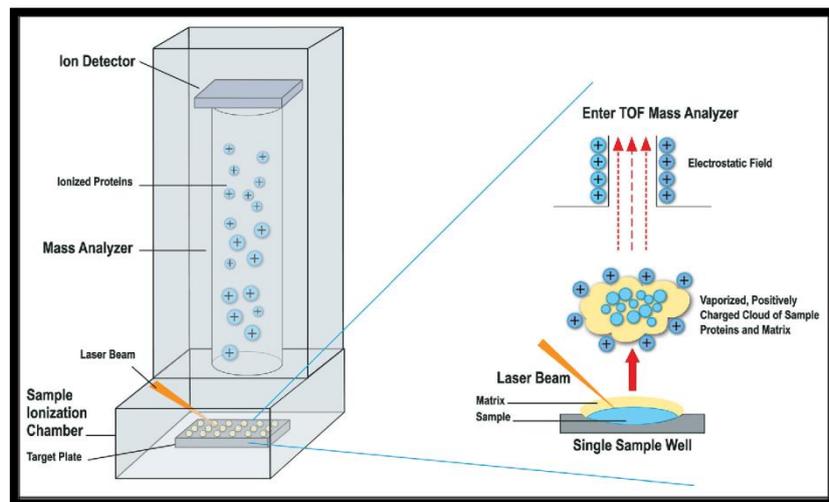


Figure 9. Principe de fonctionnement d'un spectromètre de masse de type MALDI-TOF (Patel, 2015)

2. Etude de la sensibilité aux antibiotiques

2.1. L'Antibiogramme

C'est un test *in vitro* de sensibilité d'une bactérie à un ou plusieurs antibiotiques par la technique de diffusion sur milieux gélosés.

Les souches de *S.aureus* isolées sont soumises à un panel de molécules d'antibiotiques selon la méthode de diffusion des disques sur gélose Muller-Hinton, en suivant les recommandations du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (Soussy, 2011)

Cette méthode passe principalement par trois étapes, à savoir ; la Préparation de l'inoculum, l'ensemencement par écouvillonnage et l'application des disques d'antibiotiques.

La lecture est faite par la mesurer avec précision des différents diamètres des zones d'inhibition, en comparant les résultats obtenus aux valeurs critiques.

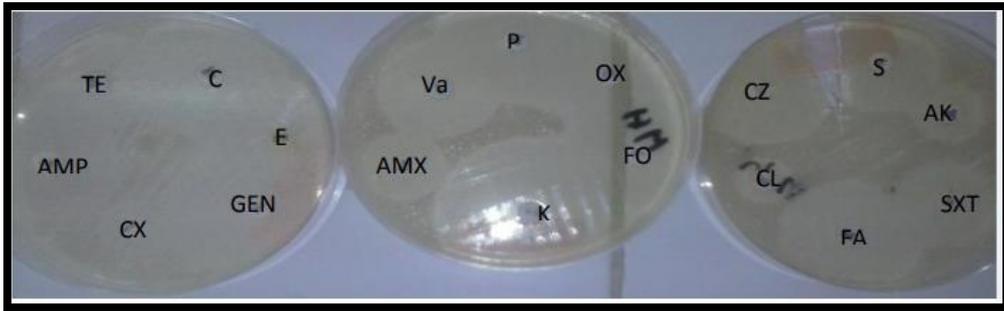


Figure 10.Exemple de résultat d'un antibiogramme de la souche de *Staphylococcus aureus* (Brahmia, 2016)

2.2. Recherche de la souche SARM

2.2.1. Test de céfoxitine

La détection de la résistance des staphylocoques aux pénicillines M (oxacilline, cloxacilline) est recherchée à l'aide d'un disque de céfoxitine (30 µg) et de moxalactam (30 µg) dans les conditions standard de l'antibiogramme des Staphylocoques.

- Les souches présentant un diamètre supérieur ou égal à 27 mm (céfoxitine) ou 24 mm (moxalactam) sont dites sensibles aux isoxazolyl-pénicillines.
- Les souches présentant un diamètre inférieur à 25 mm (céfoxitine) ou 23 mm (moxalactam) sont dites résistantes.
- Les souches présentant un diamètre compris entre ces bornes, il est nécessaire de rechercher la PLP2a par un test d'agglutination au latex (Soussy, 2012)



Figure 11 Exemple d'un test de céfoxitine

2.2.2. Test du Screening à l'Oxacilline

Le dépistage des souches de *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM) se fait sur gélose Mueller-Hinton additionnée de 4% de Na Cl et contenant une concentration finale de 6µg/ml d'oxacilline selon les lignes directrices du CLSI (2014).Après une incubation à 37°C pendant 24 heures ; La présence des colonies indique une résistance à l'Oxacilline (Habera et Bahmed, 2017).

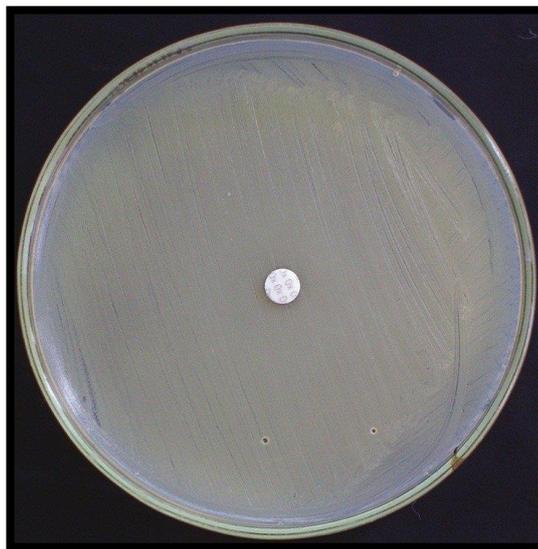


Figure 12 Exemple d'un test d'oxacilline

2.3. Détection de la résistance à la méticilline par la mise en évidence de la PLP2a

Les méthodes conventionnelles d'antibiogramme pour l'identification des SARM ne sont pas toujours fiables car l'expression phénotypique de la résistance *in vivo* est variable. La détermination précise de la résistance à la méticilline est sujette aux variations d'inoculum, température et temps d'incubation, pH du milieu, concentration en sel, etc.

Il est possible maintenant de détecter en routine le produit du gène codant pour la résistance à la méticilline (*mecA*), c'est-à-dire les protéines liant la pénicilline (PLP2).

Le test utilisé est un test rapide d'agglutination au latex qui détecte les PLP2a dans un but diagnostic et épidémiologique

Les particules de latex sont sensibilisées par un anticorps monoclonal dirigé contre les PLP2a et qui réagit spécifiquement avec les SARM, donnant une agglutination bien visible

- L'agglutination est observée dans un délai de 3 minutes avec le latex de test mais pas avec le latex de contrôle : Positif à la PLP2 / (SARM)
- Pas d'agglutination observée dans un délai de 3 minutes, quel que soit le réactif (latex de test ou de contrôle) : Négatif à la PLP2 / (SASM)
- L'agglutination est observée dans un délai de 3 minutes avec le latex de contrôle : Non déterminé (Louaar, 2019).

2.4. Détection du gène *mecA* par PCR

La PCR (Polymerase Chain Reaction ou Réaction de Polymérisation en Chaîne) est une technique d'amplification d'ADN *in vitro*. Elle permet d'obtenir un très grand nombre de copies d'une séquence d'ADN choisi. Les amorces utilisées dans l'amplification permettent l'identification des gènes spécifiques des souches bactériennes.

Tous les SARM ont le gène *mecA*, ainsi l'utilisation d'amorces spécifiques à ce gène permet la différenciation entre les SARM et les SASM. La PCR classique peut donner des résultats en 2-3 heures, en moins d'une heure pour d'autres PCR et peuvent être réalisées directement à partir de prélèvements cliniques, ce qui est utile lorsque le dépistage rapide de SARM est nécessaire (Havill et Boyce, 2010).

3. Typage moléculaire des SARM

Le typage bactérien est devenu un outil clinique important pour établir avec certitude la source d'une épidémie, la présence éventuelle d'une chaîne de transmission et son mécanisme (Maslow *et al.*, 1993).

Le typage des souches de *S. aureus* ou de SARM peut s'effectuer de plusieurs façons. La biologie moléculaire a permis le développement de plusieurs techniques ciblant différents éléments génétiques. Voici une description des techniques les plus utilisées

3.1. Electrophorèse en champ pulsé (PFGE)

Cette technique est fondée sur la restriction de l'ADN génomique extrait avec précaution dans une matrice d'agarose par une enzyme dont la fréquence de coupure est rare. L'enzyme *SmaI*, qui reconnaît la séquence CCCGGG, est généralement utilisée pour *S. aureus*. Ainsi, on obtient un nombre restreint (entre 5 et 20) de taille variant de 10 et 800 kb qui ne peuvent être séparés que par une électrophorèse en champs pulsés (Murchan *et al.*, 2009).

3.2. Le séquençage multilocus (MLST)

Le MLST est une technique de typage qui nécessite le séquençage de fragments internes (≈ 450 pb) de 7 gènes de ménage différents chez *S. aureus* (*arcC*, *aroE*, *glpF*, *gmk*, *pta*, *tpi* et *yqiL*). Ces gènes sont impliqués dans le métabolisme cellulaire de base et conservés au sein de *S. aureus* (Kahl *et al.*, 2005).

