



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université de Tlemcen
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Et Sciences de la Terre et de l'Univers

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

*Laboratoire de Microbiologie Appliquée à l'Agroalimentaire, au
Biomédical et à l'environnement*

« LAMAABE »

MEMOIRE

Présenté par

Belbachir Amina et Belkhelladi fatma Oumaïma

En vue de l'obtention du

Diplôme de Master en Sciences Biologiques

Option : Microbiologie fondamentale

Thème

**Étude de la résistance aux antibiotiques de *Staphylococcus aureus*
au CHU de Tlemcen**

Soutenu publiquement, le **24 / 06 / 2024**, devant le jury composé de :

Président	Mr BELYAGOUBI Larbi	MCA	Université Tlemcen
Encadrant	Mme AYAD Amel	MCB	Université Tlemcen
Examineur	Mme MESLI Asma	MCB	Université Tlemcen

Année universitaire 2023-2024

Remerciements

Nous remercions tout avant "Allah "le tout puissant qui nous a procuré du courage, volonté, santé et la de patience pour mener ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à notre encadrante **Mme AYAD NEHARI Amel**, maitre de conférences au département de Biologie à l'Université de Tlemcen d'avoir accepté de nous diriger pour réaliser ce mémoire, merci infiniment pour vos conseils et votre gentillesse.

Nos remerciements s'adressent aussi à monsieur **LARBI BELYAGOUBI**, maitre de conférences au département de Biologie à l'université de Tlemcen, d'avoir accepté de présider le jury et Mme **MESLI MERAD BOUDIA Asma** maitre de conférences au département de Biologie à l'Université de Tlemcen, qui nous a fait L'honneur de bien vouloir examiner ce travail.

Par ailleurs, nous exprimons nos remerciements particuliers à monsieur **SID AHMED REBIAHI** directeur de laboratoire de Microbiologie Appliquée à l'Agroalimentaire, au Biomédical et à l'Environnement « **LAMAABE** », qui nous a montré une amabilité et une forte compréhensibilité dans l'esprit de faire de notre formation pratique un bon souvenir et une agréable expérience, et on remercie chaleureusement toutes les doctorants en particulier **HAFSA AZZAOUI** qui nous a accompagné tout au long de cette période, avec beaucoup de patience et de sincérité et aussi toute l'équipe de **LAMAABE** à **Nassima et Khadidja**, ingénieurs du laboratoire.

On tient à remercier **Dr BOUAYAD AMAN ALLAH YACINE** chef de service d'urgence médicale et chirurgicale, **Dr MEDJADI SIDI MOHAMED** chef de service de réanimation et **Dr MESLI SMAIN NABIL** chef service de la chirurgie A et **Dr BASSAID SANAA** médecin au niveau de l'urgence médicale et chirurgicale, pour son aide, son bon accueil et sa disponibilité toutes au long de notre étude, Merci pour votre soutien, votre compréhension, votre écoute et vos précieux conseils.

Enfin, on remercie toute l'équipe pédagogique de L'université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen et tous les intervenants professionnels qui ont assuré notre formation le long de ces années et alimenté nos réflexions et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin par leur soutien pour la réalisation de ce modeste travail.

Dédicace

Je dédie ce travail.

A mes très chers parents qui m'ont soutenu tout au long de ma vie et qui ont sacrifié tous leurs efforts afin que je puisse atteindre ce jour dont je ne pourrais jamais les remercier assez.

A mes petits frère Ahmed et Yasser.

A mon grand-père qui m'a beaucoup éclairé le chemin et surtout sa bénédiction.

A toute ma famille et je cite exceptionnellement Khaled, Tarik, Aicha et Mokhtaria.

Un remerciement spécial à ma grand-mère H'biba Radia.

A mon binôme et copine Amina dont on a traversé des moments joyeux et pénibles et qui n'a fait que renforcer encore plus notre amitié.

Oumāima.

Dédicace

Je dédie ce travail.

À ma chère maman pour son amour, encouragements et ses sacrifices. Tout ce que j'ai accompli dans ma vie, c'est grâce à vous, à votre soutien, votre amour et vos sacrifices, Merci infiniment. Que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

À mes chers regrettes mon papa et mon oncle Noureddine que leurs âmes reposent en paix, vous êtes mes héros, je voudrais vous remercier pour votre générosité, votre soutien qui fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi.

À ma chère sœur Mounia, je suis très chanceuse d'avoir une sœur comme vous. À mes oncles, mes tantes, mes cousins et cousines, à toute la famille « BELBACHIR » et « MOUAL » et ma copine Aya, merci pour votre amours et encouragements.

Sans oublier ma chère binôme et amie « OUMAIMA », pour son entente, sympathie, pour son soutien moral, sa patience, je suis extrêmement honorée de ton amitié, et je vous adresse mes sincères remerciements.

Amina.

ملخص

يعد انتشار المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للمضادات الحيوية في المستشفيات مشكلة صحية عامة كبيرة. بين فبراير وأبريل 2024، تم عزل 50 سلالة من المكورات العنقودية الذهبية في مستشفى تلمسان الجامعي كانت معدلات مقاومة المضادات الحيوية للسلاسل التي خضعت للدراسة، والتي تم تحديدها بطريقة الانتشار القرصي الأجارى وفقاً لمعايير (CA-SFM, 2023)، على النحو التالي البنسلين ج (100%) ليفوفلوكساسين (100%)، أوكساسيلين (88%)، كاناميسين (72%)، تتراسيكلين (70%)، سيفوكسيتين (64%)، توبراميسين (60%)، إريثروميسين (60%)، نورفلوكساسين (60%)، جنتاميسين (58%) وريفامبين (52%). ولوحظت أقل معدلات المقاومة مع سلفاميثوكسازول/تريميثوبريم (36%) ولينزولوليد (22%).

بالإضافة إلى ذلك، كشف تحديد الحد الأدنى للتركيز المثبط للفانكوميسين والتيكوبلانين عن 4 سلالات مقاومة للتيكوبلانين، بما في ذلك ثلاث سلالات معزولة من قسم الاستعجالات الطبية و الجراحية وواحدة من جناح جراحي . مقاومة العينات المدروسة للبيتا لاكتام مرتبطة بتغيير موقع تفاعل المضاد الحيوي (المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للمتسلين: 64 %) و إنتاج أنزيمات البنسليناز (36%) .

الكلمات المفتاحية: المكورات العنقودية الذهبية، المقاومة، المضادات الحيوية، المكورات العنقودية

الذهبية المقاومة للمتسلين , تلمسان

Résumé

La dissémination des *Staphylococcus aureus* résistantes aux antibiotiques en milieu hospitalier constitue un problème majeur de santé publique. Entre février et avril 2024, 50 souches de *S. aureus* sont isolées au CHU de Tlemcen. Les taux de résistance aux antibiotiques des souches étudiées, déterminés par la méthode de diffusion des disques en milieu gélosé selon les normes du CA-SFM 2023, étaient les suivants : la pénicilline G (100%), levofloxacin (100%) l'oxacilline (88%), la kanamycine (72%), la tétracycline (70%), la céfoxitine (64%), la tobramycine (60%), l'érythromycine (60%), la norfloxacine (60%), la gentamycine (58 %) et la rifampicine (52%). Les taux de résistance les plus faibles ont été notés avec le sulfaméthoxazole/triméthoprime (36%) et le linézolide (22%). De plus, La détermination de la concentration minimale inhibitrice de la vancomycine et téicoplanine révèlent 4 souches résistantes à la téicoplanine dont trois isolées des UMC et une de service de chirurgie. La résistance aux β -lactamines des *Staphylococcus aureus* étudiées est associées à la modification de la cible (SARM :64%) et à la production de pénicillinases (36%).

Mots clés : *Staphylococcus aureus*, résistance, antibiotiques, SARM, Tlemcen

Abstract

The spread of antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals constitutes a major public health problem. Between February and April 2024, 50 strains of *S. aureus* are isolated at the Tlemcen University Hospital. The antibiotic resistance rates of the strains studied, determined by the disk diffusion method in agar medium according to the CA-SFM 2023 standards, were as follows: penicillin G (100%), levofloxacin (100%) oxacillin (88%), kanamycin (72%), tetracycline (70%), cefoxitin (64%), tobramycin (60%), erythromycin (60%), norfloxacin (60%), gentamycin (58%) and rifampin (52%). The lowest resistance rates were noted with sulfamethoxazole/trimethoprim (36%) and linezolid (22%). In addition, the determination of the minimum inhibitory concentration of vancomycin and teicoplanin revealed 4 strains resistant to teicoplanin, three of which were isolated from UMCs and one from the surgical department. Resistance to β -lactams in the *Staphylococcus aureus* studied is associated with modification of the target (MRSA: 64%) and the production of penicillinases (36%).

Keywords : *Staphylococcus aureus*, resistance, antibiotics, MRSA, Tlemcen

Tables de matières

Liste des abréviations.....	I
Liste des figures.....	III
Liste des tableaux.....	V
Introduction.....	1

Synthèse bibliographique

Chapitre 1 : Généralités sur *Staphylococcus aureus*

1.1. Historique.....	5
1.2. Classification.....	5
1.3. Caractères biologiques.....	6
1.3.1. Caractères Morphologiques.....	6
1.3.2. Caractères cultureux.....	7
1.3.3. Caractères biochimiques.....	8
1.3.4. Caractères génétiques.....	9
1.4. Habitat.....	9
1.5. Facteurs de virulences.....	9
1.5.2 Les protéines de surfaces.....	11
1.5.3 Les protéines sécrétées.....	12
1.5.1.3.1 Enzymes.....	12
1.5.1.3.2 Toxines.....	13
1.6. Transmission et pouvoir pathogène de <i>S. aureus</i>	14
1.6.1 Transmission.....	14
1.6.2. Infections causées par <i>S. aureus</i>	14

Chapitre 2 : Les antibiotiques

2.1. Définition.....	16
2.2. Antibiotiques actifs contre <i>Staphylococcus aureus</i>	16
2.2.1 β -lactamine.....	17
2.2.2 Les glycopeptides.....	18
2.2.3. Les macrolides.....	19
2.2.4 Les lincosamides.....	20
2.2.5 Les streptogramines.....	20
2.2.6 Les quinolones.....	21
2.2.7 Les aminosides.....	22
2.2.8 Tétracycline.....	23
2.2.9 Sulfamide et triméthoprim.....	24
2.2.10 Oxazolidinones.....	25
2.2.11 Lipopeptides.....	25
2.2.12 La rifampicine.....	26

Chapitre 3 : La résistance de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques

3.1 Résistance aux β -lactamines.....	27
3.2 Résistance à la vancomycine.....	28
3.3 Résistance aux MLS.....	29
3.4 Résistance aux quinolones.....	30

3.5 Résistance aux aminosides.....	30
3.6. Résistance aux tétracyclines.....	31
3.7. Résistance aux sulfamides /triméthoprimes.....	31
3.8. Résistance aux oxazolidinones.....	32
3.9. Résistance aux Lipopeptides.....	32
3.10. Résistance aux rifamycine.....	32

Matériel et Méthodes

1. Matériel.....	34
1.1. Souches étudiées.....	34
1.2 Milieux de culture.....	34
1.2.1 Milieux de culture solides.....	34
1.2.2 Milieux de culture liquides.....	34
1.3 Tests biochimiques.....	34
1.4 Antibiotiques.....	34
1.4.1 Antibiotiques en disque.....	34
1.4.2 Antibiotiques en poudre.....	35
2. Méthodes.....	35
2.1 Lieu d'étude.....	35
2.2 Prélèvements.....	35
2.3 Isolement et purification.....	35
2.4 Identification.....	35
2.4.1 Coloration de Gram.....	36
2.4.2 Test de Catalase.....	37
2.4.3 Test de coagulase.....	38
2.4.4 Test de l'hémolyse.....	39
2.4.5 Galerie API 20 Staph.....	39
2.5 Conservation des souches.....	40
2.6 Étude de la résistance aux antibiotiques.....	40
2.6.1 Antibiogramme.....	40
2.6.2 Concentration minimale inhibitrice CMI par micro-dilution en milieu liquide....	41

Résultats et Discussion

1. Résultats.....	44
1.1 Prélèvements.....	44
1.3 Répartition de <i>Staphylococcus aureus</i> en fonction des services.....	46
1.4 Répartition de <i>Staphylococcus aureus</i> en fonction des sites de prélèvements.....	46
1.5 Résistance des souches de <i>S. aureus</i> aux antibiotiques.....	47
1.6 Concentration minimale inhibitrice des glycopeptides.....	49
1.7 Phénotypes de résistance aux β -lactamines.....	51
1.8 Résistances associées de <i>Staphylococcus aureus</i>	53
2. Discussion.....	54
Conclusion.....	58
Références bibliographiques.....	61
Annexes.....	79

Liste des abréviations

C2G : Céphalosporines deuxième génération

CASFM : Comité de l'antibiogramme de la société française de Microbiologie.

Spa : Gène de la protéine A.

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CN : Gentamycine

DA: Daptomycin

ERY: Erythromycin

FOX: Cefoxitin

KAN : Kanamycine

PASE : productrice de pénicillinase

PLP : Protéines liant pénicilline

LEV : Levofloxacin

LNZ : Linézolide

Mec A : Gène de résistance à la méticilline.

NOR : Norfloxacin

OX : Oxacilline

PLP : Protéines liant les pénicillines.

PVL : Leucocidine de Panton Valentine.

RA : Rifampicine

SARM : *Staphylococcus aureus* résistante à la méticilline.

P : Pénicilline G

SCN : Staphylocoques à coagulase négative.

SXT : Sulfaméthoxazole et Triméthoprime

TET : Tétracycline

TOB : Tobramycine

Van : Gène de résistance à la vancomycine.

VISA : Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*.

VRSA : Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*.

VSSA : Vancomycin- susceptible *Staphylococcus aureus*.

GISA : Glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*.

Liste des figures

Figure 1 : A. <i>Staphylococcus aureus</i> sous microscope optique.	6
Figure 2 : A. Aspect macroscopique de <i>Staphylococcus aureus</i>	7
Figure 3 : La β -hémolyse causée par <i>Staphylococcus aureus</i>	8
Figure 4 : Facteurs de virulence de <i>Staphylococcus aureus</i>	10
Figure 5 : Image au microscope électroniques à transmission de <i>Staphylococcus aureus</i>	11
Figure 6 : Différentes pathologies causées par <i>Staphylococcus aureus</i> chez l'homme	15
Figure 7 : Principaux mécanismes d'action des antibiotiques.	16
Figure 8 : Classification des β -lactamines	18
Figure 9 : Structure d'érythromycine	19
Figure 10 : Structure générale des lincosamides.....	20
Figure 11 : Structure chimique de la pristinamycine IIA.....	20
Figure 12 : Structure de base des quinolones	21
Figure 13 : Structures des aminocyclitols, noyaux de base des aminoglycosides	22
Figure 14 : Structure de tétracycline	23
Figure 15 : Structure chimique de sulfamide et triméthoprim.	24
Figure 16 : Mode action des sulfamides et du triméthoprim sur la synthèse de l'acide folique.	25
Figure 17 : Structure de la rifampicine	26
Figure 18 : Coloration de Gram de <i>Staphylococcus aureus</i> sous microscope optique. .	37
Figure 19 : Test catalase de <i>Staphylococcus aureus</i>	37
Figure 20 : Test coagulase de <i>Staphylococcus aureus</i>	38
Figure 21 : <i>Staphylococcus aureus</i> sur gélose au sang	39
Figure 22 : Schéma des antibiotiques.	41
Figure 23 : Répartition des souches isolées	45
Figure 24 : Résultats des tests d'identification des souches étudiées.	45
Figure 25 : Fréquences d'isolement de <i>Staphylococcus aureus</i> en fonction des services	46
Figure 26 : Fréquences d'isolement de <i>Staphylococcus aureus</i> en fonction des sites de prélèvements.	47

Figure 27: Résistance de <i>Staphylococcus aureus</i> aux antibiotiques.	48
Figure 28 : Résistance aux antibiotiques de <i>Staphylococcus aureus</i> au niveau des trois services étudiés.	49
Figure 29 : Phénotypes de résistance aux β -lactamines.	51
Figure 30 : Phénotype SARM et pénicillinase.	51
Figure 31 : Phénotypes de résistance aux β -lactamines au niveau des UMC	52
Figure 32 : Phénotypes de résistance aux β -lactamines au niveau de la réanimation...	52
Figure 33 : Phénotypes de résistance aux β -lactamines au niveau de service de chirurgie	52

Liste des tableaux

Tableau 1. Classification de <i>Staphylococcus aureus</i>	6
Tableau 2. Caractères biochimiques de <i>Staphylococcus aureus</i>	8
Tableau 3. Toxines impliquées dans la virulence de <i>Staphylococcus aureus</i>	13
Tableau 4. Antibiotiques actifs contre <i>Staphylococcus aureus</i>	17
Tableau 5. Répartition des prélèvements selon les services et les sites de prélèvement.	44
Tableau 6. CMI de la vancomycine et la téïcoplanine des <i>Staphylococcus aureus</i>	50
Tableau 7. Résistances associées des <i>Staphylococcus aureus</i> en fonction des phénotypes de résistance aux β -lactamines.....	53



Introduction

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. Elle affecte la circulation sanguine, les voies respiratoires inférieures, la peau et les tissus mous et entraîne une mortalité et une morbidité importantes (**Alioua, 2015 ; Gnanamani, 2017 ; Lowy, 2003**). L'utilisation extensive des antibiotiques couplée à un déséquilibre dans l'hygiène hospitalière, permet à ces infections une évolution rapide traduisant ainsi plusieurs épidémies. Ce phénomène décrit comme une valse mondiale, ne semble pas épargner l'Algérie (**Rebiahi, 2011**).

À partir des années 1970, les souches de *S. aureus*-résistantes à la méticilline (SARM) ont diffusé à travers l'Europe puis les Etats-Unis, provoquant des épidémies d'infections hospitalières (**Lepelletie, 2005**). La virulence de ces bactéries est exacerbée par leur résistance acquise à la plupart des antibiotiques en particulier à la famille des β -lactamines, et plus récemment aux glycopeptides considérés comme antibiotiques de choix pour lutter contre les infections dues aux SARM (**Winton, 2024**). Cette évolution de la résistance fait craindre l'émergence des souches résistantes à tous les antibiotiques connus, limite les options thérapeutiques et constitue donc une menace majeure pour la santé publique (**Ji, 2016 ; Clotilde, 2015**). En 2019 le journal scientifique "The Lancet " annonce 100 000 décès dans 204 pays suite à des infections nosocomiales par SARM (**Christopher et al., 2022**).

La résistance de *S. aureus* aux antibiotiques couplés à l'implication de cette famille dans la plupart des infections, impose une évaluation régulière de leur sensibilité aux antibiotiques. Notre étude qui rentre justement dans ce cadre, a pour objectif d'évaluer la résistance aux antibiotiques de *S. aureus* au CHU de Tlemcen et de faire le point sur :

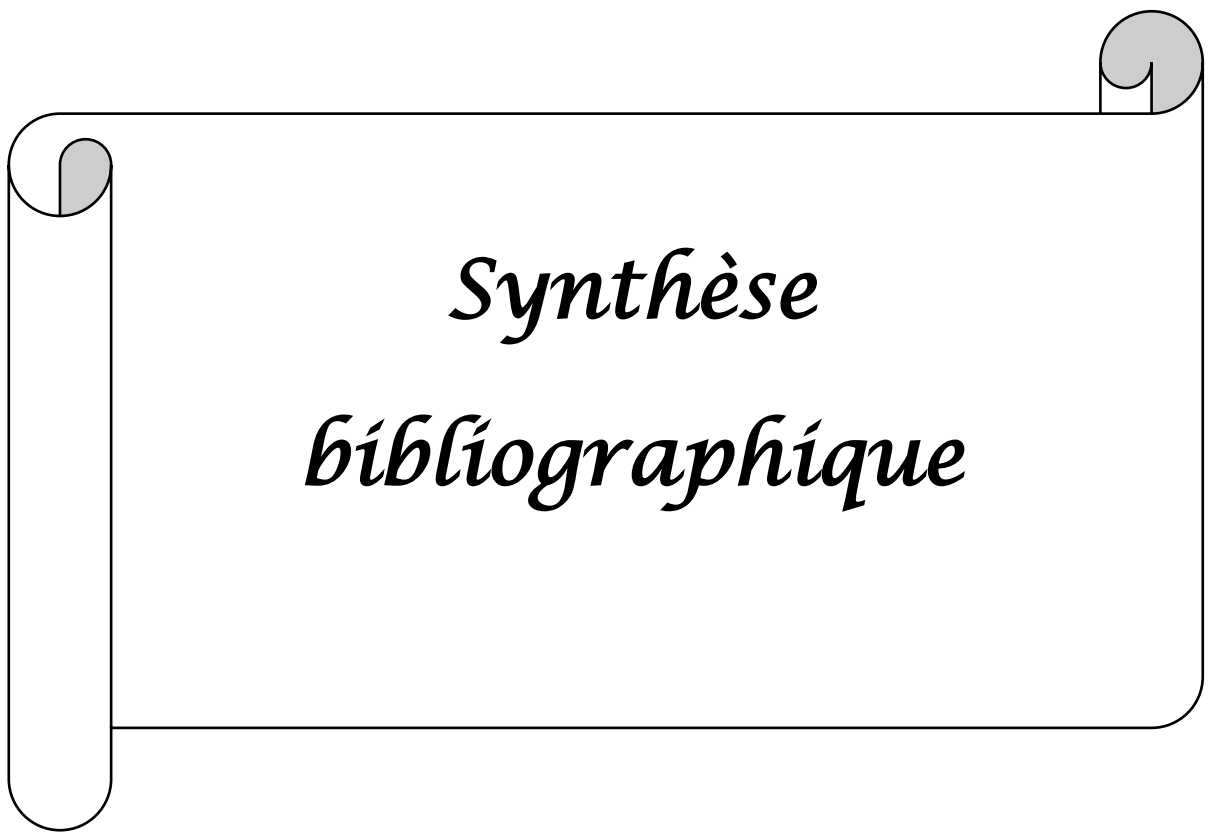
➤ La fréquence des *Staphylococcus aureus* au niveau des services de réanimation, de chirurgie et des Urgences Médicales et Chirurgicales.

➤ L'état actuel de la résistance de *S. aureus* aux antibiotiques au CHU de Tlemcen

Les phénotypes de résistance aux β -lactamines des souches étudiées.

Ce mémoire est divisé en trois parties. La première partie consiste en une synthèse bibliographique présentant l'agent pathogène *S. aureus* et rappelant les caractéristiques structurales et les mécanismes d'action des antibiotiques les plus utilisés dans le

traitement des infections dues à ce germe. A la fin de cette partie, sont présentés également les mécanismes de résistance de *S. aureus* aux antibiotiques. Ensuite, dans une deuxième partie, sont présentés le matériel et les méthodes utilisés. Enfin, la troisième partie est consacrée aux résultats obtenus, qui portent principalement sur l'état actuel de la résistance aux antibiotiques de *S. aureus* au niveau de trois services de CHU de Tlemcen.



*Synthèse
bibliographique*

Chapitre 1 : Généralités sur *Staphylococcus aureus*

1.1. Historique

En 1880 Robert Koch en Allemagne et Louis Pasteur en France décrivent des grappes de coques dans des pus d'origine humaine (pus de furoncles et d'ostéomyélites) (**Hennekinne, 2009**), ils les ont appelés « vibrions pyogéniques » (**Trouillet, 2011**). Ensuite en 1880, le chirurgien Alexander Ogston l'a isolé dans le pus d'un abcès chirurgical dans une articulation du genou (**Licitra, 2009**), et il a proposé le nom « *Staphylococcus* » (staphylê : grappe et kokkos : grain) car les bactéries se regroupent en amas irréguliers ressemblant à une grappe de raisin (**Hennekinne, 2009**).

Enfin, Anton J. Rosenbach un chirurgien allemand, a identifié et séparé avec succès deux souches de staphylocoques qu'il a nommées en raison de l'aspect pigmenté de leurs colonies. *Staphylococcus aureus*, du latin aurum pour l'or, et *Staphylococcus albus* (maintenant appelé epidermidis), du latin albus (blanc) (**Rosenbach, 1884**).

1.2. Classification

La famille des Staphylococcaceae regroupe plusieurs genres de Cocci Gram positifs de l'ordre des Bacillales, incluant le genre *Staphylococcus* (**Tableau 1**) et autres quatre genres moins connus, *Gemella*, *Jeotgalicoccus*, *Macrocooccus* et *Salinicoccus*. Le genre *Staphylococcus* était classé à la fin des années 1990 au sein du groupe des Micrococcaceae notamment avec les genres *Micrococcus* et *Stomatococcus* (**Le Loir et Gautier, 2010**). En 2001, les chercheurs Garrity et Holt ont proposé de radier les *S. aureus* de la famille des Micrococcaceae (genre *Micrococcus* et *Stomatococcus*) sur la base de leur analyse des séquences de la sous-unité 16S de l'acide ribonucléique ribosomique (ARNr 16S) ainsi que d'autres analyses génétiques (**Dworkin, 2006**). Il existe environ 53 espèces et 28 sous-espèces dans le genre *Staphylococcus* (**Touaitia, 2016**).

Tableau 1. Classification de *Staphylococcus aureus* (Meyer, 2021).

Règne : Bactéries,
Phylum : Firmicutes
Classe : Bacilli
Ordre : Bacillales
Famille : Staphylococcaceae
Genre : <i>Staphylococcus</i>
Espèce : <i>Staphylococcus aureus</i>

1.3. Caractères biologiques

1.3.1. Caractères Morphologiques

Staphylocoques aureus est une cocci à Gram positif (**Figure 1**), d'environ 0,5 à 1 μm de diamètre, immobiles, asporulée (**Brun, 2000**). Souvent capsulée notamment au cours de son cycle infectieux (**Ivain, 2017**). Cette bactérie peut se trouver en forme isolée, en diplocoques ou le plus fréquemment en amas qui ressemble à une grappe de raisins (**Figure1**)

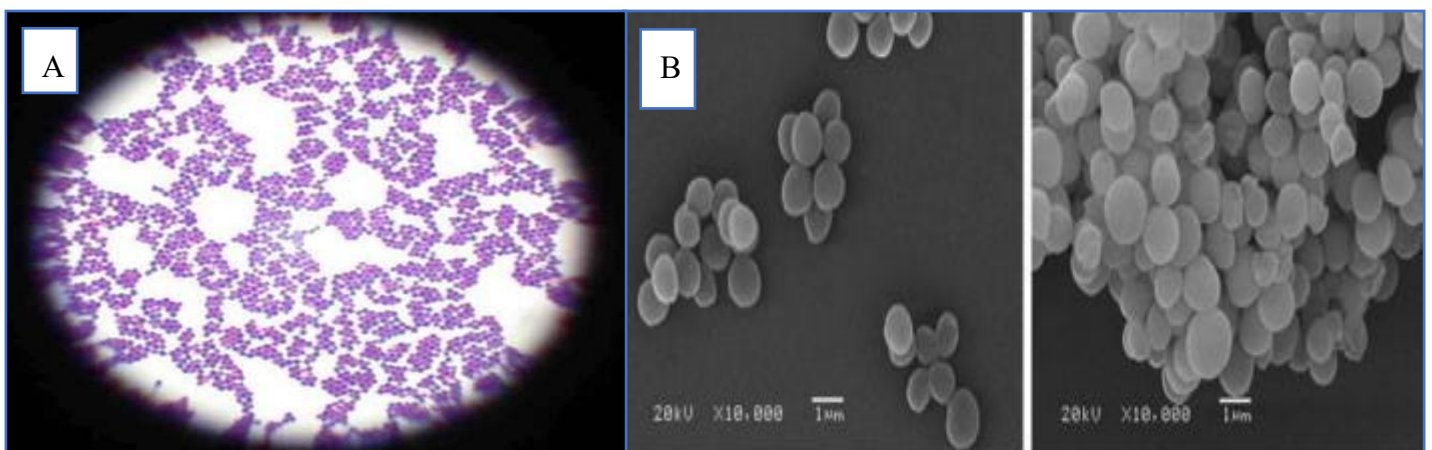


Figure 1 : A. *Staphylococcus aureus* sous microscope optique (x100) (**Ragab et al., 2021**) B. Observation par microscope électronique à balayage et à transmission de *Staphylococcus aureus* (Grossissement x10000) (**Boi, 2021**).

1.3.2. Caractères cultureux

En ce qui concerne les conditions de culture, il convient de mentionner que cette espèce se développe dans des environnements mésophiles (des températures comprises entre 15 et 45°C avec un optimum à 37°C), neutrophiles (pH allant de 4.5 à 9.5) et halophiles (en présence de concentrations élevées en sel) (Bronsard, 2019 ; Trouillet, 2011). Plusieurs milieux sont utilisés pour l'isolement de *S. aureus*. Sur milieu Chapman, cette bactérie apparaît en couleur dorée, due à la production d'un pigment semblable aux caroténoïdes, la Staphyloxanthine. Ce pigment est reconnu comme un élément de virulence car il protège la bactérie contre les agents oxydants produit par le système immunitaire de l'hôte (Oriol, 2022) (Figure3). Sur milieu Baird et Parker, les colonies de *S. aureus* présentent une coloration noire due à la réduction du tellurite avec un halo clair autour (protéolyse) suivi d'une opacification tardive du halo due à une production de lipase (Denis *et al.*, 2007). *S. aureus* peut être aussi cultivée en milieu gélosé classique tel que CBA (Columbia Blood Agar), TSA (Tryptic Soy Agar) (Figure 2) ou en bouillon ou la culture de *S. aureus* forme un trouble uniforme abondant, parfois un dépôt et un voile en surface et aucune pigmentation (Morgene, 2018). La colonie typique sur une gélose au sang est pigmentée allant de crème/ gris/ gris-blanc avec une teinte jaunâtre allant du jaune à l'orange, lisse, entière, légèrement surélevée et hémolytique (Baptiste, 2022) (Figure2).

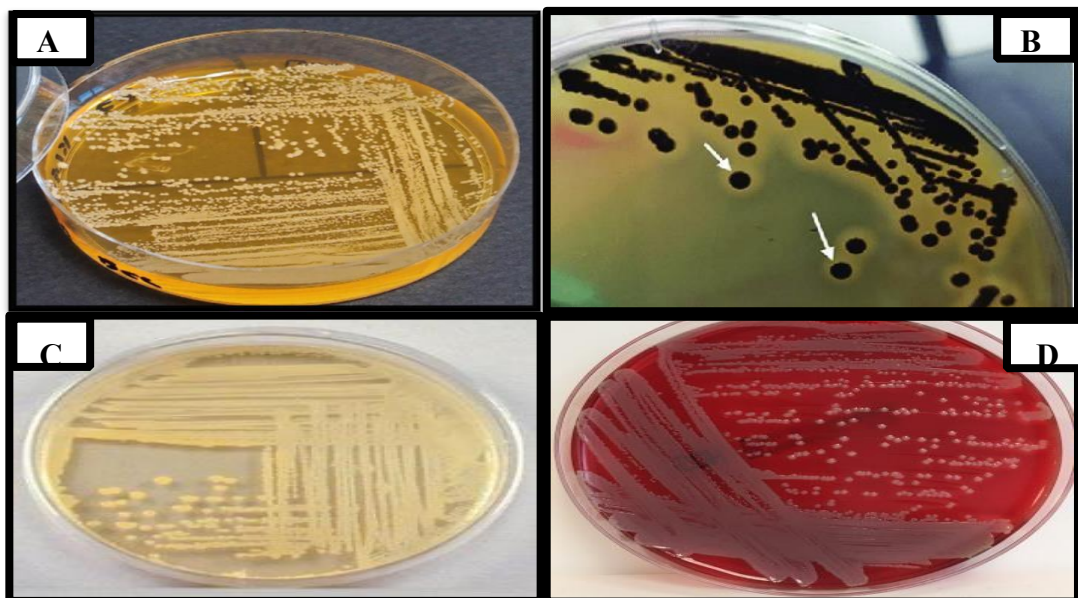


Figure 2 : A. Aspect macroscopique de *Staphylococcus aureus* sur milieu chapman (<https://droguet-sebastien.emonsite.com/>). / B. Aspect macroscopique de *Staphylococcus aureus* (flèches blanches) sur gélose Baird-Parker (Juwita *et al.*, 2022) / C. Aspect macroscopique de *Staphylococcus aureus* sur milieux TSA (Kaser, 2017) / D. Aspect macroscopique de *Staphylococcus aureus* sur gélose au sang (Meyer,2021)

1.3.3. Caractères biochimiques

Les bactéries de l'espèce *S. aureus* sont chimio-organotrophes, aérobies ou anaérobies facultatifs, et possèdent des caractéristiques communes au genre *Staphylococcus*, telles que la catalase positive une caractéristique qui les distingue aisément des Streptocoques, qui sont des catalases négatives. Elles se distinguent par un équipement enzymatique propre à cette espèce, facilitant leur identification, en particulier la production de la coagulase, de la thermonucléase et de la protéine A, et la dégradation de mannitol sur gélose Chapman. (Beaudry, 2011 ; Trouillet, 2011). Il faut noter que cette bactérie est hémolytique dans la gélose au sang à cause de la production de 4 types d'hémolysines (alpha, bêta, gamma et delta) (Dinges *et al.*, 2000) (Tableau 2), les souches de *S. aureus* sont souvent productrices d'une hémolysine de type β (Figure 3) (Ploy, 2016).

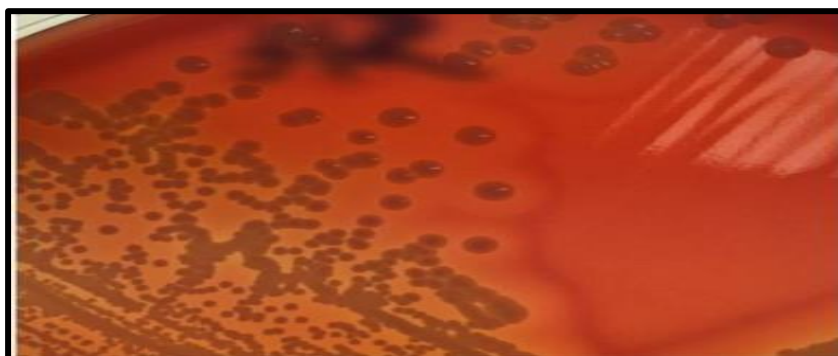


Figure 3 : La β -hémolyse causée par *Staphylococcus aureus* (Lainhart *et al.*, 2018).

Tableau 2 : Caractères biochimiques de *Staphylococcus aureus* (Le Loir et Gantier, 2009).

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

1.3.4. Caractères génétiques

La variété d'environnements que peut coloniser *S. aureus* découle de sa remarquable adaptabilité, qui est étroitement liée à une grande plasticité génomique (Costa *et al.*, 2020). Le génome de *S. aureus* se compose généralement d'un seul chromosome d'environ 2,9 millions de paires de bases et comprend environ 2700 gènes en moyenne (Park *et al.*, 2019). La première description du génome de *S. aureus* a été décrite en 2001 (Kuroda *et al.*, 2001).

1.4. Habitat

Staphylococcus aureus est une espèce ubiquitaire qui s'adapte à différents environnements. Son réservoir se situe au niveau de la flore commensale des animaux à sang chaud. En fait, cette espèce se trouve dans les muqueuses, les surfaces cutanées et les glandes de tous les mammifères et oiseaux (Laurence, 2023). Chez l'Homme, cette bactérie est capable de coloniser la peau et les muqueuses dans de nombreux sites tels que le pharynx, le périnée, le tractus gastro-intestinal, le vagin et les aisselles (Wertheim *et al.*, 2005). Cependant, La niche primaire de *S. aureus* chez l'homme est les narines antérieures (Brown *et al.*, 2014).