Pour chaque gène, la séquence en nucléotides peut légèrement varier. Chaque séquence différente du même gène est considérée comme un allèle du même gène. Comme il y a plusieurs allèles différents pour chaque gène, il est très peu probable que la combinaison des 7 gènes soit identique d'un clone à l'autre.

Cette technique permet de classer les SARM selon leur séquence type (ST), elle-même comprise dans des ensembles plus complexes appelés complexes clonaux (Entight *et al.*, 2000 ; Maiden *et al.*, 2007).

3.3. Typage du gène *spa*

Le typage du gène *spa* est une méthode de typage par simple locus. La méthode détermine la variation des régions polymorphiques X du locus de la protéine A de *S. aureus*. La diversité

du gène *spa* tient aux nombres de répétitions d'une séquence de 24 pb (Deurenberg et Stobberingh, 2008)

L'existence de régions conservées de part et d'autre de la région variable du gène *spa* permet l'utilisation d'amorces d'amplification et de séquençage pour l'analyse de cette région. Ainsi, une valeur est donnée à chaque unité répétitive différente ; un type, ou un profil *spa*, est identifié par une succession de valeurs identifiant chaque répétition composant la région X (Le Loir, Gautier, 2009).

3.4. Typage de la cassette staphylococcique SCC*mec*

La PCR multiplex utilise 20 amorces venant s'hybrider au niveau de loci spécifique à chaque type de cassette (loci dispersés dans toute la cassette y compris dans les régions J accessoires) Elle est basée sur un profil de bandes spécifique à chaque type de cassette (2 à 5 bandes). Elle se limite à la caractérisation des cassettes I à VI. Et peut être complétée par une PCR dédiée à l'identification des sous-types au sein du type IV basée sur les variations de la région J1 (Milherico *et al.*, 2007).

Chapitre IV

Analyse et discussion des articles

1. Objectif

Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM) est un enjeu majeur en santé publique. Il est responsable d'une grande variété d'infections.

L'objectif de cette étude est de faire une recherche approfondie dans la littérature médicale sur la prévalence des souches de SARM dans différents centres hospitaliers dont celui de l'Algérie, le Maroc, l'Iran et le Liban, afin d'instaurer une surveillance épidémiologique des infections à SARM.

2. Articles analysés et critères de sélection

Les données traitées dans cette partie sont tirés à partir d'articles originaux et publiés dans des revues reconnues. Le choix de ces articles était motivé par le fait qu'ils contiennent des informations et des résultats récents concernant la résistance de SARM aux antibiotiques et leurs profils génétique de résistance.

Certains critères étaient ciblés tels que la répartition des souches de SARM selon le sexe et l'âge des patients, selon le service d'hospitalisation, la nature de prélèvements, la résistance aux antibiotiques et aussi les caractéristiques moléculaires des souches de SARM.

Le tableau ci-dessous (**tableau 04**) résume les données des articles choisis :

Tableau 4.Synthèse des données à partir des articles analysés

	Article 1	Article 2	Article 3	Article 4
Nom de l'auteur	Djouidi <i>et al.</i>	Bouhali <i>et al.</i>	Harastani <i>et al.</i>	Hashemizadeh <i>et al.</i>
Année de publication	2014	2012	2013	2019
Pays	Algérie	Maroc	Liban	Iran
Espèce bactérienne	<i>S.aureus</i>	<i>S.aureus</i>	<i>S,aureus</i>	<i>S.aureus</i>
Services	-Néphrologie de l'hôpital de Frantz Fanon - Pédiatrie - oncologie - les urgences - médecine interne -Service des soins intensifs de l'hôpital d'Amizour	- Pédiatrie - Brûlés - Dermatologie - Soins intensif du Centre hospitalier d'Ibn Rochd (UHCIR)	Service de microbiologie clinique Centre Hospitalier de l'université américaine de Beyrouth (AUB-MC)	-Dermatologie - Médecine interne - Les urgences -Service des soins intensifs - Externe Hôpital de Namazi et hôpital de faghihi
Durée d'étude	27 mois	6 mois (Janvier-Juillet 2007)	6 mois (Mai – Octobre 2011)	9 mois (Décembre 2017 – Septembre 2018)
Nature de prélèvement	Prélèvement nasal	- Cutané -Sécrétions respiratoire -Bactériémie -Cathéter -Liquide pleural	-Kyste -Abcès - Sécrétions respiratoire -Cathéter -Liquide pleural -Sang	-Pus - cutané, plaie - Abcès -Yeux -Nasal - liquide céphalo-rachidien
Nombre d'échantillon	612	160	132	159
Nom des antibiotiques auxquels les souches isolées sont résistantes	-Tobramycine - Gentamycine - cotrimoxazole - Tétracycline -Erythromycine	- Tobramycine - Gentamycine -Tétracycline - Erythromycine - Pénicilline G - Kanamycine - Lincomycine - acide fusidique - Pefloxacin - Minocycline - Rifampicine - cotrimoxazole	-Ciprofloxacine - Tétracycline - Erythromycine - Clindamycine - Trimethoprim	- Pénicilline -Gentamycine -Erythromycine - Azithromycine - Norfloxacine - Clindamycine - Cefaroline - Nitrofuratoine - Chloramphénicol - Ciprofloxacine - Rifampicine -cotrimoxazole

3. Analyse des données et Discussion

3.1. Répartition des souches de SARM selon le sexe et l'Age des patients

Les résultats de la répartition des patients infectés par SARM selon l'âge et le sexe dans les différents centres hospitaliers du Liban, de l'Algérie et de l'Iran sont résumés dans le **tableau 5** :

Tableau 5. Répartition des souches de SARM selon l'âge et le sexe, dans les hôpitaux du Liban, Algérie et Iran

	Liban (2010)	Algérie (2010 à 2012)	Iran (2017 à 2018)
Sexe	84 Hommes 48 Femmes	3 Hommes 6 Femmes	133 Hommes 26 Femmes
Age moyen	/	29 à 75 ans	/

Le **tableau 5** montre que le sexe féminin était majoritaire chez les patients infectés par SARM dans le centre hospitalier de l'Algérie (66,6%), contrairement aux études effectuées à l'hôpital AUB-MC en Liban et à l'hôpital de Namazi et Faghiri en Iran où les patients infectés par SARM étaient le plus souvent de sexe masculin (63% et 83%, respectivement). Ces résultats concordent avec ceux rapportés par Elazhari (2009) qui a montré une prédominance masculine (54%). Le sexe biologique joue un rôle important dans la réponse du système immunitaire d'un individu à une bactérie. Le chromosome X contient un grand nombre de gènes liés au système immunitaire, et parce que les femmes ont deux chromosomes X, leur système immunitaire est mieux équipé pour combattre l'infection, ce qui pourrait expliquer le taux faible trouvé chez les femmes

Dans l'étude réalisée à l'hôpital de Frantz fanon et d'Amizour à Bejaia, les résultats ont montré que les patients âgés de (29-75ans) étaient les plus touchés par les infections à SARM alors que les études effectuées en Liban, l'Iran et le Maroc n'ont pas mentionnées l'âge des patients infectés par SARM (**tableau 05**).

3.2. Répartition des souches de SARM selon le service d'hospitalisation

La répartition des souches de SARM selon les différents services d'hospitalisation est présentée dans le **tableau 6** :

Tableau 6. Répartition des souches de SARM selon le service d’hospitalisation (basée sur les 4 études)

	Frantz fanon et amizour (Algérie)	UHCIR (Maroc)	Namazi et Faghiri (Iran)	AUB-MC (Liban)
Service	Néphrologie 44%	Brûlés 57,7%	Dermatologie 34%	Microbiologie 56%
	Médecine interne 33%	Dermatologie 39,9%	Externes 24%	Externe 44 %
	Chirurgie 22%		Médecine interne 16%	
			Urgences 14%	
			Soins intensifs 12%	

En comparant la répartition des souches de SARM au sein des différents services dans les deux hôpitaux de Bejaia, la majorité des prélèvements positifs à SARM provenait du service de néphrologie (44%) suivie par le service de la médecine interne (33%) et en dernier le service de la chirurgie (22%), alors qu’à l’hôpital UHCIR du Maroc, la majorité des souches de SARM étaient isolées au niveau du service des brûlés (57,7%) et de dermatologie (39,9%). De plus, dans les 2 hôpitaux d’Iran montres, 34% des SARM étaient isolées à partir du service de dermatologie, 16% du service de médecine interne, 14% des urgences, 12% du service des soins intensifs et 24% étaient en dehors l’hôpital.

La prévalence élevée des souches de SARM dans le service de dermatologie au niveau des hôpitaux de d’Iran et du Maroc a également été signalé par d’autres auteurs (Daoudi, 2007).

Ce résultat peut être dû à la barrière cutanée endommagée des patients qui contribue au développement d’une infection à SARM.

3.3. Répartition des souches de SARM selon la nature des prélèvements

Les souches de SARM étaient isolées à partir de différents produits pathologiques comme indiqué dans **tableau 7**. Ainsi, les prélèvements positifs étaient principalement de type cutané, plaie et prélèvement nasal ;

Pour le prélèvement cutané et plaie : 22 souches de SARM étaient identifiées à l’UHCIR, 26 souches de SARM à l’hôpital de Namazi et Faghiri et 17 souches de SARM à l’hôpital d’AUB-MC.