1.5. Facteurs de virulences

La pathogénie de *S. aureus* et l'aspect multifactoriel des infections sont liés à la synthèse de nombreux facteurs de virulence (200 à 300) (Figure 4). Ces facteurs sont impliqués dans les différentes étapes nécessaires à l'infection par cette espèce : l'adhésion, l'échappement aux défenses de l'hôte, la pénétration et la diffusion dans les tissus. Les facteurs de virulence les plus impliqués dans le pouvoir pathogène de *S. aureus* sont : les composants de la paroi, les protéines de surface et les protéines sécrétées, notamment les exotoxines et les enzymes extracellulaires (Virginie, 2019).

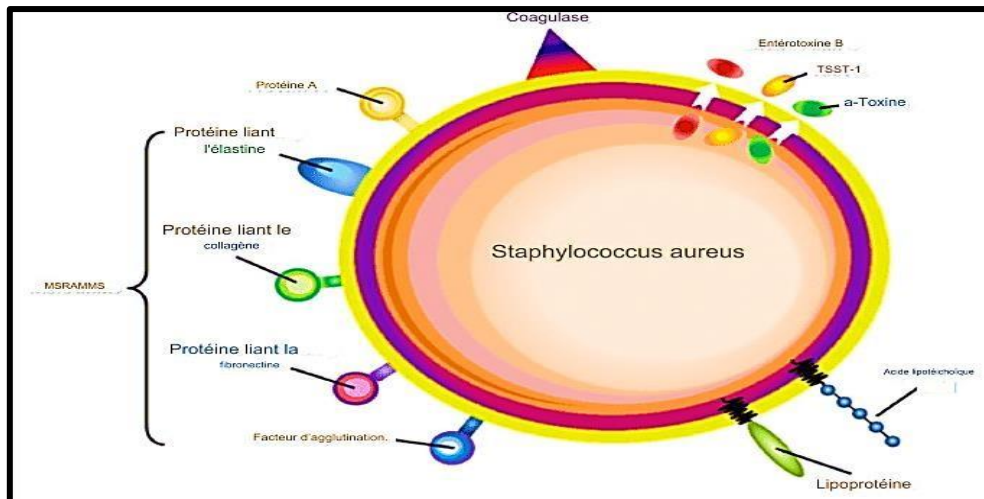


Figure 4 : Facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus* (Choi *et al.*, 2014).

1.5.1 Les composants de la paroi

- **Peptidoglycane**

Le peptidoglycane est constitué d'une alternance de sous-unités polysaccharidiques de N-acétylgulcosamine et d'acide N-acétylmuramique. Les chaînes de peptidoglycane sont liées entre elles par des chaînes térapeptidiques et un pont pentaglycine spécifique de *S. aureus*. Le peptidoglycane peut avoir une activité de type endotoxine et stimuler la production de médiateurs pro-inflammatoires par les macrophages (Josse, 2016), ainsi que l'agrégation des plaquettes (Lowy, 1998).

- **Les acides téichoïques (TA)**

L'acide téichoïque de *S. aureus* est constitué de 40 à 50 unités répétitives de ribitol-phosphate substitué par α - ou β -ON-acétyl-D-glucosamine (GlcNAc) et D-alanine. Ce polymère confère à *S. aureus* la capacité d'adhérer de manière spécifique aux membranes des muqueuses comme la muqueuse nasale. De plus, l'acide téichoïque est responsable de la résistance aux lysosomes et aux peptides antimicrobiens, ainsi que de l'évasion de la réponse immunitaire de l'hôte (Biljana *et al.*, 2015).

1.5.2 Les protéines de surfaces

- **Capsule**

Il est important de noter que la plupart des isolats cliniques de *S. aureus* expriment une capsule (**Figure 5**) souvent polysaccharidique qui entraîne la formation d'un biofilm engluant les bactéries et leurs permettent d'adhérer au surface extérieurs (**Morate, 2005**) ce qui les protège contre l'action des cellules immunitaires telles que les polynucléaires neutrophiles (**Thakker et al., 1998**).

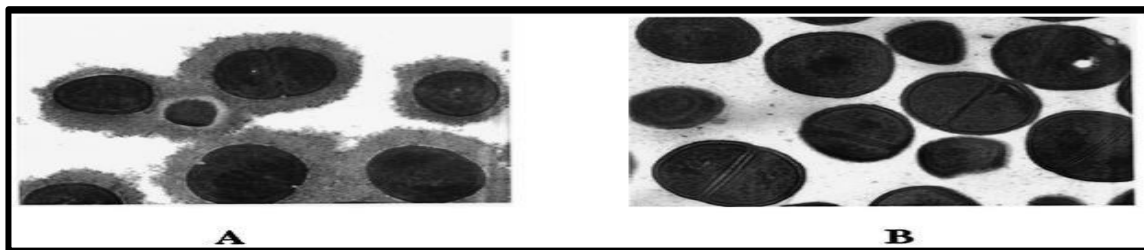


Figure 5 : Image au microscope électroniques à transmission de *Staphylococcus aureus* (grossissement x100000) (A) : souche avec capsule ; (B) : souche sans capsule (**O'Riordan et Lee, 2004**).

- **Les adhésines**

L'adhésion est une étape importante pour *S. aureus* dans la formation de biofilms et dans l'induction d'infections. Chez *S. aureus*, on identifie deux catégories de protéines impliquées dans l'adhésion : les MSCRAMMs (Microbial Surface Component Recognizing Adhesive Matrix Molecules), qui sont attachées d'une manière covalente au peptidoglycane (**Patti et Höök, 1994**), D'autres protéines, appelées SERAMs (Secretable Expanded Repertoire Adhesive Molecules), sont sécrétées dans le milieu extracellulaire (**Chavakis et al., 2005**).

- **La Protéine A (Spa pour staphylococcal protein A)**

La protéine A, codée par le gène *spa* et liée au peptidoglycane, a la capacité de se fixer au fragment *Fc* de la plupart des sous-classes d'immunoglobulines de type IgG. Cette fixation cause une interférence avec la phagocytose et avec l'opsonisation, rendant moins efficace l'action du système immunitaire (**Pascale, 2013**).

1.5.3 Les protéines sécrétées

1.5.1.3.1 Enzymes

La plupart des enzymes produites par *S. aureus* sont des protéases qui soit dégradent les molécules de l'hôte, soit interfèrent avec les voies métaboliques.

- **Staphylokinase (Fibrinolysine)**

La staphylokinase encore appelée fibrinolysine, protéine de 136 acides aminés capable de métaboliser le plasminogène en plasmine active. C'est une enzyme protéolytique à large spectre, responsable de la fragmentation des caillots et possède la capacité de se lier aux α -défensines, peptides bactéricides sécrétés par les polynucléaires neutrophiles, en provoquant leurs inhibitions et donc une résistance à la réponse innée de l'hôte (**Dubas, 2008**).

- **Hyaluronidase**

Cette enzyme extracellulaire thermolabile décompose l'acide hyaluronique, une substance clé de la matrice du tissu conjonctif, facilitant ainsi la diffusion des *S. aureus* dans les tissus. Sa production se limite à la phase de croissance exponentielle (**Rebiahi, 2011**).

- **Coagulase**

Permet de différencier les souches potentiellement pathogènes, et confère aux *S. aureus* une résistance aux anticorps et à la phagocytose lorsqu'ils sont localisés dans un caillot et favorisant ainsi la formation d'abcès (**Robert, 2013**).

De plus, *S. aureus* produit des lipases qui détruisent les acides et causent des dommages au niveau de la membrane bactérienne (**Tally, 1999**) et une **DNase thermostable** nommé aussi thermonucléase qui est une enzyme produite par toutes les souches de *S. aureus* capable de couper les acides désoxyribonucléiques (ADN) en nucléotides ou polynucléotides en hydrolysant les liaisons phosphodiester (**Robert, 2013**).

L'effet cumulatif de ces protéines sécrétées semble jouer un rôle crucial dans la toxicité de la bactérie (**Ivain, 2017**).

1.5.1.3.2 Toxines

Les toxines de *S. aureus* peuvent être regroupées en trois principales catégories (**Tableau 3**) : les toxines porogènes (PFT), les toxines exfoliatives (ET) et les superantigènes (SAGs). Ces toxines ont la capacité d'endommager les membranes cellulaires de l'hôte en dégradant les connexions intercellulaires ou en modulant les réponses immunitaires (**Oliveira et al., 2018**).

Tableau 3. Toxines impliquées dans la virulence de *Staphylococcus aureus*
(Clotilde, 2015).

Familles	Principales toxines	Mécanismes d'action
Toxines superantigéniques	-Toxines du choc toxique staphylococcique -Entérotoxines A à E, G, I à U	-Choc toxique staphylococcique par activation du système immunitaire et libération de cytokines de l'inflammation -Réaction auto-immune (maladie de Kawasaki, dermatite atopique, psoriasis, arthrites rhumatismales) -Intoxication alimentaire
Toxines formant des pores	-Hémolysines -Leucocidine de Pantone-Valentine	-Destruction des cellules de défense de l'hôte par -formation de pores au niveau des membranes cellulaires
Toxines à activité protéolytique	-Exfoliatines	-Syndrome d'exfoliation généralisé (ou syndrome staphylococcique de la peau ébouillantée) -Impétigo bulleux staphylococcique

1.6. Transmission et pouvoir pathogène de *S. aureus*

1.6.1 Transmission

Staphylococcus aureus se propage par intermittence du site porteur vers les zones humides telles que les aisselles. Il peut également se propager du nasopharynx à la peau via des aérosols. Sa capacité à lutter contre la sécheresse explique pourquoi cette bactérie peut être retrouvée dans les vêtements et les squames. Il existe dans la poussière de l'environnement et peut être transmis non seulement par contact directe manuportée, mais aussi indirectement par les objets et la poussière (Pascale, 2013).

Dans la plupart des cas, cette propagation est totalement bénigne, de sorte qu'un grand nombre de porteurs sains. Mais en milieu hospitalier, la transmission de *S. aureus* peut provoquer des infections très graves en raison de sa capacité à coloniser de nombreux tissus et organes de l'hôte (Ivain, 2017).

1.6.2. Infections causées par *S. aureus*

Staphylococcus aureus est à la fois une bactérie commensale et un pathogènes humains (Tong *et al.*, 2015) qui peut entraîner un large spectre d'infections, de différents types (nosocomiales et communautaires) (Mariane, 2022). Cependant, une fois qu'il contamine une brèche dans la peau ou les muqueuses, il peut infecter n'importe quel tissu du corps, provoquant des maladies (Lindsay, 2004) allant d'infections cutanées superficielles relativement bénignes à celles qui peuvent être mortelles telles que la septicémie, l'endocardite (Anderson *et al.*, 2012) la fasciite nécrosante, l'ostéomyélite et la pneumonie (Rozemeijer *et al.*, 2015). En plus de ces infections, *S. aureus* peut provoquer des maladies à médiation toxique, telles que le syndrome du choc toxique, L'intoxication alimentaire et le syndrome de la peau échaudée (Lindsay, 2004) (Figure 6).

En milieu hospitalier, *S. aureus* est le plus souvent isolée des dispositifs médicaux et des plaies chirurgicales (Foster, 1996) notamment chez les patients immunodéprimés souffrant de pathologies graves, comme le cancer, le SIDA ou certaines maladies génétiques (Cédric, 2012).

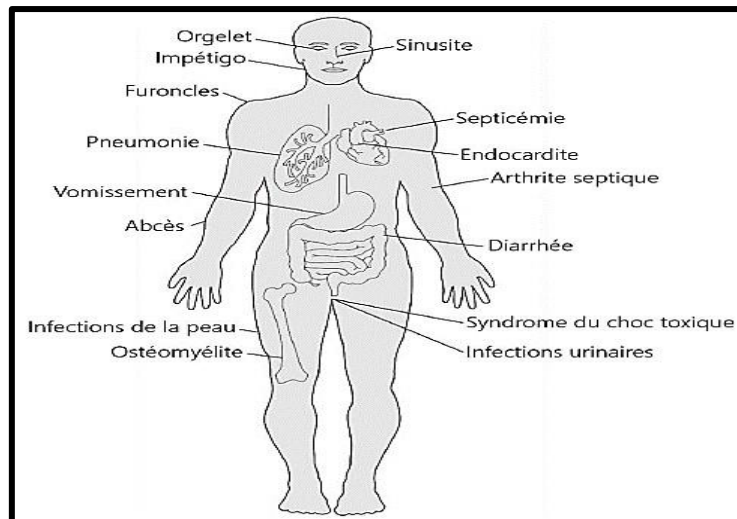


Figure 6 : Différentes pathologies causées par *Staphylococcus aureus* chez l'homme, Figure adaptée de (Wertheim *et al.*, 2005).

Chapitre 2 : Les antibiotiques

2.1. Définition

Le mot antibiotique vient du grec (anti : contre, biotikos : la vie) (Muylaert et Maini, 2013). Les antibiotiques signifient des petites molécules produites naturellement par des microorganismes vivants ou produites par hémisynthèse ou par synthèse (Cazaubon, 2018). Ils peuvent tuer (effet bactéricide) ou inhiber la croissance (effet bactériostatique) des microorganismes sans avoir un effet contre les cellules eucaryotes (Bounoua, 2018 ; Guinoiseau, 2010).

2.2 Mode d'action

Il existe divers types d'antibiotiques capables d'agir sur les bactéries selon différents mécanismes :

- Antibiotiques qui inhibent la synthèse de la paroi bactérienne.
- Antibiotiques qui altèrent la perméabilité de la membrane plasmique.
- Antibiotiques qui inhibent la synthèse protéique.
- Antibiotiques actifs sur le métabolisme des acides nucléiques et de leurs précurseurs (Meziani, 2012) (Figure7).

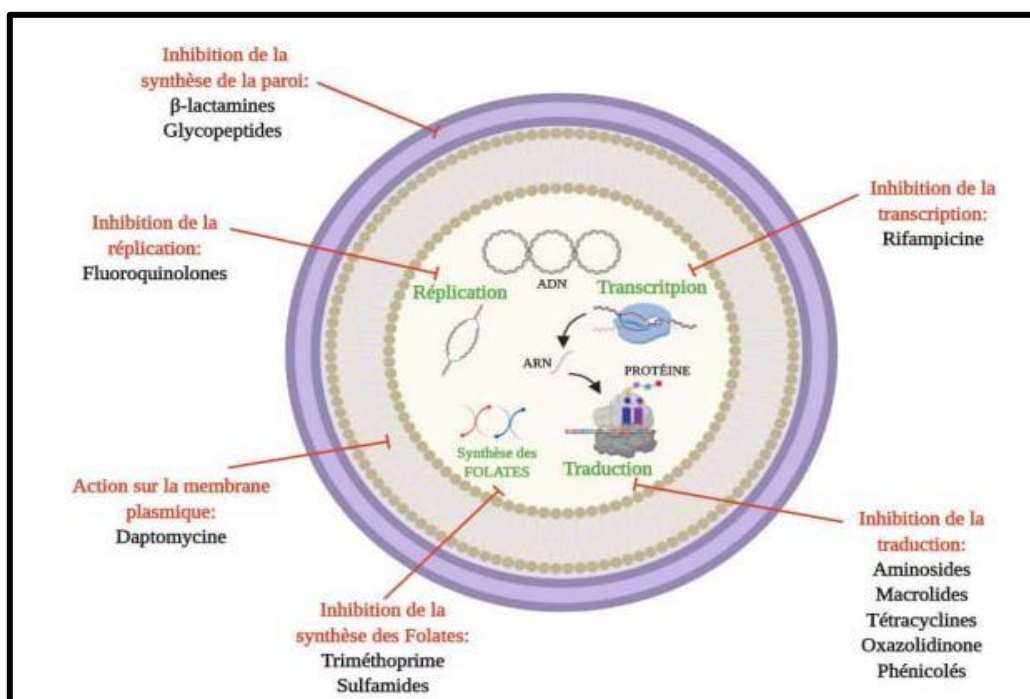


Figure 7 : Principaux mécanismes d'action des antibiotiques (Raynaud, 2017).

2.2. Antibiotiques actifs contre *Staphylococcus aureus*

Parmi ces antibiotiques plusieurs présentent une activité anti-staphylococciques (**Tableau 4**).

Tableau 4. Antibiotiques actifs contre *Staphylococcus aureus* (Domart, 2002).

Anti staphylococciques majeurs	Anti staphylococciques mineurs
β-lactamines anti-staphylococciques -Oxacilline, Cloxacilline, Céfazoline,	Aminosides (gentamicine), Rifampicine, Quinolones, Acide fluïdique
Glycopeptides -Vancomycine ,Teïcoplanine	Fosfomycine, Macrolides, lincosamides Streptogramines

2.2.1 β -lactamine

Les β -lactamines constituent la famille d'antibiotiques la plus importante, tant par le nombre et la diversité des molécules utilisables que par leurs indications en thérapeutique et en prophylaxie des infections bactériennes (**Cavallo *et al.*, 2004**). Elles partagent une structure commune qui comprend de façon constante un cycle β lactame et, pour la plupart d'entre elles, un deuxième cycle et d'après les cycles et les chaînes latérales associées, on distingue (**Chaabane *et al.*, 2009**) (**Figure 8**) :

- **Les pénicillines** également appelées **les pénames** : sont des molécules qui ont un cycle thiazolidine accolé au noyau β -lactame. Elles diffèrent par la nature de leur chaîne latérale (**Nauciel, 2000**).
- **Les céphalosporines** : composées d'un noyau β -lactame associé à un noyau dihydrothiazine (**Yala *et al.*, 2001**).
- **Les carbapénèmes** : se distinguent des pénicillines (pénames) par la présence d'un atome de carbone plutôt qu'un soufre en position 1 et une liaison insaturée en C2-C3, qui est également présenté sur les céphalosporines (**Wolff *et al.*, 2009**).
- **Les monobactames** : le noyau est restreint au cycle β -lactame. Actuellement, Seul l'aztréonam est utilisé en clinique humaine (**Chaabane *et al.*, 2009**).
- **Les inhibiteurs β -lactamases** : Ces substances ayant une structure de pénicilline mais dépourvues d'activité antibiotique significative, ont la capacité de se lier à certaines β -lactamases et de les inhiber de manière irréversible (**Perronne, 1999**).

• Mécanisme d'action

Les β -lactamines présentent une analogie structurale avec un constituant du peptidoglycane en formation, le dipeptides D-ala-D-ala, qui est le substrat naturel des enzymes qui catalysent la synthèse de peptidoglycane appelés les protéines liant les pénicillines (PLP) (exemple : les transpeptidases). Lorsque les β -lactamines se fixent aux PLP, elles agissent en "substrat suicide" et entravent le fonctionnement de ces enzymes, inhibant ainsi la formation du peptidoglycane et provoquant la lyse bactérienne (**Gaudy et Bixeraud, 2005**).

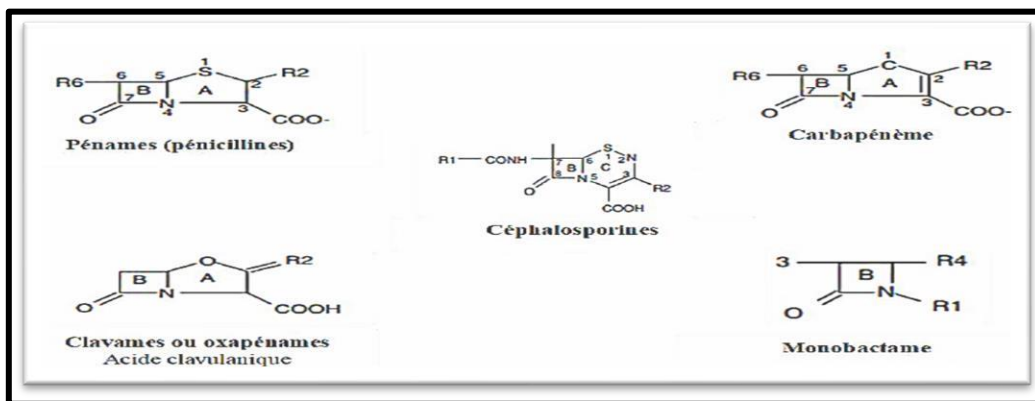


Figure 8 : Classification des β -lactamines (**Cavallo et al., 2004**).

2.2.2 Les glycopeptides

La famille des glycopeptides représente une classe relativement restreinte d'antibiotiques. Deux antibiotiques d'usage exclusivement hospitalier sont actuellement disponibles : la vancomycine et la téicoplanine qui sont fréquemment prescrits pour traiter les infections sévères (**Matthieu et al., 1998**) à bactéries Gram positif multi résistantes comme *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp*, et *Clostridium difficile*. Ils sont considérés comme le traitement de dernier recours contre des *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM) (**Binda et al., 2014**).

- **Mode d'action**

Les glycopeptides (teïcoplanine, et vancomycine), sont utilisés en alternative aux bêta-lactamines dans le traitement des infections à Staphylocoques dorés résistant à la méticilline (Tankovic *et al.*, 1997).

Ces antibiotiques agissant en inhibant la synthèse du peptidoglycane (PG) en se fixant au dipeptide terminal DAla-D-Ala des précurseurs du PG. Cette liaison séquestre le substrat des transpeptidases et des transglycosylases empêchant l'élongation et la polymérisation du PG. Le PG est donc plus fin et la membrane est endommagée, rendant la cellule sensible à la lyse, ce qui contribue à l'effet bactéricide (Boutal, 2017).

2.3.3 Les macrolides, les lincosamides et les streptogramines (MLS)

2.2.3. Les macrolides

Les macrolides sont des antibiotiques d'une grande importance clinique et sont souvent utilisés en thérapie. Le composant élémentaire des molécules de macrolides est le cycle lactone constitué de 12, 14, 15 ou 16 atomes de carbone, combiné avec un sucre désoxy ou des résidus de sucre aminé (Gaynor et Mankin, 2003), ils ont un large spectre orienté principalement contre les bactéries Gram positif et exercent une activité bactériostatique pouvant évoluer vers une action bactéricide à des doses adéquates (Bambeke *et al.*, 2008).

Le chef de file des macrolides a été découvert en 1952 et isolé à partir de *Streptomyces erythreus* qui a donné le nom à la molécule érythromycine (Robert, 2013) (Figure 9), c'est un médicament en anneau à 14 chaînons, et le premier macrolide utilisé en clinique (Gaynor et Mankin, 2003).

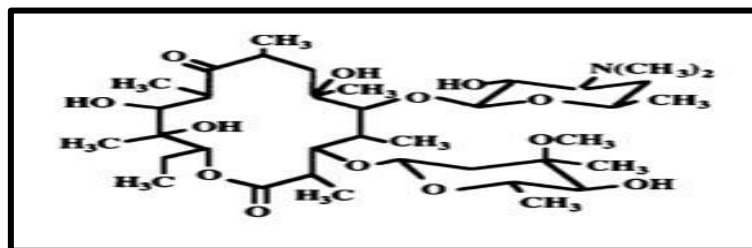


Figure 9 : Structure d'érythromycine (Matsuoka, 2000).

2.2.4 Les lincosamides

Les lincosamides ont été isolées à partir de *Streptomyces lincolnensis*. Leur structure moléculaire est différente des macrolides (**Figure 10**) mais leurs actions sont similaires (**Robert, 2013**). Ils ont une structure chimique assez simple avec un sucre aminé avec une liaison amide à un cycle hétérocyclique à 5 chaînons contenant de l'azote. Ils sont des dérivés alkylés de la proline et sont dépourvus de cycle lactone (**Leclercq et Courvalin, 1991**).

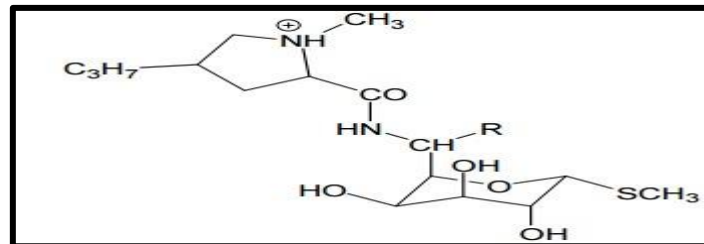


Figure 10 : Structure générale des lincosamides (**Tulkens et Bambeke, 2009**).

2.2.5 Les streptogramines

Sont appelées aussi des synergistines antibiotiques actifs contre les bactéries Gram positives, notamment sur les staphylocoques. Elles forment un groupe d'antibiotiques avec une structure complexe constituée d'une macrolactone (streptogramines du groupe A) et d'un polypeptide cyclique (streptogramine du groupe B) qui comprend la pristinamycine (**Figure 11**) et la virginiamycine (**Tankovic *et al.*, 1997**).

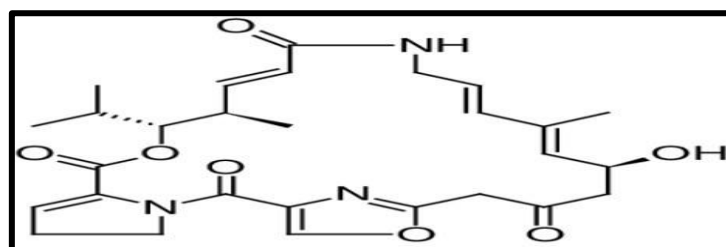


Figure 11 : Structure chimique de la pristinamycine IIA (**Nagasarapu, 2015**).

- **Mécanisme d'action**

Les MLS sont des inhibiteurs de la synthèse protéique qui agissent lors de l'élongation des chaînes peptidiques en stimulant la dissociation du ribosome et du complexe, ARN de transfert peptide. Cela entraîne une terminaison réversible de l'élongation protéique. Les macrolides et les lincosamides (lincomycine et clindamycine) n'ont qu'une activité bactériostatique sur les staphylocoques alors que les streptogramines (pristinamycine, quinupristine–dalfopristine), agissent en synergie et possèdent une activité bactéricide (Tankovic *et al.*, 1997).

2.2.6 Les quinolones

Les quinolones sont une classe d'antibiotiques possédant une activité à large spectre. Leur développement remonte à la découverte de l'acide nalidixique en 1962 (Pham *et al.*, 2019). En effet, il a été utilisé pour traiter les infections des voies urinaires causées par des bactéries à Gram négatif chez les humains et les animaux (Suh et Lorber, 1995).

- **Structure et classification**

Les quinolones sont classées en quatre générations selon leur structure chimique, leur activité antibactérienne et leurs propriétés pharmacocinétiques. D'un point de vue structurel, les quinolones sont des hétérocycles avec une structure centrale bicyclique. Ils comprennent un groupe acide carboxylique en position 3 et un carbonyle en position 4 avec un azote en position 1 (Fàbrega *et al.*, 2009) (Figure 12). Les fluoroquinolones, ainsi nommées en raison de la présence d'un atome de fluor en position 6, sont des dérivés de la quinoléine qui ont augmentées leur activité ainsi que leur absorption orale et leur distribution dans les tissus (Ball, 2000).

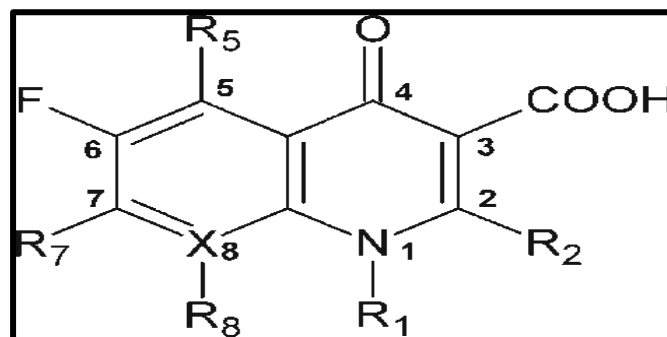


Figure 12 : Structure de base des quinolones (Fàbrega *et al.*, 2009).

Mécanisme d'action

Le mode d'action des quinolones repose sur leur capacité à traverser les membranes bactériennes et à inhiber spécifiquement la synthèse de l'ADN bactérien. Leurs cibles sont les topoisomérases II (ou gyrase) et IV, qui sont deux enzymes impliquées dans le bon déroulement de la réplication de l'ADN au cours de la croissance bactérienne et qui sont donc essentielles à la survie de la bactérie (Muylaert et Mainil, 2012).

Les quinolones agissent en interagissant avec le complexe ADN-enzyme (gyrase ou topoisomérase IV), induisant des changements de conformation qui entravent leur capacité à faciliter le déroulement fluide de l'ADN, un processus essentiel à sa réplication. (Hooper, 2001) En outre, le complexe quinolone-enzyme-ADN arrête la progression de la fourche de réplication, ce qui inhibe la synthèse de l'ADN (Hooper, 2000). Puisque les deux enzymes sont nécessaires à la croissance et à la division cellulaire, les quinolones exercent un effet bactéricide (Drlica et Zhao, 1997).

2.2.7 Les aminosides

Les aminoglycosides sont des molécules polaires et polycationiques. Leur structure de base commune (Tulkens *et al.*, 2002) est constituée d'un aminocyclitol saturé à 6 atomes de carbone relié par des liaisons glycosidiques à un ou plusieurs dérivés de sucres (Figure 13). Ce cycle central peut être la streptidine, l'actinamine ou la fortamine mais le plus souvent le 2-désoxystreptamine (Meziani, 2021).

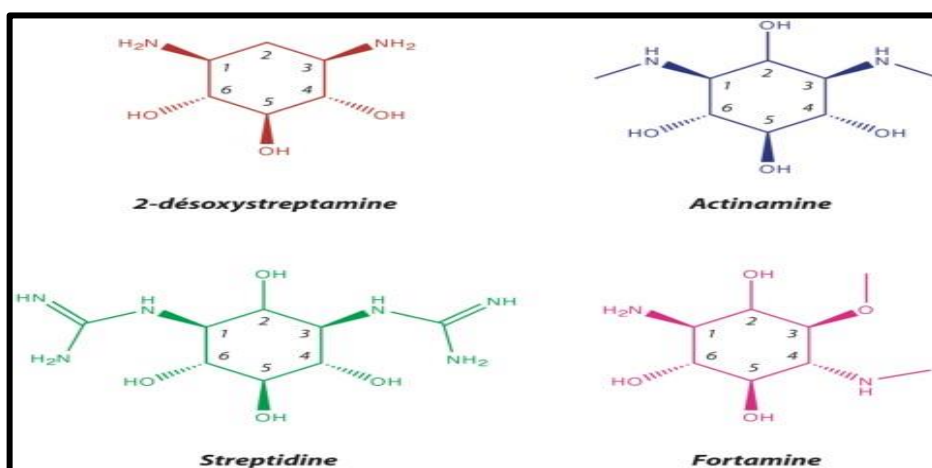


Figure 13 : Structures des aminocyclitols, noyaux de base des aminoglycosides (Meziani, 2021).

- **Mécanisme d'action**

Les aminosides empêchent la synthèse des protéines, en se liant à la sous-unité ribosomale 30S, bloquant ensuite la fixation de l'ARNm (Strasheim, 2013). Il s'ensuit des erreurs de réception des messages qui conduisent à l'incorporation d'acides aminés différents avec formation de protéines défectueuses d'où l'effet bactéricide de ces antibiotiques (Poisson, 1992).

2.2.8 Tétracycline

Les tétracyclines sont des antibiotiques principalement isolés à partir de souches de *Streptomyces*, bien qu'actuellement leur production est réalisée par hémisynthèse. Ces antibiotiques sont bactériostatiques et possèdent un spectre d'action très large. Cependant, leur utilisation est de plus en plus restreinte en raison de l'émergence de résistances (Bambeke *et al.*, 2008). Leur structure chimique est constituée de quatre cycles (A, B, C, D) portant plusieurs groupes fonctionnels (Carbonyles, amine, phénol, alcool) (Figure 14) (Shama *et al.*, 2016).

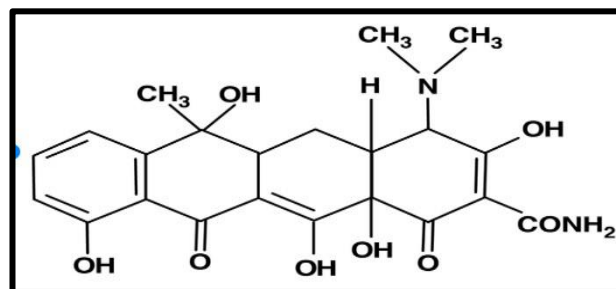


Figure 14 : Structure de tétracycline (Miklasińska, 2013).

- **Mode d'action**

La Tétracycline est un inhibiteur de la synthèse des protéines. Elle agit en se liant à la sous-unité 30S du ribosome bactérien, de sorte que l'ARNt chargé en acide aminé ne peut plus se mettre au site A (Salyers *et al.*, 1990). Cette association avec le ribosome est réversible, fournissant une explication des effets bactériostatiques de ces antibiotiques (Chopra *et al.*, 1992).

2.2.9 Sulfamide et triméthoprime

Les sulfamides sont des antibiotiques bactériostatiques mais leur association avec le triméthoprime rend leur activité bactéricide, les deux molécules agissant en synergie. (Robert, 2013). Les sulfamides contiennent deux structures spécifiques ; un groupe arylamine en position N4 et un cycle à cinq ou six chaînons en position N1 (Dorn *et al.*, 2018). Le triméthoprime est un médicament de la famille chimique des diamino-pyrimidines leur structure chimique est la 2,4- diamino-5-[(3',4',5'-triméthoxyphényl) méthyl] pyrimidine (Figure 15) (Wehrlé, 2017).

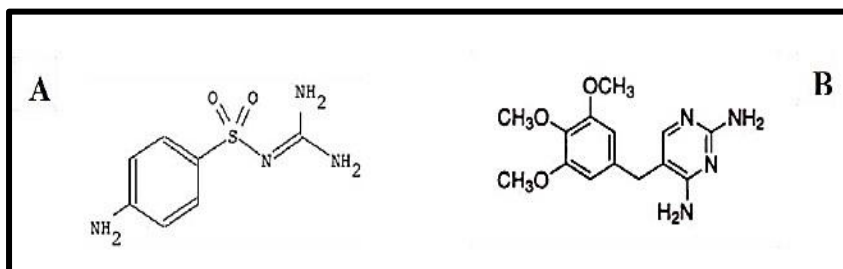


Figure 15 : A : la structure chimique de sulfamide ; B : La structure chimique de triméthoprime (Sköld, 2001).

• Mécanisme d'action des sulfamides / triméthoprime

Les micro-organismes ont besoin de l'acide para-amino-benzoïque (PABA) extracellulaire pour former de l'acide dihydrofolique, étape essentielle de la production des bases puriques et pyrimidiques (Florence *et al.*, 2008).

Le sulfaméthoxazole est un sulfamide anti bactérien dont la cible est une enzyme, la dihydroptéroate synthétase (Figure 16). Il fonctionne comme un analogue (structural) qui va entrer en compétition avec l'acide paraaminobenzoïque (PABA) au départ de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique (forme réduite de l'acide folique, indispensable à l'activité biologique). La dihydroptéroate synthétase a plus d'affinité pour le sulfaméthoxazole que le PABA, il va donc préférentiellement choisir l'antibiotique.

Le triméthoprime quant à lui va se lier à une autre enzyme importante pour la synthèse des folates, c'est la dihydrofolate réductase. Il va ainsi bloquer son action de réduction de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique, car il a une très forte affinité pour cette enzyme (Batraud, 2017).