Pour le prélèvement nasal : 29 souches de SARM étaient identifiées à l’UHCIR et toutes les souches de SARM à l’hôpital de Frantz fanon et Amizour étaient identifiées à partir de ce type de prélèvement.

En second lieu, les prélèvements étaient de type sécrétion respiratoire : 5 souches de SARM à l’hôpital de Namazi et Faghiri, 12 souches à AUB-MC. En fin, les autres types de prélèvement tels que les cathéters, liquide pleural, sang et abcès étaient les moins observés.

Cependant, d’autres investigations réalisées par (Mohammedi *et al.*, 2004) ont rapporté une prévalence de SARM au niveau des Pus (67%), hémocultures (17,7%), cathéters (6,2%) et 8,4% des produits pathologiques divers (urines, ponction pleurale).

Tableau 7.Répartition (en nombre) des souches de SARM selon la nature des prélèvements (basée sur les 4 études)

	Frantz fanon et amizour (Algérie)	UHCIR (Maroc)	Namazi et Faghiri (Iran)	AUB-MC (Liban)
Prélèvement nasale	9	29	5	-
Cutané, plaie	-	22	26	17
Expectorations	-	-	5	12
Bactériémie	-	4	-	10
Cathéter	-	2	-	-
Liquide pleural	-	-	1	-
Sang	-	-	10	-
Abcès	-	-	1	-

3.4. SARM et SASM : Données épidémiologiques et cliniques

Les données sur la fréquence des souches apparentant aux *S.aureus* résistant à la méticilline (SARM) et celles appartenant aux *S.aureus* sensibles à la méticilline (SASM) dans les différents services hospitaliers sont illustrés dans la **figure 13** :

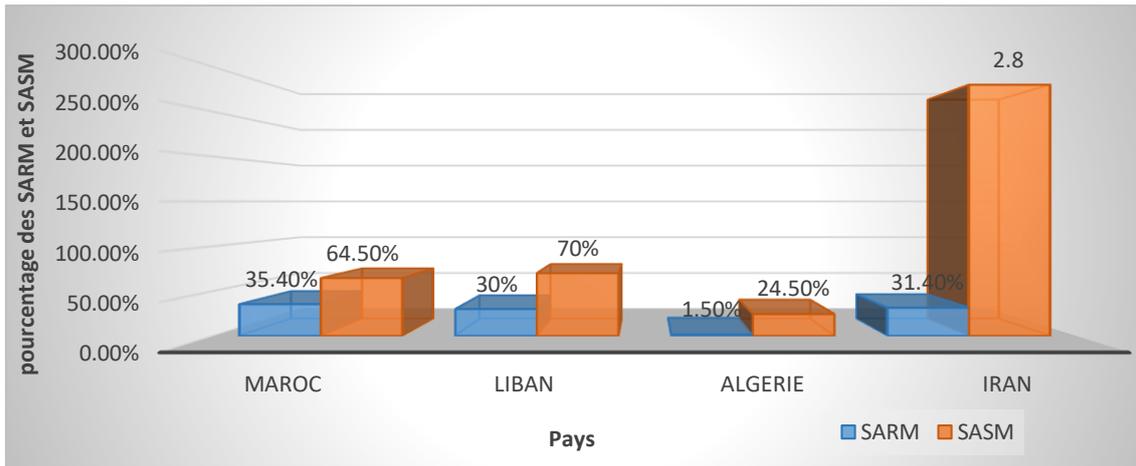


Figure13. Répartition épidémiologique des SARM et SASM (basée sur les 4 études)

Le taux des souches de SARM isolées au niveau de l'hôpital de Frantz fanon et Amizour en Algérie était de 1,5% alors que 24,5 % étaient des SASM .Le taux de SARM est relativement plus faible par rapport à celui obtenu par (Bekhoucha *et al.*, 2009) ou il était 65, 71%

Au niveau du centre hospitalier du Maroc, à partir des souches isolées de *S.aureus* ; 35,4 % étaient des SARM et 64,5% étaient des SASM. Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par Aouati *et al.* (2010) au CHU de Constantine où le pourcentage de SARM était de 32,78%.

Au niveau de l'hôpital AUB-MC au Liban, 30% des *S.aureus* isolés étaient des SARM et 70 % des SASM. Ce résultat est similaire avec celui d'une étude menée dans le même hôpital en 2010 par Tokajian *et al.* (2010).qui a signalé un taux de 72% de souches SASM.

Au niveau de l'hôpital Faghihi et Namazi en Iran,un taux de 31,4% de SARM contre 68,5% de SASM a été enregistré.

La comparaison entre le pourcentage de SARM et SASM dans les quatre études a montré une prédominance des souches de SASM par rapport aux souches des SARM.Toutes fois, le taux de SARM retrouvé dans les 4 études ne dépasse pas le taux national rapporté par le Réseau Algérien de Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques en 2011 qui était de 40,07%.

Il existe des variations notables de la prévalence des SARM entre les hôpitaux, les régions, et les pays. Ces variations peuvent être expliquées par l'existence ou non de souches épidémiques le moment de l'étude, la présence de patients à risques, le transfert de patients

entre différents services, la pratique d'une politique de contrôle des infections et la fiabilité des méthodes de laboratoire utilisées pour la détection des SARM

3.5. Résistance des souches de SARM aux antibiotiques

Le **tableau 8** résume la fréquence de la résistance de SARM aux antibiotiques dans les 4 études analysées :

Tableau 8. La fréquence (nombre de souches de SARM et leurs %) de la résistance de SARM aux antibiotiques dans les 4 études analysées

Lieu d'étude	Types d'antibiotiques	N	%
Frantz fanon et amizour en Algérie	Tobramycine, gentamycine	3	33,33
	Tobramycine, trimethoprim/sulfamethoxazole	2	22,22
	Tobramycine, tétracycline	2	22,22
	Tétracycline	1	11,11
	Erythromycine	1	11,11
UHCIR au Maroc	Peniciline G	28	100
	Kanamycine	27	96,4
	Tobramycine	27	96,4
	Gentamycine	27	96,4
	Erythromycine	18	64,3
	Lincomycine	9	32,1
	Acide fusidique	18	64,3
	Pefloxacine	27	96,4
	Tetracycline	28	100
	Minocycline	26	96,4
	Rifampicine	25	89,3
	trimethoprime/sulfamethoxazole	19	67,9
	pristinamycine	0	0
	fosomycine	0	0
	vancomycine	0	0
NamazietFaghihi en Iran	Pénicilline	46	92
	Chloramphénicol	0	0
	Ciprofloxacine	27	54

	Erythromycine	33	66
	Azithromycine	33	66
	trimethoprime/sulfamethoxazole	19	38
	Clindamycine	21	42
	Gentamycine	14	28
	Norfloxacin	25	50
	Nitrofurantoin	6	12
	Rifampicine	4	8
	Ceftaroline	24	48
	Vancomycine	0	0
AUB-MC en Liban	Augmentin, Ciprofloxacine, clindamycine, érythromycine, cephalothine, oxacilline	3	2,69
	Augmentin, Ciprofloxacine, clindamycine, érythromycine, cephalothine, oxacilline, cotrimoxazole tétracycline	1	2,56
	Augmentin, Ciprofloxacine, érythromycine, cephalothine, oxacilline	1	2,56
		2	5,12
	Augmentin, clindamycine, érythromycine, cephalothine, oxacilline, tétracycline		
	Augmentin, érythromycine, cephalothine, oxacilline	1	2,56
	Augmentin, cephalothine, oxacilline,	22	56,41
	Augmentin, cephalothine, oxacilline, tétracycline	9	23,07
	Teicoplanine	0	0
	Rifampicine	0	0
Vancomycine	0	0	

3.5.1. Bêtalactamines

La totalité des souches de SARM isolées au niveau de l'hôpital d'UHCIR, d'AUB-MC et ceux de Namazi et Faghiri était résistante aux antibiotiques de la famille des bêtalactamines. Le taux de résistance à la pénicilline G s'élevait jusqu'à 92% et 100% dans l'hôpital d'Iran et

du Maroc, respectivement (**tableau 8**). Ces résultats sont en accord avec ceux d'Alioua(2015) où le taux de résistance des SARM à la bêta-lactamines était de 100%.

D'après Daurel et Leclercq (2008), la sensibilité des souches de *S.aureus* aux bêtalactamines varie selon la molécule, 80 % à 95 % des souches produisent une pénicillinase qui inactive la pénicilline G et l'ampicilline, rendant leurs indications obsolètes dans le cadre d'une infection à *S. aureus*. Une hyperproduction de pénicillinase peut être responsable de l'hydrolyse des pénicillines M, céphalosporines et des carbapénème.

3.5.2. Aminosides

Au niveau de l'hôpital UHCIR (Maroc), un taux de résistance élevé contre la gentamycine, la kanamycine et la tobramycine a été enregistré (96%), alors que des taux de résistances relativement plus faibles vis-à-vis de la gentamycine ont été notés au niveau des hôpitaux de Namazi et Faghiri (Iran) et Frantz fanon et amizour (Algérie) (28% et 33%, respectivement) (**tableau 8**).

Le taux de résistance à la gentamycine retrouvé dans les études de l'Algérie et l'Iran est comparable avec celui rapporté par Aouati *et al.* (2010) au CHU de Constantine (37,5%), alors que les résultats de l'étude effectuée au UHCR se rapproche de ceux de Belabbés *et al.* (2000) au CHU de Casablanca où un taux de résistance de 84,7% des SARM à la gentamycine était signalé.

3.5.3. Macrolides, et lincosamides

D'après le **tableau 8**, les souches de SARM isolées dans les 4 études présentaient une résistance aux macrolides, notamment contre à l'érythromycine avec un taux de 64,3 % à l'hôpital d'UHCIR(Maroc) et 66% à l'hôpital de Namazi et Faghiri (Iran). Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par Alioua (2015) où un taux de résistance de 64,1% à l'érythromycine était notifié. Ceci peut être expliqué par la présence du phénotype (MLSgB) qui confère la résistance aux Macrolides, Lincosamides, et streptogramines B (Bismuth et Leclercq, 2000).En effet, ce phénotype était également observé dans l'étude menée à l'UHCIR(Maroc) ainsi que le phénotype KTG.

3.5.4. Quinolones

Le **tableau 8** montre un taux de résistance relativement élevé des isolats de SARM à la pefloxacin au niveau de l'UHCIR (Maroc) et un taux de résistance de 54% à la ciprofloxacine

au niveau de l'hôpital de Namazi et Faghiri (Iran). Ce résultat se rapproche de celui de Touaitia (2016) qui a rapporté dans son étude un taux de résistance aux fluoroquinolones de 68,8%.

Les fluoroquinolones sont parmi les classes antimicrobiennes les plus couramment prescrites dans l'hôpital et dans la communauté. Cependant, l'utilisation inappropriée des fluoroquinolones devrait être identifiée et réduite. Plusieurs enquêtes suggèrent que les fluoroquinolones eux-mêmes peuvent effectivement prédisposer les patients à l'infection ou au portage de SARM (Weber *et al.* , 2003)

3.5.5. Glycopeptides

Au niveau des hôpitaux du Liban, Maroc et Iran aucune des souches de SARM n'étaient résistantes à la vancomycine (**tableau 8**). Contrairement aux résultats de Rebiahi *et al.* (2012) qui a rapporté une résistance des souches de SARM à la vancomycine au niveau de l'hôpital de Tlemcen.

La vancomycine représente actuellement l'un des traitements les plus probants face aux infections à *S. aureus* résistant à la méticilline, mais cette utilisation systématique a conduit à l'émergence de souches *S. aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides (GISA) évoquant une crainte de développer un aspect épidémique.

3.5.6. Autres antibiotiques

Le taux de résistance à la rifampicine était de 89% dans l'hôpital d'UHCIR et 3,1% dans l'hôpital de Namazi et Faghiri (**tableau 08**) En monothérapie, l'émergence de mutants résistants à la rifampicine est très rapide. Ces antibiotiques doivent donc toujours être utilisés en association avec d'autres molécules.

Le taux de résistance au cotrimoxazole était de 67,9% au niveau de l'UHCIR (Maroc) et 38% dans l'hôpital de Namazi et Faghiri (**tableau 08**). Le Cotrimoxazole est un ancien antibiotique largement utilisé depuis plusieurs décennies dans les pays à ressources limitées en raison de son faible coût, de son activité bactéricide et sa disponibilité dans les deux voies orale et intraveineuse (Goldberg *et al.* , 2010). Ceci peut expliquer les faibles taux de sensibilité observés dans les pays africains y compris le Maroc.

3.6. Épidémiologie moléculaire

Le **tableau 9** montre les caractéristiques moléculaires des isolats de SARM. L'analyse des MLST, PFGE montre les résultats suivants

Pour la cassette SCCmec

Le **tableau 09** montre une prédominance de la cassette de type IV au niveau de l'hôpital de Frantz fanon et amizour (Algérie) et de l'hôpital AUB-MC (Liban) des pourcentages de respectifs de 88,88% et 85%, alors qu'à l'hôpital de Namazi et Faghiri, le type SCCmec III était le plus dominant 28%.

Les données des études de l'Algérie et du Liban étaient similaires à celles d'une autre étude menée au Liban par Tokajian *et al.* (2010) et qui ont déclaré que la cassette de type IV dominait le profil moléculaire de SARM (88%). Tan disque les données de l'étude menée en Iran corroborent celles de Draban-Sarokhalil *et al.* (2016) qui ont rapporté une prédominance du type SCCmec III (88,5%).

Il est clair qu'en présence d'antibiotiques de la famille des bêtalactamines, SCCmec type IV pourrait apporter un avantage sélectif aux *Staphylocoques*. Certaines données suggèrent que le coût de transport du type IV est inférieur au coût de transport d'autres types de SCCmec. (Lee *et al.*, 2007).

- Pour La toxine Panton-Valentine (PVL)

Au niveau de l'hôpital de l'Algérie, 66% des souches de SARM portant le sous-type IVa, IVc et IVh étaient PVL négatif et 33% des souches de SARM portant le sous type SCCmec IVc étaient PVL positif. Par contre, au niveau de l'hôpital du Liban, toutes les souches de SARM portant la SCCmec IV étaient PVL positif et 13% hébergeant le SCCmecV était PVL négatif (**tableau 9**).

LPV est une toxine synergohyménotrope composée d'une protéine de classe S et d'une protéine de classe F qui agissent de façon synergique sur les membranes cellulaires (Prevost *et al.*, 1995). En s'associant à la surface des cellules ciblent, elles forment des pores qui conduisent à la lyse cellulaire et entraînent un afflux calcique intracellulaire responsable d'une augmentation de la production et de la libération de médiateurs de l'inflammation. La LPV agit sur les monocytes, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles. C'est la lyse de ces derniers qui, en libérant leur contenu toxique, est à l'origine de lésions nécrotiques des tissus.

Tableau 9. Les caractéristiques moléculaires des isolats de SARM au niveau des hôpitaux de Frantz Fanon et Amizour, Namazi et Faghiri et l'AUB-MC

	Clone	Type de cassette	<i>Spa</i>	Pvl
Frantz Fanon et Amizour	ST5	IVc	t223	-
	ST80	IVa		-
	ST22	IVa		-
	ST80	IVc		+
	ST22	IVa		-
	ST80	IVc		+
	ST80	IVc		+
	ST5	VII		-
	ST535	IVh		-
Namazi et Faghiri	/	I, IIIA, IV, II,III	t030	/
	/	III, I ,IV	t021	/
	/	IIIA, IV II	t386	/
	/	III, IV	t1877	/
	/	III, IIA	t037	/
	/	II, IV	t314	/
	/	IV	t790	/
	/	IV	t325	/
AUB-MC	ST5	IV	t002	-
	ST5	IV	t214	-
	ST30	IV	t019	+
	ST80	IV	t021	-
	ST80	IV	t044	+
	ST80	IV	t131	+
	ST80	IV	t6476	+
	ST22	IV	t9832	-
	ST72	IV	t3468	-
	ST72	V	t9831	-
	ST239	III	t037	-

- Pour le gène *spa*

Le seule *spa* détecté au niveau de l'hôpital de l'Algérie était le *spa* t223 chez 2 isolats qui portaient le sous type IVc, néanmoins à l'hôpital AUB-MC le *spa* t044 était le plus dominant avec un taux de 13% suivie par *spa* t131 avec 7,69%. Alors qu'à l'hôpital de Namazi et Faghiri, la prédominance était pour *spa* t030 (24%) suivie par *spa* t021 (20%) (**Tableau 9**).

Le *spa* t223 retrouvé dans l'étude de l'Algérie était retrouvé aussi dans la zone appelée Bande de Gaza où 12% des isolats avait le *spa* t223 (Biber *et al.*, 2012) , cependant le *spa* t044 détecté à l'AUB-MC semble être le type de *spa* le plus commun à ce jour dans les isolats ST80-SARM-SCC*mecIV* en Afrique (Ben Nejma *et al.* , 2013)et en Asie (Khalil *et al.* , 2012)

- **Pour les clones**

Les clones les plus dominants décrits dans les études de l'Algérie et le Liban étaient : le clone ST80-MRSA-IV dont 3 isolats de SARM étaient PVL positif et 1 isolats PVL négatif dans les 2 études , suivie par le clone ST22-MRSA-IV dont 2 isolats étaient PVL négatif dans l'étude de l'Algérie et 1 isolat PVL négatif dans l'étude du Liban, et en dernier le clone ST5-MRSA-IV avec PVL négatif détecté en 2 isolats dans les 2 études (**tableau 9**).

La prédominance du clone ST80-MRSA-IV était également rapportée par Alioua (2016) dont le clone ST80 présentait 14,1% des infections à SARM-H. En effet, Antri *et al.* (2010) ont indiqué que le clone ST80-SCCmec IVc représente actuellement 75 % des isolats de SARM-H dans l'hôpital universitaire d'Alger, alors que le clone ST22-MRSA-IV était détecté en Arabie saoudite par Monecke *et al.* (2012) où 9,43% des SARM avait le clone ST22-MRSA-IV PVL négatif.

Le premier isolat connu du clone européen ST80-MRSA a été retracé en 1993 au Danemark avant de s'établir comme la principale lignée de MRSA-C dans toute l'Europe, ce clone peut être importé en Europe par des personnes ayant des relations avec le Moyen-Orient et l'Afrique.