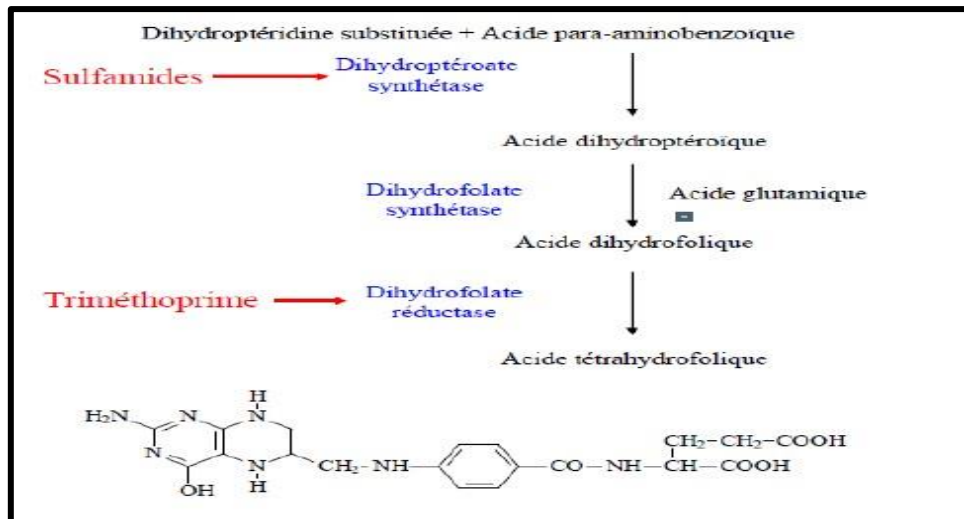


Figure 16: Mode action des sulfamides et du triméthoprime sur la synthèse de l'acide folique (Battraud, 2017).

2.2.10 Oxazolidinones

Le linézolide est la seule molécule de la famille des oxazolidinones à être actuellement commercialisée. Il est principalement utilisé dans les pneumopathies à SARM et les souches de sensibilité diminuée à la vancomycine, en raison de son efficacité et sa bonne diffusion pulmonaire (Mélanie, 2015).

Le linézolide possède un mécanisme d'action original en inhibant précocement la phase d'initiation de la synthèse protéique ribosomale. En effet, en se liant au centre de la peptidyltransférase (domaine V de l'Acide Ribonucléique (ARN) ribosomal 23S), il empêche l'association de la sous-unité ribosomale 50S à la sous-unité 30S (Esther, 2018). Cela conduit à un échec de la formation du ribosome 70 S et donc à l'interruption de l'initiation de la synthèse protéique bactérienne. Ce mécanisme d'action étant unique, il n'existe pas de réaction croisée avec d'autres antibiotiques (Dutroncd *et al.*, 2005).

2.2.11 Lipopeptides

La daptomycine est un lipopeptide cyclique avec une chaîne latérale d'acide gras décanoyle attachée au résidu exocyclique N-terminal unique de tryptophane (Muraih, 2011). Il est actif contre les Gram-positifs multirésistants, y compris *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM) et les souches de *S. aureus* présentant une sensibilité réduite à la vancomycine (Gómez Casanova *et al.*, 2017).

- **Mécanisme d'action**

La cible de la daptomycine est la membrane bactérienne où elle provoque une série de réactions conduisant à la mort des bactéries. La daptomycine est chargée négativement et s'oligomérisse avec les ions calcium pour former des micelles capables de pénétrer à travers la paroi et de se fixer à la membrane cytoplasmique via le phospholipide anionique phosphatidylglycérol. Cette liaison à la membrane induit des dommages responsables d'une dépolarisation, d'une perméabilisation et d'une libération d'ions potassium, finissant par causer la mort de la bactérie (Riffaud, 2019).

2.2.12 La rifampicine

Les rifamycines constituent un sous-groupe de la famille des ansamycines, possédant une structure en forme d'anse (Figure 17). Ce sont des molécules semi-synthétiques dérivées de la rifamycine B, originellement produite par *Amycolatopsis mediterranei* (anciennement *Streptomyces mediterranei*). Elles sont également utilisées pour traiter les infections staphylococciques en fonction de la localisation, du type d'infection (en particulier sur matériel implantable) (Marick, 2012).

- **Mécanisme d'action**

La rifampicine se lie spécifiquement à l'ARN polymérase bactérienne. Ce qui conduit à une inhibition de la transcription des ARN messagers en empêchant la formation de la liaison phosphodiester bloquant ainsi l'élongation de la molécule d'ARN (Cédric, 2017).

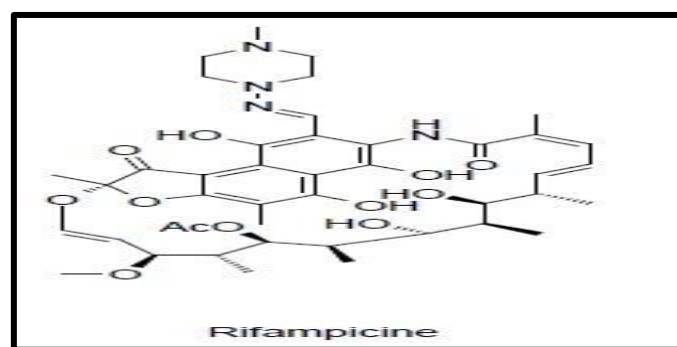


Figure 17 : Structure de la rifampicine (Baptiste, 2012)

Chapitre 3 : La résistance de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques

S. aureus, manifeste une grande capacité d'adaptation, due à la plasticité de son génome qui lui a permis de développer des mécanismes variés de résistance aux antibiotiques résultant de mutations ou de l'acquisition de gènes par transfert horizontal. En effet, ce pathogène redoutable a réussi à développer des résistances à tous les antibiotiques introduits en thérapie (Desgranges, 2020).

3.1 Résistance aux β -lactamines

Deux mécanismes de résistance à la pénicilline, et aux β -lactames en générale sont identifiés (Desgranges, 2020).

3.1.1 Résistance par production de β -lactamases

Plusieurs types de β -lactamases existent. Cependant, chez *S. aureus* les seuls β -lactamases acquise décrite à leur actuelle sont les pénicillinases (Daurel et Leclercq, 2008).

Le cycle β -lactame des pénicillines est hydrolysé par une β -lactamase, une enzyme qui les rend inactives. L'existence d'une pénicillinase entraîne une résistance à la pénicilline G et aux pénicillines A (ampicilline, amoxicilline, etc.), aux carboxypénicillines (ticarcilline), et aux uréidopénicillines (pipéracilline). Ce mode de résistance est présent chez 90 % des isolats cliniques de *S. aureus*. Le gène *blaZ* codant pour les pénicillinases de staphylocoque peut être porté soit par un transposon soit être chromosomique. La production de β -lactamases peut être constitutive ou, le plus souvent, inductible (Quincampoix et Mainardi, 2001).

3.1.2 Résistance due à la modification des PLP (Méticillino-résistance)

Dès les débuts des années 1960 la méticilline, l'oxacilline et d'autres pénicillines résistantes à l'action de la pénicillinase ont été introduites pour traiter les infections causées par les *S. aureus* résistants à la pénicilline. Cependant, au fil du temps des souches de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) commencent à apparaître et à se répandre au sein du milieu hospitalier et plus récemment au sein de la communauté (Pesavento *et al*, 2007).

La cause génétique de la résistance des SARM est la synthèse d'une cinquième PLP additionnelle, la PLP2a (ou 2') (**Hamdad *et al.*, 2006**).

Les PLP2a est une peptidoglycane-transpeptidase qui n'a qu'une faible affinité pour les bêta-lactamines et permet la poursuite de la synthèse de la paroi bactérienne, même lorsque les quatre PLP classiques (1, 2, 3 et 4) sont désactivées par les bêta-lactamines. La synthèse de cette PLP2a est sous le contrôle du gène *mec*, situé sur un élément génétique mobile chromosomique, appelé staphylococcal cassette chromosome *mec*, ou *SCCmec* (**Tattevin, 2011**).

Autres mécanismes

Ces types de résistances connus sous le nom BORSA (bordeline *Staphylococcus aureus*) et MODSA (modified *Staphylococcus aureus*) sont considérés comme des résistances de bas niveau rarement décrits chez les souches de *S. aureus*. Les souches BORSA et MODSA ne possèdent pas le gène *mecA*.

Pour les souches BORSA, le mécanisme impliqué est une hyperproduction de la pénicillinase staphylococcique. En revanche chez les souches MODSA, une modification des PLP endogènes (PLP1, 2 ou 4) entraîne une résistance sans production de pénicillinase (**Daurel et Leclercq, 2008**).

3.2 La résistance à la vancomycine

Les souches de *S. aureus* sont classées en trois catégories en fonction de leur sensibilité à la vancomycine, reflétée par la détermination de la CMI. Ainsi, on distingue les *S. aureus* sensibles à la vancomycine (VSSA) avec une CMI < 2 mg/L, les staphylocoques présentant une résistance intermédiaire à la vancomycine (VISA) avec une CMI comprise entre 4 et 8 mg/L et les souches résistantes à la vancomycine (VRSA) avec une CMI \geq 16 mg/L (**Riffaud, 2019**).

Chez les souches GISA ou VISA, le mécanisme serait lié à une hyperproduction de cible, la D-alanyl-D-alanine. Elle se trouve ainsi en abondance au niveau de la paroi qui devient épaisse, et une partie servira à piéger et immobiliser les molécules d'antibiotique.

Chez les souches VRSA, qui sont hautement résistantes à la vancomycine, leur mécanisme est lié à l'expression du gène *van A*. *S. aureus* aurait acquis ce gène suite à un transfert à partir d'*Enterococcus faecalis*. L'expression de ce gène entraîne une modification du précurseur D-alanine-D-alanine en D-alanine-D-lactate pour lequel la vancomycine a une affinité 1000 fois inférieure (**Bakary, 2016**). Ce changement est provoqué par l'expression coopérative d'au moins quatre gènes, *vanA*, *vanH*, *vanX* et *vanY* trouvés sur le transposon plasmidique Tn1546 (**Figure 30**) (**Crossley et al., 2009**).

3.3 Résistance aux MLS

La résistance aux MLS est due principalement à trois mécanismes.

- **Modification de la cible**

Le changement de la cible est médié par les érythromycines méthylase (Erm) codées par les gènes *erm*. Les enzymes Erm sont responsables de la méthylation de l'adénine de l'ARNr 23S qui empêche les macrolides de se lier à leur site cible sur le ribosome bactérien. Quarante gènes *erm* divisés en 14 classes ont été enregistrés à ce jour, mais seules les classes *ermA*, *ermB* et *ermC* sont importantes dans le développement de la résistance aux MLS chez *S. aureus* (**Miklasinska, 2021**).

- **Efflux**

Les mécanismes d'efflux actif ne touchent que les antibiotiques de structure apparentée. Une érythromycine ainsi que les autres macrolides à noyau 14 et 15 atomes peuvent subir un efflux actif par un mécanisme ATP-dépendant codé par le gène *msrA*. Ce gène code pour une protéine homologue aux ABC-transporteurs (ABC pour *ATP-binding cassette*) qui sont des protéines d'efflux actif ATP-dépendantes très répandues chez les eucaryotes et les procaryotes. La protéine MsrA agirait en coopération avec des gènes chromosomiques des Staphylocoques codant pour des protéines transmembranaires. La résistance est inductible par les macrolides à noyau à 14 et 15 atomes. Les autres MLS ne sont pas inducteurs (**Rebiahi, 2011**). Les autres pompes à efflux de type ABC qui interviennent dans la résistance aux MLS chez *S. aureus* sont les protéines VgaA et VgaB codées par des gènes plasmidiques, conférant la résistance aux streptogramines de type A et à la clindamycine (lincosamide), mais pas aux macrolides (**Robert et al., 1999**).

- **La modification enzymatique**

L'inactivation enzymatique des macrolides est associée à la présence d'estérases codées par les gènes *empC*, *ereA* et *ereB* (Leclercq ,2002) et les phosphotransférases qui entraînent des modifications dans la structure des cycles lactones à 14, 15 et 16 chaînons des antibiotiques macrolides. Actuellement, il existe sept phosphotransférases macrolides actives connues et seul MphB joue un rôle dans le développement de la résistance aux macrolides chez *S. aureus*, où il phosphoryle les macrolides à 14 et 16 carbones dans le cycle lactone (Miklasińska, 2021). D'autres enzymes les lincosamides nucléotidyl transférases qui sont codées par les gènes *lnuA* (anciennement *linA*) et *lnuB* (anciennement *linB*) inactivent uniquement les lincosamides et se traduit par une diminution franche de l'activité de la lincomycine, alors que la diminution de l'activité de la clindamycine reste modérée (Daurel et Leclercq, 2008).

3.4 Résistance aux quinolones

Staphylococcus aureus est naturellement résistante aux quinolones de première génération telles que l'acide nalidixique, l'acide oxolinique et la fluméquine (Daurel et Leclercq, 2008). Chez cette espèce, aucun gène de résistance acquise aux quinolones porté par les plasmides n'a été identifié. La résistance aux fluoroquinolones chez *S. aureus* est principalement chromosomiques causée soit par des mutations dans les gènes codant les topoisomérases II et IV (*gyrA*, *gyrB* et *grlA*, *grlB*), soit par une diminution de la concentration intracellulaire des quinolones, pouvant empêcher l'atteinte de la cible. Ce dernier mécanisme peut résulter soit d'une imperméabilité due à des mutations dans les gènes régulateurs de la synthèse des porines, soit d'une hyperexpression de pompes d'efflux actives comme la pompe NorA, appartenant à la famille des pompes MFS (major facilitator superfamily) (Fetsch, 2017).

3.5 La résistance aux aminosides

La résistance aux aminosides est rarement due à des mutations affectant les cibles ribosomales des antibiotiques. Le mécanisme principal de cette résistance réside plutôt dans la production par les staphylocoques d'enzymes modificatrices des aminosides appartenant à trois classes, acétyltransférases (AAC), nucléotidyl-transférases (ANT) et phosphotransférases (APH) codées par des gènes plasmidiques ou transposables. (Tankovic *et al.*, 1997).

Les trois phénotypes engendrés sont :

- **Phénotype K** : se caractérise par une résistance de haut niveau à la kanamycine et à l'amikacine due à une phosphorylase (APH-3').
- **Phénotype KT** : présente une résistance de haut niveau à la kanamycine, l'amikacine, et à la tobramycine, due à une adénylase (ANT-4').
- **Phénotype KTG** : résistance de haut niveau à kanamycine, amikacin, tobramycine, nétilmicine et gentamicine, induit par la présence d'une enzyme bi-fonctionnelle possédant à la fois des activités de phosphorylation et d'acétylation (APH-2''-AAC-6') (Quincampoix et Mainardi, 2001).

3.6. Résistance aux tétracyclines

Il existe deux types de résistance aux tétracyclines. La première est liée à un plasmide (le plus connu est pT181), elle provoque un efflux actif des tétracyclines grâce à des protéines *Tet* situées dans la membrane interne. La seconde résistance entraîne une protection des sites actifs du ribosome par d'autres protéines *Tet*. La protéine *Tet* (K) est une des protéines qui entraîne l'expulsion des tétracyclines, tandis que les protéines *Tet*(O) ou *Tet*(M) assurent la protection des sites actifs ribosomiaux (Alioua, 2015).

3.7. La résistance aux sulfamides /triméthoprimes

La résistance bactérienne au triméthoprim et aux sulfamides chez *S. aureus* est due principalement à une modification de la cible. La résistance au triméthoprim peut résulter d'une simple substitution d'acides aminés, par exemple le remplacement de la phénylalanine par la tyrosine en position 98 dans le site actif de la dihydrofolate réductase codée par *dhfrA*, portée par un plasmide. Cette substitution perturbe la liaison hydrogène entre le groupe 4-amino de l'enzyme et le triméthoprim, réduisant ainsi l'affinité du triméthoprim pour l'enzyme (Ala'Aldeen et Hiramatsu, 2004). La résistance aux sulfamides de *S. aureus* est due principalement à des mutations chromosomiques conduisant à la résistance par hyperproduction d'acide para-aminobenzoïque ou par modification de la structure de la dihydroptéroate synthétase, réduisant ainsi son affinité pour l'antibiotique.

(Tulkens et Bambeke, 2009).

3.8. La résistance aux oxazolidinones

La résistance au linézolide chez *S. aureus* est causée par deux mécanismes distincts. Le premier implique des mutations dans la boucle centrale de la région du domaine d'ARNr 23S, qui est le site de liaison du linézolide, la plus fréquente étant la mutation G2576T, ou dans les protéines ribosomiques L3 et/ou L4 du centre de translocation peptidique du ribosome (Monaco *et al.*, 2016). Le second mécanisme est dû à l'acquisition d'un gène connu sous le nom de *cfr* (résistance au chloramphénicol et au florfénicol). Le produit de ce gène est une méthyltransférase, qui modifie l'adénosine en position 2503 dans l'ARNr 23S, qui est situé dans le site de liaison au linézolide. Cette méthylation affecte la liaison et la sensibilité au linézolide et autres classes d'antimicrobiens (phénicol, lincosamides, pleuromutilines et streptogramine A), conduisant à un phénotype multirésistant (Bonilla *et al.*, 2010 ; Monaco *et al.*, 2016).

3.9. Résistance aux Lipopeptides

Les mécanismes de résistance à la daptomycine chez *S. aureus*, reposent sur des mutations ponctuelles dans des gènes impliqués dans la biosynthèse des phospholipides, en particulier les gènes (*mprF*, *rpoB* et *rpoC*, *cls2*). Ces mutations sont susceptibles d'entraîner des changements dans la composition de la membrane phospholipidique, qui peuvent affecter la charge membranaire, provoquant une électroréulsion de la daptomycine complexée par le calcium, ou peuvent affecter directement la liaison de la daptomycine (Cameron, 2015).

3.10. Résistance aux rifamycine

La résistance résulte de la modification du site de liaison de la rifampicine à l'ARN polymérase. Cette diminution de l'affinité de la rifampicine pour l'ARN polymérase est principalement causée par des mutations du gène *rpoB* qui code pour la sous unité bêta (Cédric, 2017) provoquant un changement de conformation de la sous unité β de ARN polymérase. Les souches résistantes à la rifampicine sont également souvent résistantes aux autres membres de la famille des rifamycines (Baptiste, 2012).



Matériel et Méthodes

1. Matériel

1.1. Souches étudiées

Un total de 50 souches de *Staphylococcus aureus*, isolé entre Février et Mai 2024 de différents services du CHU de Tlemcen, a fait l'objet de notre étude.