La présence de ce clone dans les SARM-H peut être due à la capacité de SARM de se transmettre des milieux communautaires vers les hôpitaux et vice versa.

Ces résultats suggèrent que ce type continue d'être le clone prévalent de SARM. Sa prédominance peut être due à ses propriétés avantageuses par rapport aux autres clones, comme une meilleure capacité à former les biofilms et une tendance à acquérir des gènes qui lui confèrent une résistance à différentes d'agents antimicrobiens.

La résistance à la tétracycline, à la kanamycine, et la sensibilité réduite à l'acide fusidique sont les caractéristiques historiques du clone européen de SARM-C ST80 en Europe (Otter and French, 2010). Ces résultats sont accord avec ceux obtenus dans les études analysés à savoir ; ceux de l'AUB-MC (taux de résistance de 96,4% à la kanamycine et la gentamycine, et 64% à l' Acide fusidique) et de l'étude en l'Algérie (33,33% par rapport à la tobramycine , et la gentamycine 33,33% et 11% à la tétracycline) , ces résultats indiquent que le SARM-C est en mesure de développer ses profils de résistance dans les milieux hospitaliers où les volumes de consommation d'antimicrobiens sont plus élevés que dans les milieux communautaires

Conclusion et perspectives

L'analyse des études sur l'identification des souches de SARM à partir de différents prélèvements pathologiques dans différents services hospitaliers a montré que la prévalence des souches de SARM parmi les patients était inférieure à celle du SASM, cette prévalence varie selon le type de prélèvements ; les souches de SARM étaient majoritairement isolées de sites cutané et nasal (61,1% et 45%, respectivement). Elle semble varier également selon le sexe des patients infectés (une prédominance masculine avec un taux de 54% dans les hôpitaux de l'Iran et du Liban, alors que 66% des patients dans les hôpitaux de l'Algérie était de sexe féminin), et selon le service d'hospitalisation où le taux le plus élevé était retrouvé dans le service de dermatologie (entre 39,9% et 57,7%), et celui des brûlés (57,7%).

L'identification des souches de *S. aureus* résistant à la méticilline et la mise en évidence de leurs résistances aux autres antibiotiques ont révélé l'importance de la fréquence de la multi-résistances aux bêta-lactamines (entre 92 et 100% des souches de SARM isolées étaient résistantes à la pénicilline) et aux aminosides (96,4%).

De plus, d'après ces résultats, la vancomycine serait le meilleur anti-Staphylocoque recommandable en absence d'antibiogramme, car il était le seul antibiotique vis-à-vis duquel toutes les souches de SARM étaient sensibles et ceci dans toutes les études analysées.

L'analyse des données concernant le profil génotypiques des SARM a montré une prédominance du clone ST80-MRSA-IV dans les souches de SARM isolées, cependant le *spa* t044 et *spa* t030 étaient les plus dominants. La virulence des souches de SARM peut s'exprimer par la production de certains facteurs tels que la leucocidine de Panton-Valentine (PVL) qui détruit les leucocytes et provoque des infections nécrosantes sévères, ces toxines étaient retrouvées chez les souches de SARM qui portent la cassette SCC*mec* IV.

Aujourd'hui plus que jamais, la maîtrise de la dissémination des SARM doit passer par l'éducation des personnels en matière d'hygiène, le respect des procédures de lavage des mains, ainsi qu'une politique cohérente d'hygiène notamment dans les services à forte prévalence. Une maîtrise de la diffusion des souches multi-résistantes et de la pression générée par des prescriptions d'antibiotiques non justifiées semble urgente. Ainsi, le contrôle régulier et la révision de toutes les prescriptions d'antibiotiques, sont utiles et constituent un des facteurs qui va contribuer à l'amélioration de la qualité de la prise en charge des patients.

L'actualisation des données locales, sur le profil épidémiologique de ce germe et leur sensibilité joue un rôle important dans la rationalisation de l'utilisation des antibiotiques et dans la détermination d'une stratégie de contrôle du développement des SARM multi résistants. Ainsi, ce travail ouvre de nombreuses perspectives, parmi lesquelles :

- Etudier une population plus importante, pendant une période plus longue ;
- Étudier l'aspect génétique de cette résistance tout en explorant les mécanismes intervenant dans la régulation.
- Mettre en place un réseau de surveillance d'infections à SARM.

Références bibliographiques

A

1. Adoui ,M. (2019). Caractérisation des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (SARM) et évaluation de leur sensibilité à la propolis. Thèse de Doctorat en sciences biologiques. Université de Constantine, Algérie.
2. Alekshun, MN., Levy, SB. (2007). Molecular mechanism of antibacterial multidrug resistance. *Cell*. 128: 1037-1050.
3. Alibayov, B., Baba-Moussa, L., Sina H., Zdenkoba K., Demneriva K. (2014). *Staphylococcus aureus* mobile genetic elements. *Molecular Biology Reports*, 2014: p. 1-14.
4. Alioua, MA. (2015). Les Staphylocoques : sensibilité aux antibiotiques et profil moléculaire de *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méticilline[En ligne].Thèse de doctorat : Microbiologie appliquée. Annaba : Université Badji Mokhtar-Aanaba, 221P. Disponible sur <https://biblio.univ-annaba.dz/.../01/These-Alioua-Mohamed-Amine.pdf>. Consulté le (22/04/2021).
5. Aly, R ., Levit, S. (1987) .Adherence of *Staphylococcus aureus* to squamous epithelium : role of fibrobectin and teichoic acid .*Rev .Infect.Dis*.9, 341-350.
6. Aouati, H. (2009) .Isolement des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthiciline .Etude de leur sensibilité aux autres familles d'antibiotiques .Thèse de magister en Microbiologie appliquée et biotechnologies microbiennes. Université Mentouri-Constantine, Algérie.
7. Avril J.L., Dabernat H., Denis F., Monteil H. (1992). Bactériologie clinique. 2^{ème} édition. Ellipses, Paris. 9-31

8. Ayliffe, GA. (1997) The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*;24 Suppl 1:S74–9

B

9. Baba, T., Takeuchi, F., Kuroda, M . (2002). Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. *Lancet*. 359, 1819-1827.
10. Battraud, P. (2017). La résistance aux antibiotiques, un mythe ou une réalité. Thèse de doctorat. Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille. Université de Lille 2, France. p128.
11. Belabbès H, Elmdaghri N, Hachimi K, Marih L, Zerouali K, Benbachir M. (2001). Antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from community and nosocomial infections in Casablanca. *Med Mal Infect*.39(1):25-28.
12. Berg, T., Firth, N., Apisiridej, S., Hettiaratchi, A., Leelaporn, A., Skurray, RA. (1998) complete nucleotide sequence of pSK41: evolution of staphylococcal conjugative multiresistance plasmids. *J Bacteriol* 180:4350–4359.
13. Bernier-Lachance, J.(2015). Prévalence et caractérisation de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline d'origine aviaire au Québec[En ligne]. Mémoire présenté à la Faculté de médecine vétérinaire en vue de l'obtention du grade de Maître ès Sciences (M.Sc.) en Sciences vétérinaires : option microbiologie. Montréal : Université de Montréal, 136P. Disponible sur [Université de Montréal - Thèse numérique \(umontreal.ca\)](http://www.umontreal.ca) (Consulté le 05/06/2021).
14. Bertrand X, Costa Y, Pina P.(2005).Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques dans les bactériémies : données de l'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques. *Med Mal Inf* 35:329–34.

15. Borg MA, de Kraker M, Scicluna E, et al. (2007). Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in invasive isolates from southern and eastern Mediterranean countries. *J Antimicrob Chemother.* 60(6) :1310-5.
16. Bosgiraud, C. (2003). Microbiologie général et santé, association des enseignants de microbiologie et d'immunologie des facultés de pharmacie, édition ESKA. p277-292, p412- 414.
17. Bouhali Zriouil, S., Bekkali, M., Zerouali, K.(2012). Epidemiology of *Staphylococcus aureus* infections and nasal carriage at the Ibn Rochd University Hospital Center, Casablanca, Morocco[En ligne] *BRAZ J INFECT DIS.* 16(3) :279-283 (consulté le 08/06/2021) disponiblesur <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867012703240?via%3Dihub>
18. Boulahbal, F. (2009). Manuel de Microbiologie à l'usage des étudiants en 3 années de Médecines. Edition : 1.04.5042 Office des Publications Universitaires 10-2009 .P 91.
19. Braman, J.(2011).Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) on Human and Equine Contact Surfaces in a Large Veterinary Teaching Hospital[En ligne]. Thesis Presented in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree Master of Public Health in the Graduate School of The Ohio State University, 67P Disponible sur [Prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in surgical patients, on admission to a Welsh hospital - PubMed \(nih.gov\)](#) (consulté le 08/06/2021).
20. Brahmia, R., Medareg Narou, S., Tolba, I. (2016). La résistance des bactéries aux antibiotiques dans l'hôpital d'OuedZenati[En ligne]. Mémoire de Master : Santé, Eau, Environnement. Guelma : Univéristé 8 Mai 1945, 69P.

21. Brisabois, A., Lafarge, V., Brouillaud, A., Buysse, M., Collette, C., Garin-Bastuji, B., Thore, M. (2003). Les germes pathogènes dans le lait et les produits laitiers : situation en France et en Europe, Rev. sci. tech. Off. int. Epiz, numéro 16, Paris, p457-459.

C

22. Calgagno, F., Lacroix, R. (2011). Pharma-memo Infectiologie. Paris, France : Editions VernazobresGreco. 246 p.
23. Chaalal, W. (2013). Occurrence de profile d'antibiorésistance. Des *Staphylococcus aureus* isolés de produits alimentaires. Mémoire de magister. Université d'Es-Senia d'Oran.P24
24. Chaby, R. (2010). Des endotoxines au lipopolysaccharides : structure, activité cellulaires et effets physiopathologiques, Lavoisier, Paris
25. Chambers, HF. (2001). The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? Emerg Infect Dis. 7: 178-82.
26. Chua, KY., Howden, BP., Jiang, JH., Stinear, T., Peleg, AY. (2014). Population genetics and the evolution of virulence in *Staphylococcus aureus*. Infection, Genetics and Evolution. 21: p. 554-562.
27. Courvalin, P. (2008). La résistance des bactéries aux antibiotiques ; combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques, Bull-acad-vét-France, tome 161, numéro 1
28. Corne, P. (2004). *Staphylococcus aureus* dans un service de réanimation : étude génétique, phénotypique et épidémiologique .Ecole doctorale : Science Biologique et chimiques de la santé .Paris, 16-19.

D

29. De Jonge, BLM., Chng ,Y-S., Gage, D., Tomasz, A.(1992). Peptidoglycan Composition of a Highly Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Strain[En ligne],267(16)(pageconsultéele03/08/2021)
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0021925819499031?token=696A0B15C9640B7691F4AEA47DE8729793063AEB7D50715FD4A3DAEE72DFEC626D6E11597868F2270A438B040710ED1B&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210803182629>
30. Del, Giudice P., Tattevin, P., Étienne, J. (2012). Infections à *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline communautaires. Presse Med. 41: 713–72.
31. Djoudi,F., Benallaoua, S., Aleo, A., Touati, A., Challah,M., Bonura,C., Mammina,C.(2014).Descriptive Epidemiology of Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Among Patients Admitted to Two Healthcare Facilities in Algeria. MICROBIAL DRUG RESISTANCE., 00(00) consulté le 17/06/2021) disponible sur DOI: 10.1089/mdr.2014.0156
32. Deurenberg, R.H. and E.E. (2008) .Stobberingh, The evolution of *Staphylococcus aureus* Infection, Genetics and Evolution. 8(6): p. 747-763.
33. Dubas, M. (2008). virulence de *Staphylococcus aureus* et des Listeria, Association des anciens élèves de l’institut Pasteur, 50^{ème} année, numéro195.
34. Dumitrescu, O. (2012). *Staphylococcus aureus* et maladies toxiques. Rev Francoph Labo. 439 : 7-9.

E

35. El Kouri, D., Pottier, M.A., Trewick, D., Le Gallou, F., Baron, D., Potel, G. (1998). Infections à Staphylocoques : aspects cliniques et bactériologiques. Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris), Maladies Infectieuses, 8-007-A, 8-10.
36. Enright, M.C., et al., Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. Journal of Clinical Microbiology, 2000. 38(3): p. 1008-1015
37. Enright, M.C., Day NP., Davies CE., Peacock SJ., Spratt BG. (2002). The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 99(11): p. 7687-92.
38. Eveillard, M., C. Ernst, S. Cuvillier, F.X. Lescure, M. Malpauxy, I. Defouilloy, M. Gré-sanleux, M. Duboisset, J. Lienard, and F. Eb. 2002. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage at the time of admission in two acute geriatric wards. J. Hosp. Infect. 50:122–126.

F

39. Fauchère, J.L., Avril, J.L. (2002). Bactériologie générale et médicale. Ed Ellipses. 15: 252-253; 10: 151-176.
40. Fitzgerald, JR., Sturdevant, DE., Mackie, SM., Gill, SR., Musser, JM. (2001). Evolutionary genomics of *Staphylococcus aureus*: insights into the origin of methicillin-resistant strains and the toxic shock syndrome epidemic. Proc Natl Acad Sci USA. 98: 8821-6.
41. Freney, J. (2007). Précis de bactériologie clinique. Paris: Éd. Eska

G

42. Gaudy, C., Buxeraud, J. (2005). Antibiotiques : pharmacologie et thérapeutique, Elsevier Campus Medecine, p15-20.
43. Gordon, R., Lowy, F. (2008). Pathogenesis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, and Department of Pathology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York, MRSA Pathogenesis, p350-356.
44. Graille, M., Stura, E. A., Corper, A. L., Sutton, B. J., Taussig, M. J., Charbonnier, J. B., & Silverman, G. J. (2000). Crystal structure of a *Staphylococcus aureus* protein a domain complexed with the Fab fragment of a human IgM antibody: structural basis for recognition of B-cell receptors and superantigen activity. Proceedings of the National Academy of Sciences, 97(10), 5399-5404.
45. Grohs P. Évolution de la sensibilité de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques : la méticilline est-elle encore un marqueur de multirésistance? Pathologie Biologie 2009 ; 57 :1-8.
46. Guillot, J.F. (1989). Apparition et évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Ann. Rech. Vét. 20, 3-16.

H

47. Habera, D., Bahmed H. (2017). Prévalence et antibiorésistance des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (SARM) dans le lait cru et les produits laitiers [En ligne]. Mémoire de Master : Microbiologie appliquée. Tizi-Ouzou. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, 37P. Disponible sur https://dl.ummtto.dz/bitstream/handle/ummtto/5034/Habera_Dalila. consulté le (01/04/2021)

-
48. Hashemizadeh, Z., Hadi,N., Mohebi, S., Kalantar-Neyestanaki, D ., Bazargani, A.(2019).Characterization of SCC*mec*, spa types and Multi Drug Resistant of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates among inpatients and outpatients in a referral hospital in Shiraz, Iran, [En ligne], 12:614 (consulté le 14/06/2021) disponible sur <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4627-z>
49. Harastani, H, H., Araj, G, A., Tokajian S, T. (2014). Molecular characteristics of *Staphylococcus aureus* isolated from a major hospital in Lebanon international journal of infections diseases[En ligne] 19, 33_38 (consulté le 24/06/2021) disponible sur<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2013.10.007>
50. Hardy, K., Hawkey,P., Gao, F., Oppenheirn, B. (2004). Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in the critically ill. Br J Anesth. 92: 121-130
51. Havill, NL., Boyce, JM. (2010). Evaluation of a New Selective Medium, BD BBL CHROMagar MRSA II, for Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Stool Specimens. J Clin Microbiol ; 48:2228–30. doi:10.1128/JCM.02376-09.
52. Hiramatsu,K., Cui, L., Kuroda M., Ito,T. (2001). The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Trends Microbiol. 9: 486-493.
53. Hiramatsu,K., Katayama,Y., Yuzawa,H., Ito,T. (2002) . Molecular genetics of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Int. J. Med. Microbiol. 292, 600-604
54. Holden,M.T., Feil,E.J., Linsay,J.A. (2004). Complete genomes of two clinical *Staphylococcus aureus* strains: evidence for the rapid evolution of virulence and drug resistance. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 101, 9786-9791.

I

55. Idri,L., Ait Bouda,S. (2015).Etude de la résistance aux antibiotique de souches de *Staphylococcus aureus* isolées de l'hôpital [en ligne].Mémoire de Master : Microbiologie en sécteur biomédical et vétérinaire.Bedjaia : Univésité A.MIRA.33P. disponible sur [S. Bouda | Semantic Scholar](#) (consulté 01/08/2021).

56. Ito,T., Katayama,Y., Hiramatsu,K. (1999). Cloning and nucleotide sequence determination of the entire mec DNA of pre-methicillin-resistant *S. aureus* N3. Antimicrob Agents Chemother; 43 : 1449– 58.

K

57. Kahl,BC., Mellmann,A., Deiwick,S., Peters,G., Harmsen,D. (2005).Variation of the Polymorphic Region X of the Protein A Gene during Persistent Airway Infection of Cystic Fibrosis Patients Reflects Two Independent Mechanisms of Genetic Change in *Staphylococcus aureus*.J Clin Microbiol ; 43:502–5. doi:10.1128/JCM.43.1.502-505.2005

58. Katayauma,Y., Ito,T., Hiramatsu,K. (2000). A nex class of genetic element, *Staphylococcus* cassette chromosome mec, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Atimicrob. Agents Chemother. 44, 1549-1555.

59. Kesah C, Ben Redjeb S, et al.(2003) Prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in eight African hospitals and Malta. Clin Microbiol Infect. 9(2):153-6.

60. Kornblum,J., Kreiswirth,BN., Projan,SJ., Ross,H., Novick,RP. (1990) .Agr: a polycistronic locus regulating exoprotein synthesis in *Staphylococcus aureus*. In: Novick RP, ed. Molecular Biology of Staphylococci. VCH Publishing , New York. pp 373-403.