1.2 Milieux de culture

1.2.1 Milieux de culture solides

- Gélose Chapman
- Gélose Muller Hinton
- Gélose nutritive
- Gélose au sang

1.2.2 Milieux de culture liquides

- Bouillon cœur-cerveille (BHIB)
- Bouillon nutritif (BN)

1.3 Tests biochimiques

- Coloration de Gram
- Catalase
- Galerie API 20 Staph

1.4 Antibiotiques

Quinze molécules d'antibiotiques ont été testées, treize en disque et deux en poudre.

1.4.1 Antibiotiques en disque

- **Béta lactamine**

Pénicilline : Pénicilline G (**1µg**), Oxacilline (**1µg**).

Céphalosporines : Céfoxitine (Céphalosporines de deuxième génération : C2G) (**30µg**).

- **Aminosides :** Tobramycine (**10µg**) et Kanamycine(**30µg**) Gentamycine(**10µg**)
- **Quinolones :** Norfloxacin (**10µg**) et Levofloxacin (Fluoroquinolone) (**5µg**).
- **Macrolides :** Erythromycine (**15µg**).

- **Oxazolidinones** : Linézolide(10µg).
- **Rifampicine** (5µg).
- **Tétracycline** (30µg).
- **Sulfaméthoxazole et Triméthoprim** (25µg).

1.4.2 Antibiotiques en poudre

Vancomycine et Teïcoplanine (microplaque UMIC)

2.Méthodes

2.1 Lieu d'étude

Notre étude a été réalisée entre Février et Mai 2024, au niveau du CHU de Tlemcen dans trois services différents : la réanimation, l'urgence médicale et chirurgicale et le service de chirurgie. Les prélèvements ont été analysés au niveau de laboratoire de Microbiologie Appliquée à l'Agro-Alimentaire au Biomédicale et à l'environnement (LAMABE) de l'université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen.

2.2 Prélèvements

Différents prélèvements ont été réalisés à partir des patients hospitalisés (les cathéters, les sondes urinaires, sondes trachéales, des drains et les urines) et à partir des surfaces par écouvillonnage. Ensuite Les échantillons ont été transportés au laboratoire dans du bouillon nutritif où ils ont été incubés à une température de 37°C pendant 24 heures.

2.3 Isolement et purification

Chaque tube positif de bouillon nutritif qui représente un trouble a été ensemencé sur une boîte de Chapman et incubé à 37 °C pendant 24 h à 48 heures pour la recherche de *Staphylococcus aureus*. Les colonies qui apparaissent jaune doré sont réensemencées sur le même milieu de culture à fin d'obtenir des colonies pures.

2.4 Identification

L'identification des *Staphylococcus aureus* a été réalisée par coloration de Gram, recherche de la catalase, le test de coagulase, galerie API Staph et recherche de pouvoir hémolytique.

2.4.1 Coloration de Gram

▪ Principe

C'est une coloration qui permet de mettre en évidence les propriétés de la Paroi bactérienne et d'utiliser ces propriétés pour les distinguer et les classer en bactérie à Gram positif ou négatif. Le principe de cette méthode, est mis au point de façon empirique par le bactériologiste danois GRAM en 1884 (**Figure18**).

▪ Technique

-Préparation de frottis : à partir d'une culture jeune de 24h, une colonie est déposée sur une goutte d'eau stérile sur une lame stérile. Cette culture bactérienne est ensuite étalée, séchée et fixée à la chaleur ;

- Déposer quelques gouttes de solution de violet de gentiane (cristal violet) sur le frottis fixé. Laisser agir 1 minute. Rincer à l'eau distillée ;
- Verser le Lugol et le laisser agir pendant une minute, rincer à l'eau distillée ;
- Une décoloration à l'alcool est faite rapidement (15 secondes) suivie par un rinçage ;
- Enfin, une recoloration à la fushine est effectuée pour une durée d'une minute suivie par un rinçage à l'eau et séchage de la lame ;
- Examiner à l'objectif x100, à l'immersion (avec une goutte d'huile), avec un éclairage important (diaphragme ouvert).

▪ Lecture

- *S. aureus* apparaît sous forme de cocci de couleur violette (Gram positive) regroupée le plus souvent en grappes de raisin (**Figure 18**).



Figure 18 : Coloration de Gram de *Staphylococcus aureus* sous microscope optique (Gx100) (Aissou et Bousenane, 2017).

2.4.2 Test de Catalase

▪ Principe

Cette enzyme est produite en abondance par les bactéries à métabolisme respiratoire qui peuvent détruire les peroxydes H_2O_2 dont l'accumulation a un effet létal pour ces bactéries. Cette enzyme est capable de convertir le peroxyde d'hydrogène en eau et dioxygène (Denis *et al.*, 2007).

▪ Technique

Sur une lame stérile, on met quelques colonies d'une culture pure de 24h de *S. aureus* dans une goutte d'eau oxygénée à l'aide d'une pipette ou d'une anse de platine.

▪ Lecture

Une apparition immédiate de bulles d'air signifie une catalase positive (Figure 19).

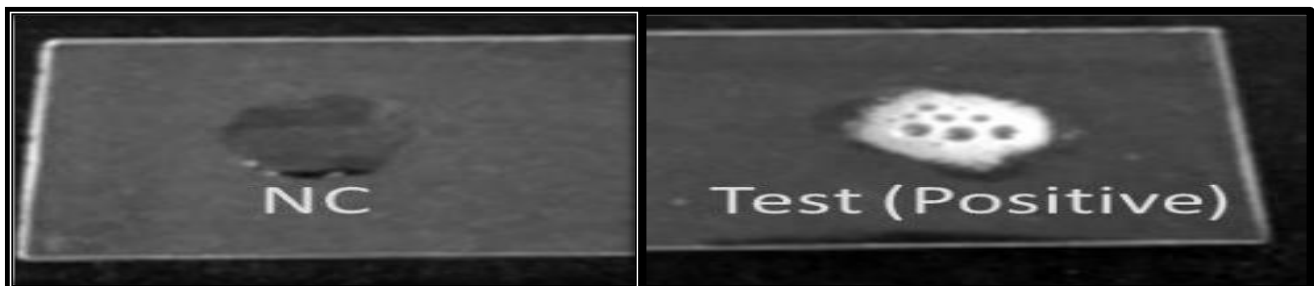


Figure 19: Test catalase de *S. aureus* (NC, contrôle négatif ; à droite, échantillon test positif) (Jahan *et al.*, 2015).

2.4.3 Test de coagulase

▪ Principe

Le test de coagulase différencie les souches de *Staphylococcus aureus* des autres staphylocoques à coagulase négative (SCN). La coagulase est une enzyme qui provoque la coagulation du plasma en convertissant le fibrinogène en fibrine (Agaly, 2013).

▪ Technique

-Ensemencer une colonie de *S. aureus* pure dans 5ml de bouillon cœur cerveau et incuber à 37°C pendant 18 à 24h ;

- Mélanger dans un tube à hémolyse stérile 0,5 ml de plasma humain (récupéré d'EPH de Sebdo) et 0,5 ml de la culture en bouillon de la souche à étudiée ;

-Incuber le mélange à 37°C. Evaluation de test de coagulase en tube de 4 et 24 heures (Jungkind, 1984).

▪ Lecture

. La présence d'un caillou dans le plasma indique que la bactérie possède une coagulase (Figure20).

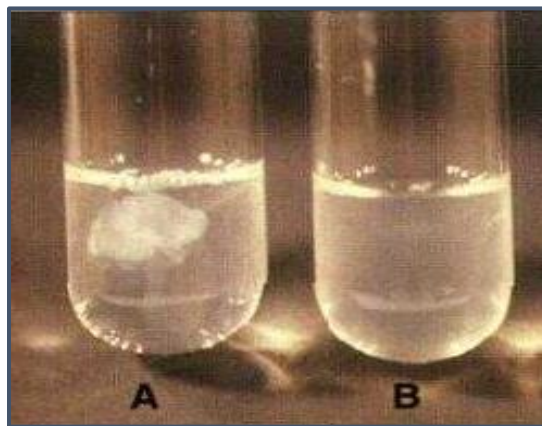


Figure 20 : A. *Staphylococcus aureus* coagulase positive ; B. *S. épidermidis* coagulase négative (Hart et Shears, 1997).

2.4.4 Test de l'hémolyse

▪ Principe

L'hémolysine est une toxine qui joue un rôle important dans la pathogénicité de *Staphylococcus aureus*. Elle est responsable de la destruction des globules rouges. Le test de l'hémolyse sur gélose au sang est un critère de sélection très important en milieu clinique.

▪ Technique

- 5 ml de sang humain a été ajouté à 100 ml de Mueller Hinton et à une gélose spécifique ;
- Des cultures jeunes de *S. aureus* ont été repiquées sur la gélose au sang à 5%. L'ensemencement se fait par épuisement et l'incubation se fait à $37^{\circ}\text{C} \pm 1\text{C}$ pendant $24 \text{ h} \pm 2$ heures (www.foodscience.bio-rad.fr).

▪ Lecture

Le pouvoir hémolytique est révélé par la présence d'un halo caractéristique à la périphérie de chaque zone ensemencée (**Figure 21**).

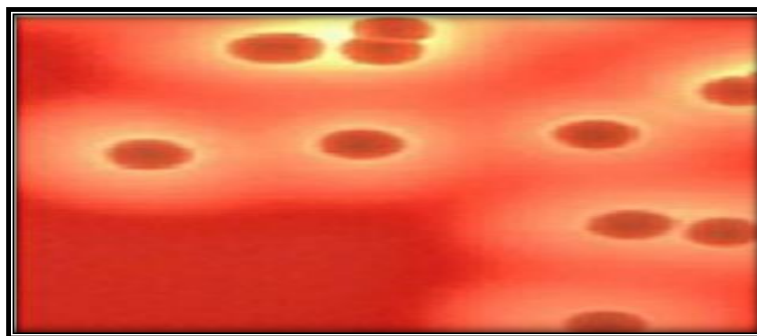


Figure 21 : *Staphylococcus aureus* sur gélose au sang (β hémolyse) (**Zhang et al., 2016**).

2.4.5 Galerie API 20 Staph

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**

La lecture de ces réactions se fait à l'aide du Tableau de Lecture (**Annexe 1**) et l'identification est obtenue à l'aide du Catalogue Analytique ou d'un logiciel d'identification (**Boumelit et Chenatlia, 2014**).

2.5 Conservation des souches

La conservation des souches a été effectuées dans des tubes de gélose inclinée et des tubes de la gélose profonde à 4°C et la congélation a été réalisées dans des tubes de cryobilles à -20°C.

2.6 Étude de la résistance aux antibiotiques

2.6.1 Antibiogramme (Vedel, 1998)

▪ **Principe**

L'antibiogramme est un examen bactériologique qui permet de déterminer la sensibilité ou la résistance d'une bactérie à plusieurs antibiotiques.

▪ **Technique**

La technique utilisée est la méthode de diffusion des antibiotiques en milieu gélosé, selon le communiqué du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (**CASFM, 2023**).

- Préparer un inoculum bactérien standardisé à 0.5 Mcfarland ;
- Ensemencer par écouvillonnage les boîtes de Pétri préalablement replies par 20 ml de Muller Hinton ;
- Sécher les boîtes 15 minutes entre deux bec benzène ;
- Déposer les disques d'antibiotiques sur la gélose (**Figure 22**), manuellement, avec une pince métallique stérile ;
- Incuber à 37°C pendant 24 heures.

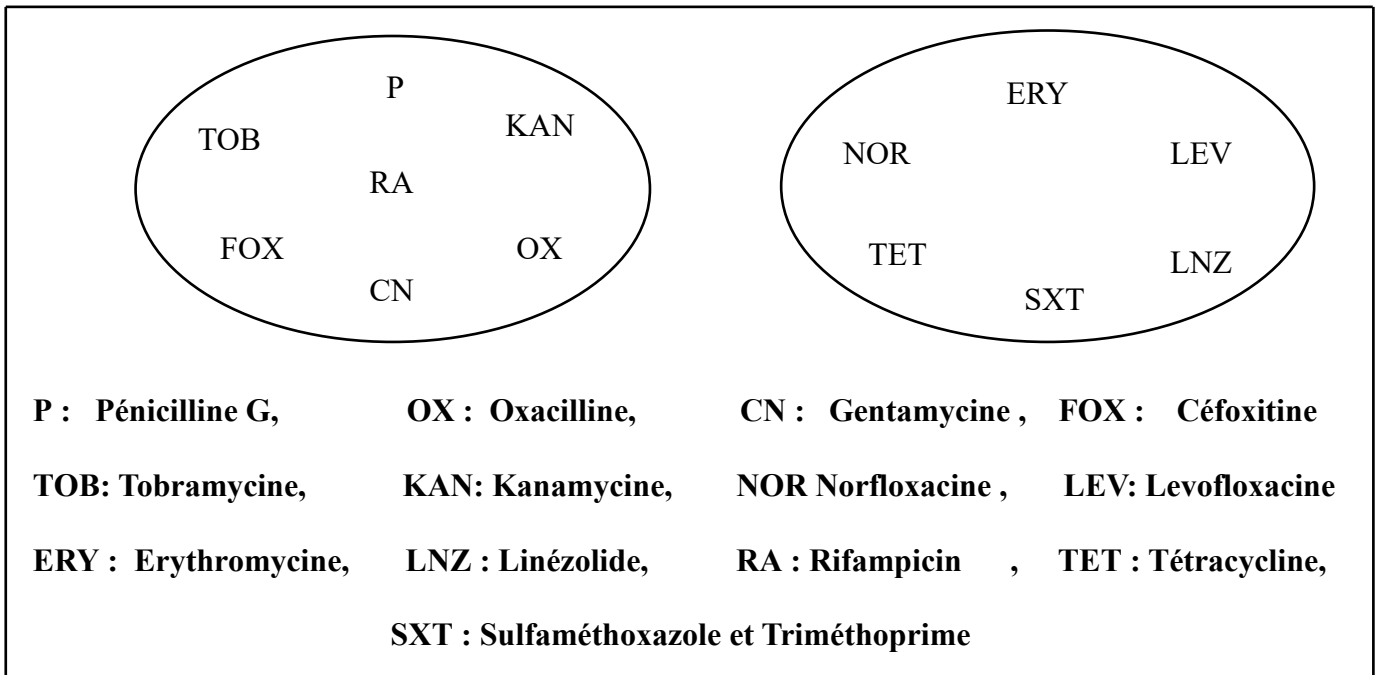


Figure 22: Schéma des antibiotiques.

▪ **Lecture**

La lecture se fait par mesure du diamètre de la zone d’inhibition obtenu autour des disques d’antibiotiques à l’aide d’une règle. Les résultats obtenus sont comparés à ceux des valeurs critiques établies par CA-SFM (2023). L’interprétation est en : sensible (S) ou résistante (R) ou intermédiaire (I) (**Annexe2**).

2.6.2 Concentration minimale inhibitrice CMI par micro-dilution en milieu liquide

▪ **Principe**

La méthode de dilution en milieu liquide est utilisée pour déterminer la sensibilité bactérienne aux antibiotiques. Elle consiste à mettre un inoculum bactérien standardisé au contact des concentrations croissantes d’antibiotiques.

▪ **Technique**

La détermination des CMI en milieu liquide a été réalisé avec les kits UMIC Vancomycin/Teicoplanine. Il s’agit des barrettes préalablement remplies des antibiotiques en poudre (Vancomycine et Teicoplanine) à des concentrations connues et des ampoules de 5 ml de Mueller Hinton liquide. La technique est réalisée selon le protocole suivant :

- Retirer les barrettes de tests 30 minutes avant l'utilisation ;
- À partir d'une culture pure et jeune de 18 à 24 heures sur Chapman, prélever plusieurs colonies uniques ;
- Déposer ces colonies dans 2 à 5 ml de NaCl à 0,9 % et calibrer la DO à une valeur comprise entre 0,08 et 0,1

A l'aide d'un colorimètre ;

- Déposer 50 μ L de la suspension préparée dans l'ampoule de 5 ml de Mueller Hinton ;
- Placer la barrette dans le cadre vide qui est fourni avec le kit ;
- Ensemencer chaque puits de chaque barrette de test avec 100 μ L de la suspension préparée ;
- Après ensemencement, vérifier le remplissage correct de tous les puits et l'absence de gouttes de suspension bactérienne sur les bords des puits. Les gouttes au bord des puits pourraient ne pas être en contact avec l'antibiotique ;
- Incuber les microplaques bien emballées dans un sachet humide. Le temps d'incubation est de 18 ± 2 heures pour les *Staphylococcus spp.*

▪ Lecture

La CMI c'est la plus faible concentration où il n'y a pas de croissance bactérienne visible.



Résultats et Discussion

1. Résultats

1.1 Prélèvements

Durant la période d'étude, 79 prélèvements ont été réalisés (**Tableau 5**), dont 36 de surface et 43 à partir de 29 patients. 27 prélèvements ont été effectués au niveau de service de réanimation, 27 au niveau de service de chirurgie et 25 au niveau des urgences médicales et chirurgicales (UMC).

Tableau 5. Répartition des prélèvements selon les services et les sites de prélèvement.

Services		Types de Prélèvements			
		Réanimation	Chirurgie	UMC	Totale
Patients	Sonde trachéale	7	0	9	16
	Sonde urinaire	4	3	1	8
	Cathéter central	3	0	2	5
	Cathéter périphérique	0	9	0	9
	Urine	1	0	1	2
	Drain	0	3	0	3
Surfaces	Poigné de porte	2	2	0	4
	Table	2	2	2	6
	Chariot de matériel	1	2	1	4
	Lit	3	2	1	5
	Pompe respiratoire	2	0	1	3
	Porteur de sérum	1	1	1	3
	Poignée d'armoire	1	0	1	3
	Sortie d'oxygène	0	1	1	2
	Interrupteur	0	1	1	2
	Main d'une infirmière	0	1	0	1
	Scope	0	0	2	2
	Mure	0	0	1	1
Total		27	27	25	79

1.2 Répartition des souches isolées

Entre le 26 Février et le 28 Avril 2024 ,77 souches de *Staphylococcus* ont été isolées, dont 65% (50/77) sont des *Staphylococcus aureus* (**Figure 23**) et 35% (27/77) sont *Staphylococcus* à coagulase négative (**Figure 23**).