61. Kurida M., Otha T., Uchiyama I., Baba T., Yuzawa H., Kobayashi I., Cui L., Oguchi A., Aoki K., Nagai Y., Ito T., Kanamori M., Matsumaru H., Maruyama A., Murakami H., Hosoyama A., Mizutani-Ui Y., Takahashi NK., Sawano T., Inoue R., Kaito C., Sekimizu K., Hirakawa H., Kuhara S., Goto S., Yabuzaki J., Kanehisa M., Yamashita A., Oshima K., Furuya K., Yoshino., Shiba T., Hattori M., Ogasawara N., Hyashi H., Hiramatsu K. (2001). Whole genome sequencing of meticiline-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet. 357 : 1225-1240.

L

62. Lambert,T. (2007). Aminosides et bactéries à Gram négatif. Antibiogramme. Courvalin P. 2ème edition : 226-246.
63. Lambert,T., Courvalin P. (2000). Entérobacteries et aminosides. In Freney J, Renaud F, Hansen W, Bollet C (eds). Précis de Bactériologie Clinique. ESKA, Paris 666-677.
64. Le Loir,Y., Baron,F., Gautier M.(2003). *Staphylococcus aureus* and food poisoning. Genet Mol Res GMR .2:63–76.
65. Le Loir,Y., Gautier M. (2009). *Staphylococcus aureus*. Paris ; Cachan : Éd. Tec & doc ; Éd. médicales internationales
66. Le Loir,Y., Gautier,M., (2010) . *Staphylococcus aureus*, édition Tec & Doc, Eminter, Lavoisier, France
67. Louaar, K. (2019). *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) : mécanismes de résistance aux antibiotiques et méthodes de détection au laboratoire[En ligne].Mémoire de Master : Microbiologie Appliquée.Oum El Bouaghi : Université Larbi Ben M’Hidi Oum El Bouaghi, 60P.Disponible sur [Université d'Oum-El-Bouaghi](#):

[Staphylococcus aureus résistant à la métiline \(SARM\) \(univ-ueb.dz\)](#) consulté le (25/06/2021).

M

68. Maiden, M.C., Bygraves, J.A., Feil, E., Morelli, G., Russell, J.E., Urwin, R., Zhang, Q., Zhou, J., Zurth, K., Caugant, D.A., Feavers, I.M., Achtman, M., Spratt, B.G.(1998). Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*,95(6): p. 3140-3145.
69. Mammeri, H.(2013). Mode d'action des antibiotiques. Service de bactériologie, CHU Amiens.P : 2.
70. Mangin, L. (2016). Antibiotiques et résistances : enquête sur les connaissances et les comportements du grand public. Thèse de doctorat. Faculté de Pharmacie. Université de lorraine, France. p124.
71. Maslow, JN., Mulligan, ME., Arbeit, RD. (1993). Molecular epidemiology: application of contemporary techniques to the typing of microorganisms. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*;17:153–62; quiz 163–4
72. Mehdi, S. (2008). La fréquence des bactéries multi résistante à l'hôpital Hassan ii de Settat .THESE. [en ligne] .Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie. Rabat : Université Mohammed V Faculté De Médecine et de pharmacie, 48-51p.
73. Merino, N., Toledo-Arana, A., Vergara-Irigaray, M., Valle J., Lasa, I. (2009).Protein 1Mediated multicellular behavior in *Staphylococcus aureus* .*J.Bacteriol.* 191, 832-843.

74. Meziani M. (2012). Contribution du diagnostic biochimique bactérien dans l'établissement des parentés phylogénétiques : Cas des Entérobactéries et *Pseudomonas*. Mémoire de Magister .Université Mentori.Constantine P : 30 ,32 *Microbial. Infect.* 10:12-13.
75. Milheiriço, C., Oliveira, D.C., De Lencastre, H. (2007). Multiplex PCR strategy for subtyping the staphylococcal cassette chromosome mec type IV in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: 'SCCmec IV multiplex'. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*,. 60(1): p. 42-48.
76. Mireille,P. (2008). Etude Transcriptomique De *Staphylococcus Aureus* résistant a la Methicilline (SARM)[En ligne]. memoire presente a la faculte des sciences en vue de l'obtention du grade de maitre es sciences (M.Sc.), Québec : UNIVERSITE DESHERBROOKE, 114P.Disponible, sur <https://savoirs.usherbrooke.ca/bitstream/handle/11143/4804/MR4>(consulté le 25/05/2021)
77. Murchan S, Kaufmann ME, Deplano A, de Ryck R, Struelens M, Zinn CE, et al. (2003). Harmonization of pulsed-field gel electrophoresis protocols for epidemiological typing of strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : a single approach developed by consensus in 10 European laboratories and its application for tracing the spread of related strains. *J Clin Microbiol* 41:1574–85
78. Muylaert, A., Mainil, G. (2012). Résistances bactériennes aux antibiotiques : le mécanisme, faculté de médecine et vétérinaire, 156, p110.

N

79. Nehal, M., Zuel-Fakkar, M.D., Mona, H., El-Shokey, M.D. (2010). Study of Erythroderma and Psoriasis Exacerbation by staphylococcal Superantigens. J. Egypt Women Dermatol Soc 7, 113-117.
80. Novick, R.P., Geisinger E. (2008). Quorum sensing in staphylococci. Annual Review of Genetics, 42: p. 541-64

O

81. Okuma K., Iwakawa K., Tunidge JD., Grubb WB., Bell JM., O'Brien FG., Coombs GW., Pearman JW., Tenover FC., Kapi M., Tiensasitorn C., Ito T., Hiramatsu K. (2002). Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. J. Clin. Microbiol. 40:4289 – 4294
82. Otto, M. (2012). Staphylococcal Infections: Mechanisms of Biofilm Maturation and Detachment as Critical Determinants of Pathogenicity. Annu. Rev. Med

P

83. Patel, R. (2015). MALDI-TOF MS for the Diagnosis of Infectious Diseases, Clinical Chemistry [Enligne]. 61:7, (11/07/2021) disponible sur <https://academic.oup.com/clinchem/article/61/1/100/5611480>
84. Pinho, MG., de Lencastre, H., Tomasz, A. (2001). An acquired and a native penicillin-binding protein cooperate in building the cell wall of drug-resistant staphylococci. Proc Natl Acad Sci U S A. 98: 10886-91.
85. Portillo, B.C., Moreno JE., Yomayusa N., Alvarez CA., Cardozo BEC., Pérez JAE., Diaz PL., Ibanez M., Mendez-Alvarez S., Leal AL., Gomez NV. (2013) Molecular epidemiology and characterization of virulence genes of community-acquired and

hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Colombia. International Journal of Infectious Diseases. 17(9): p. e744-e749.

86. Prescott, JF, Boggot, JD., Walker, RD (2000). Antimicrobial Therapy, Third ed. Iowa State University Press / Ames, Danvers.

87. Prescott, L.M., Harley, J.P., Klein, D.A. (2007). Microbiologie, chap 36, pp 826-846. Ed de boeck.

88. Projan, S.J., Novick, R.P. (1997) The molecular basis of pathogenicity. In: Crossley K.B., Archer G.L., eds. The Staphylococci in Human Diseases. Churchill Livingstone, London. pp 55-81

R

89. Rahal, K. (2013). Les antibiotiques .Office des publications universitaires .Alger. P :15, 47, 79, 80, 101,133.

90. Rebiahi, S.A. (2012). Caractérisation de souches de *Staphylococcus aureus* et étude de leur antibiorésistance au niveau du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen. Université de tlemcen. Algérie

91. Roux, A., Ghigo, J. (2006). Les biofilms bactériens : *Bacterial biofilms*, Bull. Acad. . Vét-Tome 159 - N°3, France. p262-266.

S

92. Stam-Bolink EM, Mithoe D, Baas WH, Arends JP, Mo'ller AV. (2007). Spread of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST80 strain in the community of the northern Netherlands. Eur J Clin Microbiol Infect Dis ; 26:723–7.

93. Singleton, P. (2005). Bactériologie pour la médecine, la biologie et les biotechnologies, 6ème édition, Paris, p454-467.
94. Snyder L. (1997). Champness, Molecular genetics of bacteria. Washington, D.C.: ASM Press. xxii, 504 p
95. Soussy CJ.(2011) Société Française de Microbiologie. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie : recommandations .CA-SFM ; 2012
96. Spicer, WJ. (2003). Pratique clinique en bactériologie mycologie et parasitologie. Flammarion Médecine-Sciences, Paris .28-29.
97. Szmigielski, S., Prevost, G., Monteil, H., Colin, DA., Jeljaszewicz, J (1999) Leukocidal toxins of staphylococci. Zentralbl Bakteriol 289:185–201.

T

98. Tattevin, P. (2011). Les infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) d'acquisition communautaire. Med Mal Infect. 41: 167–175
99. Todar, K. (2005). *Staphylococcus aureus*. Editor. Todar's online textbook of bacteriology ; <http://www.textbookofbacteriology.net>

W

100. William, JG. (2009). Assessing pediatric nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and MRSA. The university of School of Public Health. Epidemiology and Disease Control Texas 40.

X

101. Xia, J., Gao J., Kokudo, N., Hasegawa, K., Tang, W. (2013). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* antibiotic resistance and virulence. *Bioscience Trends*. 7(3).

Y

102. Yala D., Merad AS., Mohamedi D., Ouar Korich MN. (2001). CLASSIFICATION ET MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES. *Médecine du Maghreb*, n°91.