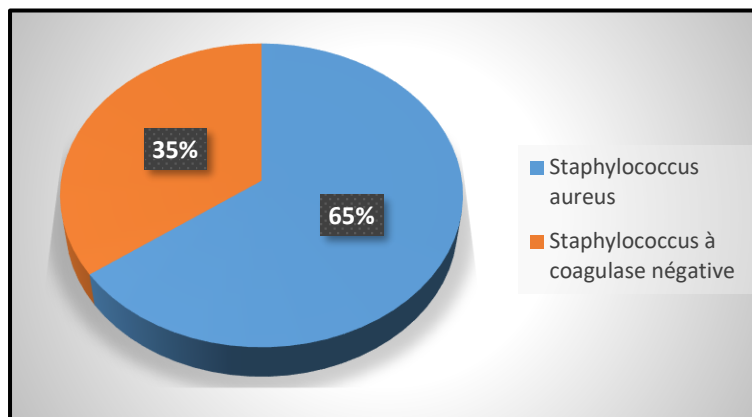


Figure 23 : Répartition des souches isolées

L'identification des 50 souches appartenant à l'espèce *S. aureus* a été confirmée par leur aspect sur milieu Chapman et les résultats de différents test biochimiques (**Figure 24**).

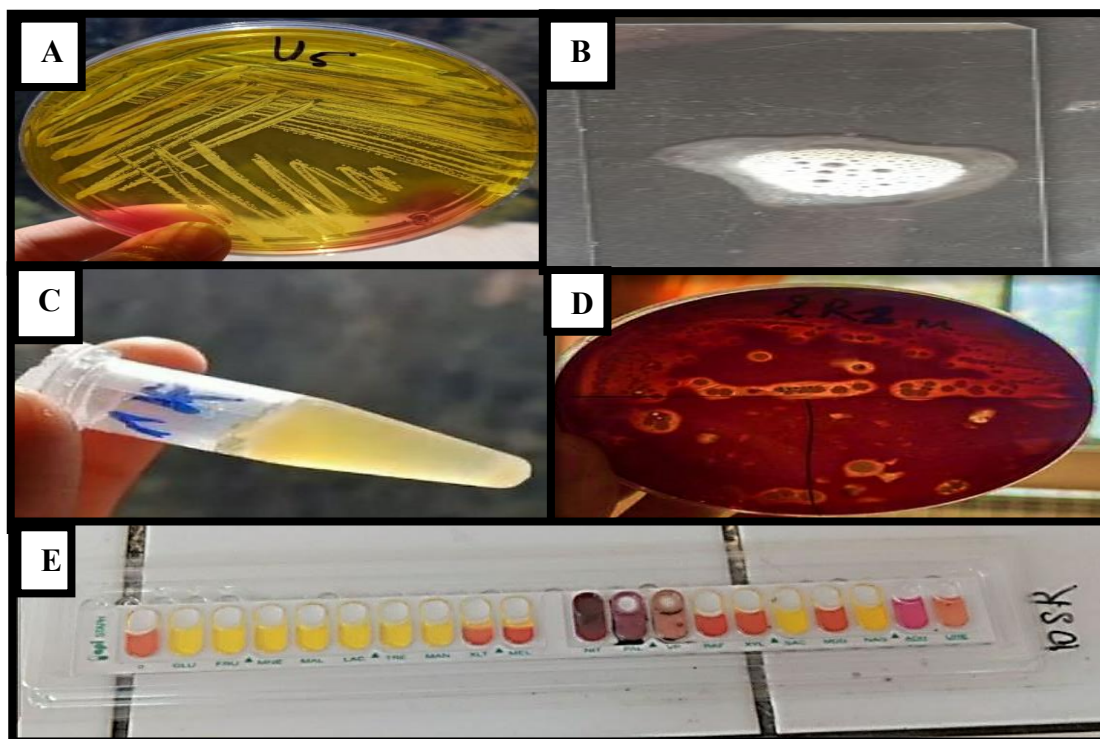


Figure 24 : Résultats des tests d'identification des souches étudiées, **A.** Aspect sur Chapman, **B.** Résultat du test de catalase positive, **C.** Test de coagulase positive, **D.** Pouvoir hémolytique (β hémolyse), **E.** Résultat de galerie API 20 Staph.

1.3 Répartition de *Staphylococcus aureus* en fonction des services

Durant cette étude 50 souches de *Staphylococcus aureus* ont été isolées à partir de 79 prélèvements ce qui correspond à une fréquence d'isolement de 63,3% (50 souches/ 79 prélèvements) soulignant la gravité de problème de diffusion de *S. aureus* au niveau de CHU de Tlemcen.

Les résultats (**Figure 25**) montrent que les fréquences d'isolement de *S. aureus* étaient plus importantes au niveau des services des UMC et réanimation avec respectivement 84% (21 souches/25 prélèvements) et 74,1% (20 souches/27prélèvements) de prélèvements positifs. Cette fréquence était plus faible au niveau de service de la chirurgie (33, 3% :9souches/27prélèvements).

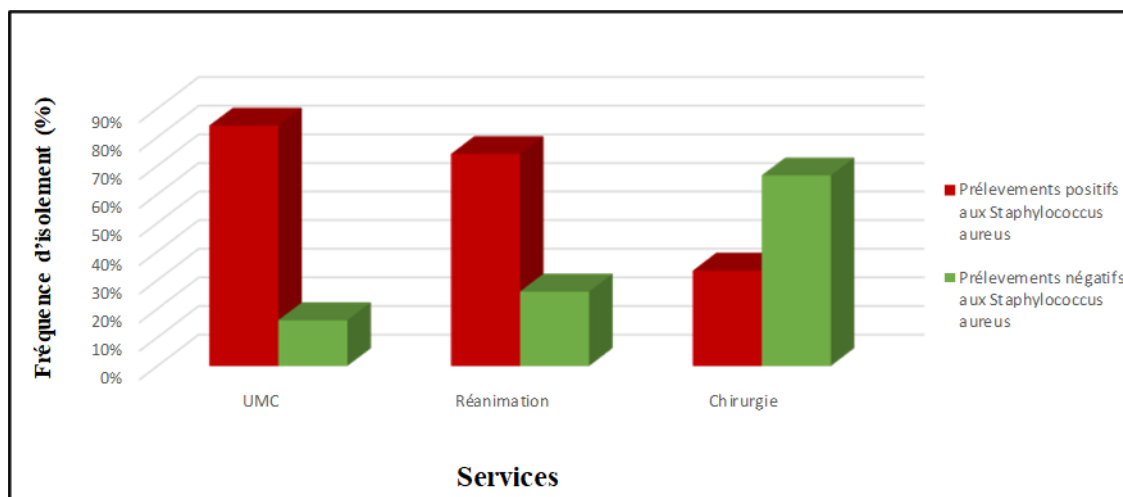


Figure 25 : Fréquences d'isolement de *Staphylococcus aureus* en fonction des services

1.4 Répartition de *Staphylococcus aureus* en fonction des sites de prélèvements

Les souches de *Staphylococcus aureus* étudiées étaient le plus fréquemment isolées à partir des sondes trachéales (93, 75% : 15 souches/16 prélèvements), sondes urinaires (62,5% : 5 souches / 8 prélèvements), des prélèvements de surfaces (61% : 22 souches/ 36 prélèvements) et à partir des cathéters (50% : 7 souches/14 prélèvements) (**Figure 26**). Cependant, pour les autres sites de prélèvement comme les drains et les urines on ne peut pas interpréter et discuter cette fréquence d'isolement à cause de nombre de prélèvements réduit.

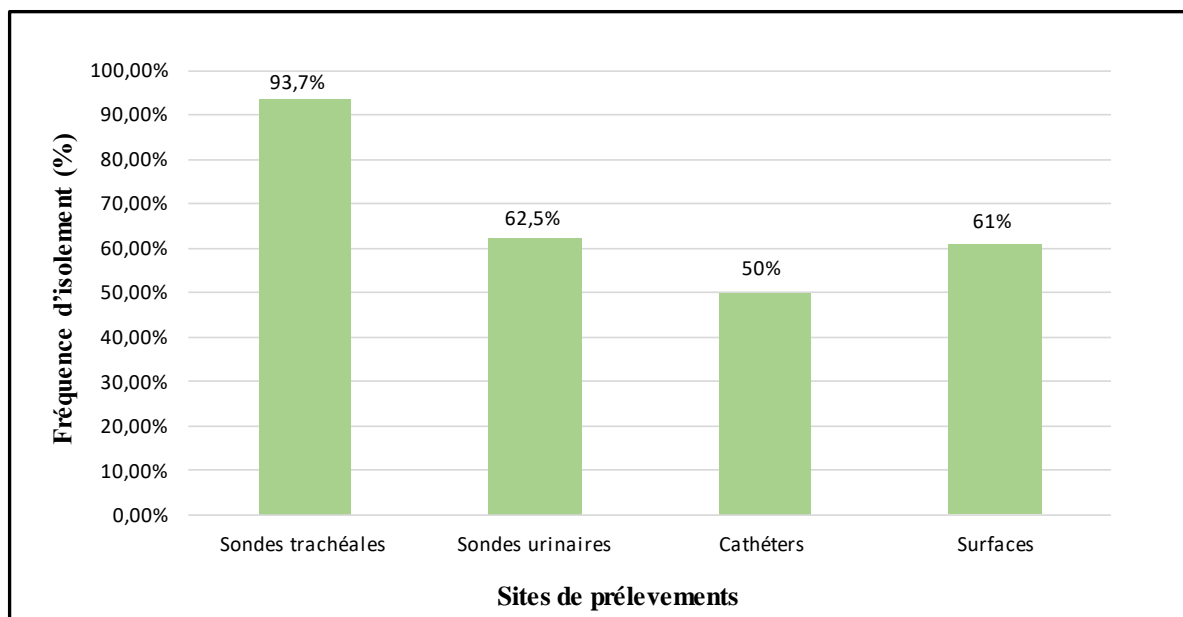


Figure 26: Fréquences d’isolement de *Staphylococcus aureus* en fonction des sites de prélèvements.

1.5 Résistance des souches de *S. aureus* aux antibiotiques

Les résultats (**Figure 27**) montrent des taux de résistance élevés pour la majorité des molécules testées. En effet, des taux de résistance dépassant les 100% ont été notés pour : la pénicilline G (100%), levofloxacin (100%) l’oxacilline (88 %), la kanamycine (72%), la tétracycline (70%), la céfoxitine (64%), la tobramycine (60%), l’érythromycine (60%), la norfloxacin (60%), la gentamycine (58 %) et la rifampicine (52%). Les taux de résistance les plus faibles ont été notés avec le sulfaméthoxazole/triméthoprim (36%) et le linézolide (22%).

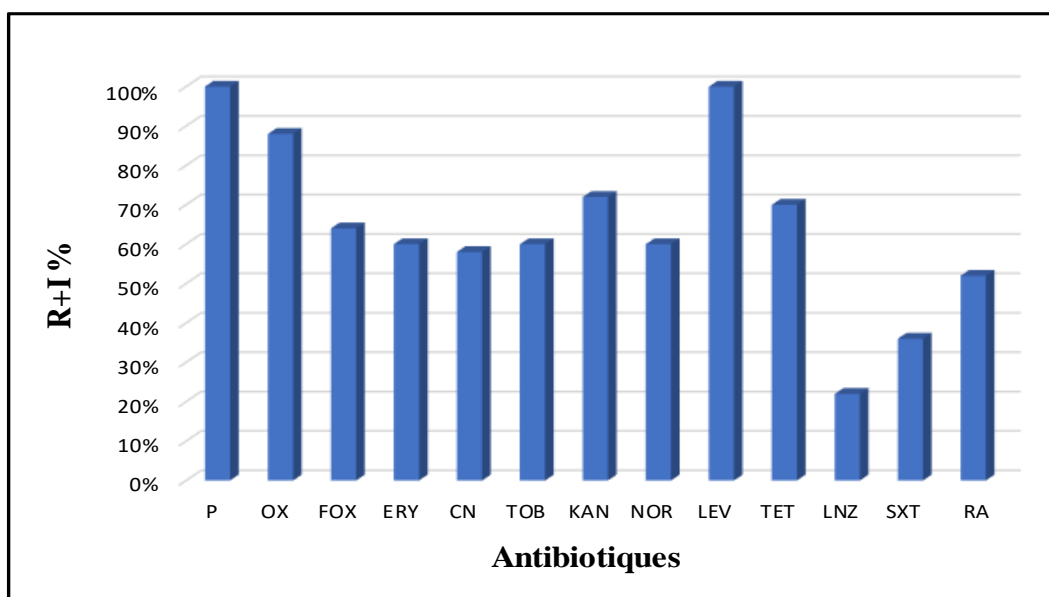


Figure 27: Résistance de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques.

Des différences significatives des taux de résistance des souches étudiées aux antibiotiques sont observées en fonction des services (Figure 28). Concernant les β -lactamines, les taux de résistance sont élevés et presque les mêmes au niveau des trois services. En effet, 100% des souches sont résistantes à la pénicilline G, 81 à 90% des souches sont résistantes à l'oxacilline et 60 à 67% sont résistantes à la céfoxitine.

Pour l'érythromycine, antibiotique appartenant à la famille des macrolides, 100% de souches isolées du service de chirurgie sont résistantes à cette molécule. Cependant des taux de résistance plus faibles sont notés au niveau de la réanimation (70%) et des UMC (33%).

En ce qui concerne les aminosides, les taux de résistance les plus élevés sont trouvés au niveau de service de chirurgie. Pour les autres services 52 à 71% de souches résistantes aux aminosides sont isolées.

Pour les quinolones, les résultats révèlent un taux de résistance de 100% au lévofloxacine et des taux de résistance compris entre 56 et 65% pour la norfloxacine dans les trois services.

Des taux élevés de résistance à la tétracycline sont enregistrés dans les trois services étudiés. Les taux de résistance les plus élevés au sulfaméthoxazole/triméthoprime sont détectés en réanimation et ceux à la rifampicine sont enregistrés en UMC et réanimation.

Les taux de résistance les plus faibles au niveau des trois services étudiés sont obtenus avec le linézolide antibiotique appartenant à la famille d'oxazolidinone.

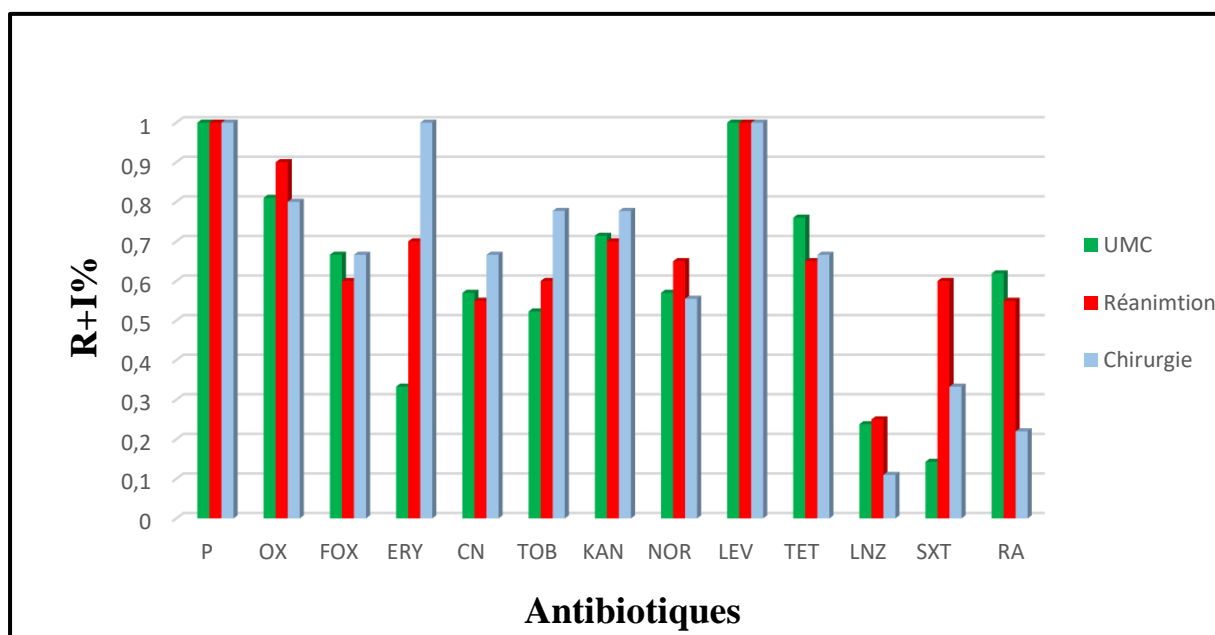


Figure 28 : Résistance aux antibiotiques de *Staphylococcus aureus* au niveau des trois services étudiés.

1.6 Concentration minimale inhibitrice des glycopeptides

Parmi les souches testées 16 souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline et à plusieurs familles d'antibiotiques ont été sélectionnées pour la recherche des CMI de la vancomycine et la téicoplanine. Les résultats (Tableau 6) révèlent 4 souches résistantes à la téicoplanine dont trois isolées des UMC et une de service de chirurgie. Parmi les bactéries testées aucune souche résistante à la vancomycine n'a été détectée.

Tableau 6 : CMI de la vancomycine et la téïcoplanine des *Staphylococcus aureus*.