103. Yves, LL., Michel G. (2009). *Staphylococcus aureus*. Lavoisier.

Z

104. Zhang, K., McClure JA., Elsayed S., Louie T., Conly JM. (2005). Novel multiplex PCR assay for characterization and concomitant subtyping of staphylococcal cassette chromosome mec types I to V in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Clinical Microbiology*. 43(10): p. 5026-33.

105. Ziai S. (2014). LA Resistance Bacterienne aux antibiotiques : Apparition et Strategies de lutte[En ligne]. These D'exercice pour le diplome D'état de Docteur en Pharmacie.limoges : Univesité de Limoges, 147P. Disponible sur aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/213d25df-8130-48fa-86a1-44.(Consulté le 08/06/2021).

Résumé

La bactérie *Staphylococcus aureus* est responsable de nombreux types d'infections chez l'homme. Cette bactérie a développé différents types de résistance aux anti-staphylococciques. Plus de 80 % des souches produisent une pénicillinase. Le gène *mecA* est porté par un élément chromosomique qui contient également d'autres gènes de résistance aux métaux lourds et à d'autres antibiotiques, ceci explique le profil de multi-résistance des SARM hospitaliers.

Cette analyse est basée sur des données de la littérature scientifique et consiste à évaluer la prévalence des SARM, et à étudier leurs profils moléculaires, dans les pays d'Algérie, Maroc, Liban et Iran.

L'analyse globale a révélé une incidence alarmante de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) dans le service de dermatologie et des brûlés. Dans les études effectuées en Liban et en Iran les patients infectés par SARM étaient le plus souvent de sexe masculin, contrairement à l'étude effectuée en Algérie où 66,6% des patients infectés par SARM étaient de sexe féminin. La comparaison entre le taux de SARM et SASM dans les quatre études a montré une prédominance des souches de SASM par rapport aux souches des SARM. Ces souches ont également manifesté une multi-résistance caractérisée par l'apparition d'une résistance à toutes les bêta-lactamines, aux macrolides ainsi qu'à la tétracycline, la gentamicine, le Co-trimoxazole, et le ciprofloxacine. Aucune résistance parmi ces isolats vis-à-vis de la vancomycine et la rifampicine n'a été retrouvée. Cette analyse a montré aussi l'apparition du clone ST80-MRSA-IV dans les souches de SARM-H

Cette étude a confirmé la multi-résistance de SARM aux antibiotiques notamment vis-à-vis la famille des bêta-lactamines, ainsi l'apparition du clone ST-80 comme cause d'infections liées aux SARM-H confirme le rôle émergent de SARM-H comme un pathogène hospitalier dans différents pays de l'Afrique et de l'Asie.

Mots clés : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), multi-résistance, résistance aux antibiotiques, *mecA*, ST80.

Abstract

Staphylococcus aureus bacteria are responsible for many types of infections in humans. This bacterium has developed different types of resistance to anti-staphylococcal drugs. More than 80% of the strains produce a penicillinase. The *mecA* gene is carried by a chromosomal element that also contains other genes for resistance to heavy metals and other antibiotics, which explains the multidrug resistance profile of hospital MRSA.

This analysis, based on data from the scientific literature, consists of evaluating the prevalence of MRSA, and studying their molecular profiles, in hospitals in the countries of Algeria, Morocco, Lebanon and Iran.

The global analysis revealed an alarming incidence of MRSA in the dermatology and burns department. In the studies carried out in Lebanon and Iran, patients infected with MRSA were most often male, in contrast to the study carried out in Algeria where 66.6% of patients infected with MRSA were female. Comparison between the level of MRSA and MRSA in the four studies showed a predominance of MRSA strains over MRSA strains. These strains also exhibited multidrug resistance characterized by the development of resistance to all beta-lactams, macrolides as well as tetracycline, gentamycin, Co-trimaxzole, and ciprofloxacin. No resistance among these isolates to vancomycin, and rifampicin was found. This analysis also showed the appearance of the ST80-MRSA-IV clone in the strains of MRSA-H

This study confirmed the multi-resistance of MRSA to antibiotics, in particular to the beta-lactam family, thus the appearance of the ST-80 clone as a cause of H-MRSA-related infections, confirms the emerging role of MRSA. -H as a hospital pathogen in different countries of Africa and Asia.

Key words: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), multidrug resistance, antibiotic resistance, *mecA*, ST80.

ملخص

تعد بكتيريا المكورات العنقودية مسؤولة عن العديد من أنواع العدوى لدى البشر. طورت هذه البكتيريا أنواعًا مختلفة من المقاومة للأدوية المضادة للمكورات العنقودية. تنتج أكثر من 80% من السلالات البنسليناز. يُحمل جين *mecA* بواسطة عنصر كروموسومي يحتوي أيضًا على جينات أخرى لمقاومة المعادن الثقيلة والمضادات الحيوية الأخرى، وهو ما يفسر مقاومة الأدوية المتعددة لجرثومة MRSA في المستشفى.

يتكون هذا التحليل، بناءً على بيانات من المؤلفات العلمية، من تقييم انتشار MRSA، ودراسة خصائصها الجزيئية، في دول الجزائر والمغرب ولبنان وإيران.

كشفت التحليل العام عن تواجد مقلق لجرثومة MRSA في قسم الأمراض الجلدية والحروق. في الدراسات التي أجريت في لبنان وإيران، كان المرضى المصابون بجرثومة MRSA غالبًا من الذكور، على عكس الدراسة التي أجريت في الجزائر حيث كان 66.6% من المرضى المصابين بجرثومة MRSA من الإناث. أظهرت المقارنة بين نسبة تواجد MRSA و MRSA في الدراسات الأربع غلبة سلالات MRSA على سلالات MRSA. أظهرت هذه السلالات أيضًا مقاومة للمضادات الحيوية وتتميز بمقاومة جميع المضادات الحيوية من عائلة بيتا لاكتام و ماكرولايدات وكذلك النتر سيكلين والجنتاميسين والكوتريماكسزول والسيبروفلوكساسين. لم يتم العثور على مقاومة بين هذه العزلات للفانكوميسين والريفاميسين. أظهر هذا التحليل أيضًا ظهور ST80-MRSA-IV في سلالات MRSA-H.

أكدت هذه الدراسة المقاومة المتعددة لجرثومة MRSA للمضادات الحيوية، ولاسيما لعائلة بيتا لاكتام، وبالتالي فإن ظهور استنساخ ST-80 كسبيل للعدوى المرتبطة بـ H-MRSA، يؤكد الدور الناشئ لجرثومة MRSA كمسبب للمرض في المستشفيات في بلدان مختلفة من أفريقيا وآسيا.

الكلمات الأساسية: المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (MRSA)، مقاومة الأدوية المتعددة، مقاومة

المضادات الحيوية، ST80، *mecA*.

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

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie moléculaire des microorganismes

Titre

Antibiorésistance et caractérisation moléculaire de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)

Résumé

La bactérie *Staphylococcus aureus* est responsable de nombreux types d'infections chez l'homme. Cette bactérie a développé différents types de résistance aux anti-staphylococciques. Plus de 80 % des souches produisent une pénicillinase. Le gène *mecA* est porté par un élément chromosomique qui contient également d'autres gènes de résistance aux métaux lourds et à d'autres antibiotiques, ceci explique le profil de multi-résistance des SARM hospitaliers.

Cette analyse est basée sur des données de la littérature scientifique et consiste à évaluer la prévalence des SARM, et à étudier leurs profils moléculaires, dans les pays d'Algérie, Maroc, Liban et Iran.

L'analyse globale a révélé une incidence alarmante de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) dans le service de dermatologie et des brûlés. Dans les études effectuées en Liban et en Iran les patients infectés par SARM étaient le plus souvent de sexe masculin, contrairement à l'étude effectuée en Algérie où 66,6% des patients infectés par SARM étaient de sexe féminin. La comparaison entre le taux de SARM et SASM dans les quatre études a montré une prédominance des souches de SASM par rapport aux souches des SARM. Ces souches ont également manifesté une multi-résistance caractérisée par l'apparition d'une résistance à toutes les bêta-lactamines, aux macrolides ainsi qu'à la tétracycline, la gentamycine, le Co-trimazole, et le ciprofloxacine. Aucune résistance parmi ces isolats vis-à-vis de la vancomycine et la rifampicine n'a été retrouvée. Cette analyse a montré aussi l'apparition du clone ST80-MRSA-IV dans les souches de SARM-H

Cette étude a confirmé la multi-résistance de SARM aux antibiotiques notamment vis-à-vis la famille des bêta-lactamines, ainsi l'apparition du clone ST-80 comme cause d'infections liées aux SARM-H confirme le rôle émergent de SARM-H comme un pathogène hospitalier dans différents pays de l'Afrique et de l'Asie.

Mot clés : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), multi-résistance, résistance aux antibiotiques, *mecA*, , ST80.

Membre du jury :

Présidente du jury : Dr. KHELILI .K (MCB- Université Constantine 1)

Rapporteuse : Dr. CHENTLI .A (MCB- Université Constantine 1)

Examinatrice : Dr. MEZIANI .M (MCB- Université Constantine 1)

Présentée par :

**BENZEGGOUTA MAYA
BOUCHERIT ILHAM
BOUFEKER RAYANE**

Année universitaire : 2020-2021