Code	Espèce	Services	Origine de prélèvement	CMI de vancomycine	CMI de téïcoplanine
SA46	<i>Staphylococcus aureus</i>	Urgence	Sonde trachéale	2 mg/L (S)	1 mg/L (S)
SA27		Chirurgie	Porteur de sérum	2 mg/L (S)	4 mg/L (S)
SA24		Chirurgie	Cathéter périphérique	1 mg/L(S)	4 mg/L (S)
SA33		Urgence	Sonde trachéale	1 mg/L (S)	8 mg/L (R)
SA39		Urgence	Sonde trachéale	0,25 mg/L (S)	2 mg/L (S)
SA4		Réanimation	Sonde trachéale	1 mg/L (S)	2 mg/L (S)
SA35		Urgence	Sonde trachéale	1 mg/L (S)	8 mg/L (R)
SA19		Réanimation	Lit	1 mg/L(S)	4 mg/L (S)
SA32		Urgence	Cathéter	2 mg/L (S)	1 mg/L (S)
SA18		Réanimation	Chariot de matériel	2 mg/L(S)	4 mg/L (S)
SA36		Urgence	Sonde trachéale	1 mg/L(S)	4 mg/L (S)
SA40		Urgence	Sonde urinaire	2 mg/L (S)	8 mg/L (R)
SA1		Réanimation	Sonde trachéale	1 mg/L(S)	2 mg/L (S)
SA3		Réanimation	Sonde urinaire	2 mg/L (S)	2 mg/L (S)
SA8		Réanimation	Sonde urinaire	1 mg/L (S)	2 mg/L (S)
SA28		Chirurgie	Chariot de matériel	1 mg/L (S)	> 8 mg/L (R)

S : sensible, R : résistante

1.7 Phénotypes de résistance aux β -lactamines

L'analyse des phénotypes de résistance aux β -lactamines des *Staphylococcus aureus* étudiées (Annex 2, Figure 29) montre la présence de deux groupes, les *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM) (Figure 29) avec 32 souches (64%) et celles productrices de pénicillinases (Figure 29) avec 18 souches (36%).

Il est à noter que la détermination de ces phénotypes de résistance est basée sur l'utilisation des antibiotiques de référence (CA-SFM, 2023). En effet, la céfoxitine est proposée comme méthode de détection de la méticillino-résistance du fait de sa bonne corrélation avec l'expression de la PLP2 et la résistance au pénicilline G indique la production d'une pénicillinase chez les *S. aureus* (Courvailin, 2012).

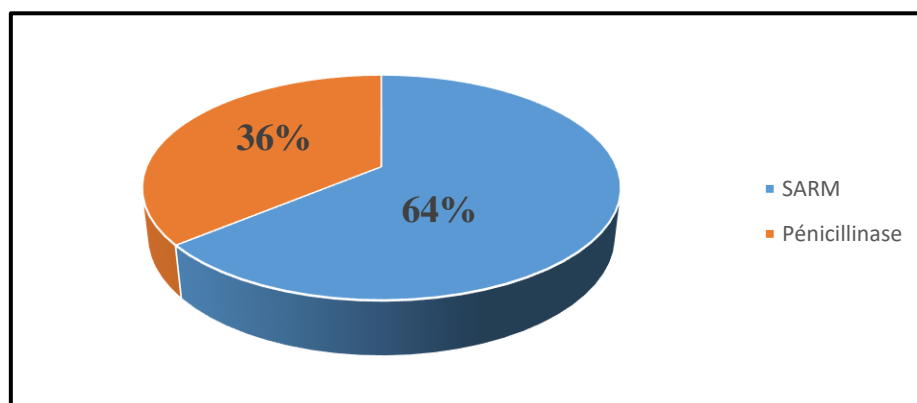


Figure 29 : Phénotypes de résistance aux β -lactamines.

La répartition des phénotypes de résistance aux β -lactamines selon les services (Annexe 3, Figures 31, 32 et 33) montre une nette dominance des souches SARM au niveau des trois services étudiés. Il est à noter qu'aucune souche des bactéries étudiées ne présente le phénotype sauvage, toutes les souches étaient résistantes à au moins un antibiotique.

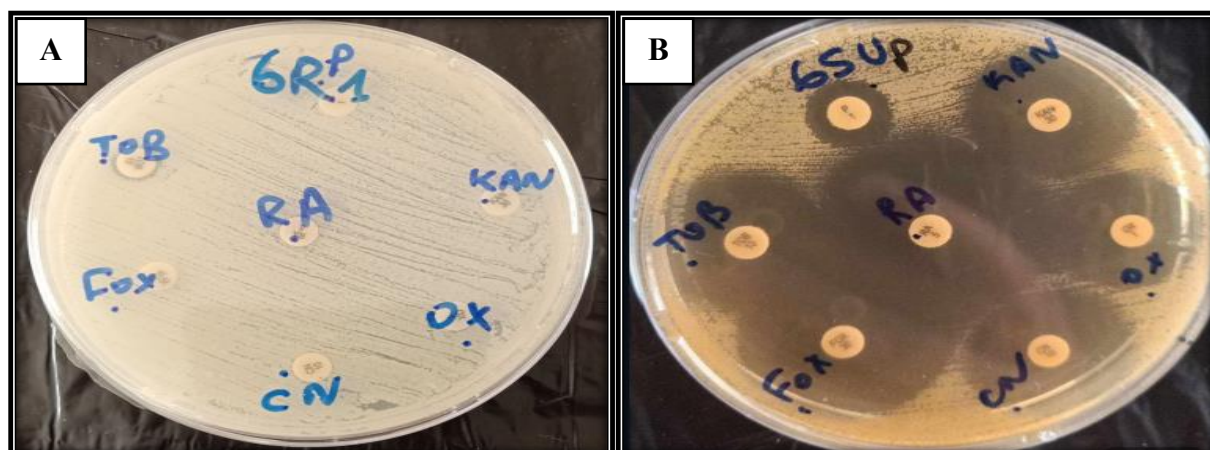


Figure 30 : A. Phénotype SARM, B. Phénotype pénicillinase.

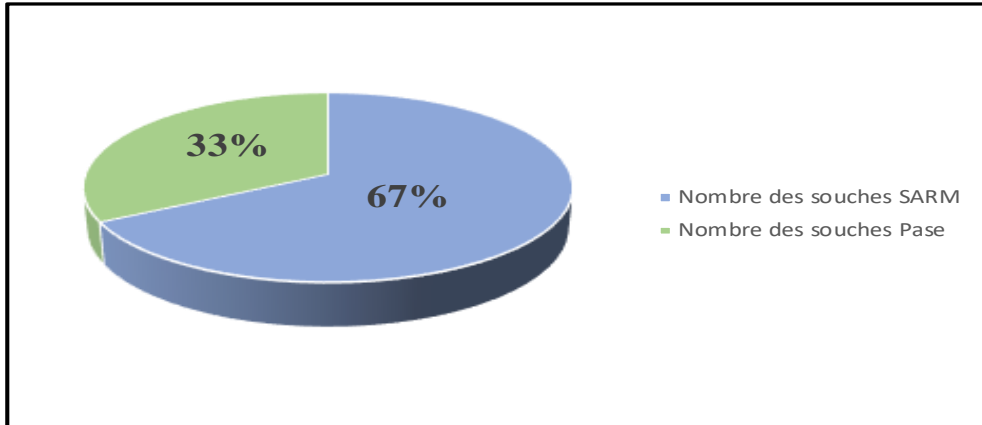


Figure 31 : Phénotypes de résistance aux β -lactamines au niveau des UMC

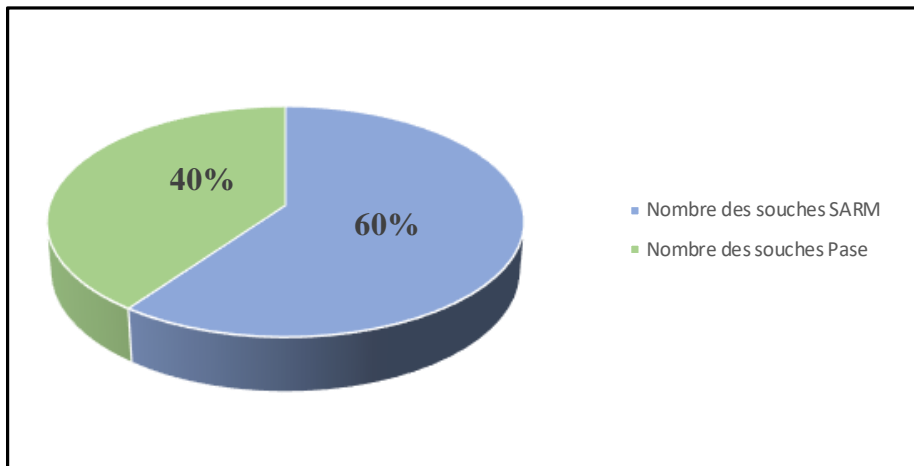


Figure 32 : Phénotypes de résistance aux β -lactamines au niveau de la réanimation

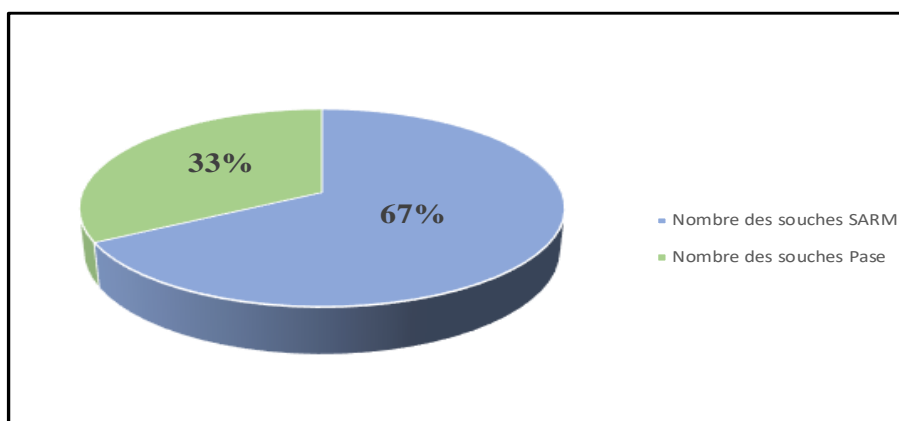


Figure 33 : Phénotypes de résistance aux β -lactamines au niveau de service de chirurgie

1.8 Résistances associées de *Staphylococcus aureus*

Sur l'ensemble des souches étudiées 100% des souches ont présenté des résistances associées à en moins une famille d'antibiotique. Les résistances associées aux aminosides, au norfloxacin (quinolone), à la tétracycline et à la rifampicine sont plus fréquentes chez les souches SARM. Cependant, la résistance au linézolide est plus trouvée chez les souches productrices de pénicillinases (**Tableau 7**).

Ces corésistances sont probablement due à un même support génétique mobile ou à l'association de plusieurs mécanismes de résistance.

Tableau 7 : Résistances associées des *Staphylococcus aureus* en fonction des phénotypes de résistance aux β -lactamines.

Phénotypes	Nombre (%)	Nombre des souches résistantes (%)									
		ERY	NOR	LEV	TOB	KAN	CN	TET	SXT	LNZ	RA
SARM	32 (64)	19(59)	27(84)	32(100)	25(78)	25(78)	25(78)	24(75)	13(41)	6(19)	22(69)
Pénicillinases	18(36)	11(61)	3(17)	18(100)	5(28)	11(64)	4(22)	11(61)	5 (27)	5(27)	4(22)

2. Discussion

Staphylococcus aureus est une bactérie pathogène connue, dont la gravité des infections est souvent exacerbée par sa capacité à développer une résistance aux antibiotiques. Cette bactérie se caractérise par son aptitude à développer des mécanismes de résistance et à répondre rapidement à l'introduction de nouveaux antibiotiques. Ce processus évolutif a débuté avec la pénicilline et s'est poursuivi avec la méticilline, jusqu'à atteindre la résistance à la vancomycine, un antibiotique considéré comme un traitement de dernier recours (**Touaitia, 2016**).

Notre étude qui rentre dans le cadre d'évaluer l'état actuel de la résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus* isolées à partir des services de réanimation, de chirurgie et des urgences médicales et chirurgicales du CHU de Tlemcen, révèlent une nette dominance de *S. aureus* (65%) par rapport aux Staphylocoques à coagulase négative (SCN) (35%) ce qui concorde bien avec les résultats trouvés au Maroc (*S. aureus* 55%, SCN 45%) (**Benouda et Elhamzoui, 2009**) et ce qui diffère des études citées si dessous où on note une dominance de SCN par rapport au *S. aureus*, à l'hôpital de Tipaza (*S. aureus* (42.62%), SCN (57.37%) (**Boukhatem, 2015**) et au CHU d'Annaba (*S. aureus* (34%), SCN (66%)) (**Alioua, 2015**).

De plus, il est important de noter que la fréquence d'isolement de *Staphylococcus aureus* au niveau de CHU de Tlemcen est de 63,3% (50souches /79 prélèvements). Ce constat est largement supérieur à celui enregistré à l'hôpital d'Amizour de Béjaia (26 %) (**Djouidi et al., 2014**) et à l'hôpital Militaire de Constantine (39.5%) (**Zerouki et al., 2015**).

Ces différences d'isolement de *Staphylococcus aureus* ainsi que de la répartition des souches de staphylocoques sont apparemment liées aux types de prélèvements pratiqués, aux pratiques d'hygiène et à l'écologie bactérienne des différents centres hospitaliers (**Scheftel et al., 1994**).

Il est nécessaire de préciser également que les fréquences d'isollements de *Staphylococcus aureus* diffèrent selon les services mais elles demeurent élevées au niveau des UMC et de la réanimation, avec respectivement 84% et 74.1%. Ces valeurs observées dans les services de soins intensifs, sont nettement plus élevées par rapport à celles trouvées au Maroc (45,2% et 56,3%) (**Benouda et Elhamzoui, 2009**) et à celles obtenues au Mali (1% et 2%) (**Tchougoune, 2007**). Cependant, *S. aureus* est moins isolées au niveau de service de chirurgie avec une fréquence d'isolement de 33% ce qui est proche de la valeur trouvée (39%) par Rebiahi dans une étude antérieure au niveau du même service et CHU (**Rebiahi, 2011**).

Ces fréquences importantes d'isolement de *Staphylococcus aureus* au niveau des services de soin intensifs, suggèrent une transmission manuportée. De plus, cette espèce est une bactérie nosocomiale par excellence dans les unités des soins intensifs. Sa capacité d'acquérir et de cumuler facilement plusieurs mécanismes de résistance, la multiplication des manœuvres invasives sur des terrains fragilisés (ventilation assistée, sondage urinaire) et la pression de sélection des antibiotiques sont ainsi des éléments favorisant (Elouennass *et al.*, 2008).

L'implication de l'environnement hospitalier comme source de contamination par les bactéries responsables des infections liées aux soins a été démontrée dans plusieurs études (Mesli, 2014 ; Sefraoui, 2015 ; Zenati *et al.*, 2015). En effet, parmi les souches étudiées 22 proviennent de l'environnement hospitalier. Les tables et les chariots étaient principalement les surfaces les plus souillées. Cette situation est due au fait que les surfaces sont fréquemment manipulées par le personnel soignant. Elle serait en rapport avec le manque d'hygiène et l'échec des méthodes de désinfection ayant pour conséquence, la contamination de l'environnement du malade (Amy *et al.*, 2020).

Concernant la résistance aux antibiotiques, les résultats obtenus au cours de cette étude montrent des taux élevés de résistance pour la plupart des antibiotiques testés, cela étant probablement dû à l'utilisation abusive et incontrôlée de ces antibiotiques. En outre, *S. aureus* est capable de s'organiser en mode de biofilm sur les dispositifs médicaux ce qui lui confère non seulement une protection contre l'action des antibiotiques, mais aussi entrave l'activité du système immunitaire de l'hôte (Rebiahi *et al.*, 2014).

Pour les β lactamines, 100% des souches étudiées sont résistantes à la pénicilline G. Ce résultat est similaire à celui trouvé à l'hôpital de Kabul en Afghanistan (Naimi *et al.*, 2021) et supérieur à celui obtenue au Mauritanie (96%) (Salem, 2016) et au Maroc (87 %) (Benouda et Elhamzaoui, 2009). Les taux de résistance aux oxacilline et céfoxitine, sont de 88% et 64% respectivement. Ces résultats sont plus importants que ceux obtenues au Mali (43% et 50.5%) (Tchougoune, 2007). Cependant, ils sont plus faibles que ceux rapportés par des études antérieures mené dans deux hôpitaux à Guelma (Bouguenoun, 2017).

Pour la famille des aminosides, trois antibiotiques ont été testés, la tobramycine, la gentamicine et la kanamycine avec des taux de résistance compris entre 58% et 72%, ce qui concorde bien avec ceux obtenus au CHU de Constantine (**Aouati et al., 2021**), tandis que des résistances plus faibles ont été notées pour ces antibiotiques à l'hôpital Mohammed Boudiaf de Médéa (**Achek et al., 2018**).

Pour les quinolones, 100% des souches sont résistantes au levofloxacine. Ce taux est plus important que celui trouvé en USA (18%) (**Benouda et Elhamzaoui, 2008**). Cependant, pour la norfloxacine les souches de *S aureus* présentent un taux de résistance plus faible de 60% ce qui demeure plus élevé par rapport à celui enregistré au CHU de Sénégal (15.5%) (**Seydi, 2004**).

Pour le reste des antibiotiques testés, l'érythromycine, la rifampicine et la tétracycline, les taux de résistance enregistrés dépassent les 50 % et sont plus importants que ceux trouvés à l'hôpital Didouche Mourad de Constantine (**Ouchenane et al., 2010**), à Bejaia (**Madi et Haroune, 2012**) et à l'hôpital Bologhine Ibn Ziri d'Alger (**Basset et al., 2015**).

Contrairement aux antibiotiques cités précédemment les taux de résistances les plus faibles ont été notés avec le sulfaméthoxazole/triméthoprime et le linézolide. En effet, 78% et 64 % des souches étudiées sont respectivement sensibles à ces deux molécules.

Le phénomène marquant dans cette étude est l'émergence et la propagation des SARM dans différents services au CHU de Tlemcen. Ces souches représentent 64% des *S. aureus* isolés. Cela pourrait être expliqué d'une part, par une pression de sélection générée par une utilisation irrationnelle des antibiotiques et d'autre part, par la flexibilité génétique de *S. aureus* qui lui a permis l'acquisition de plusieurs mécanismes de résistance aux antibiotiques (**Hiramatsu, 2001 ; Abbanat et al., 2008**).

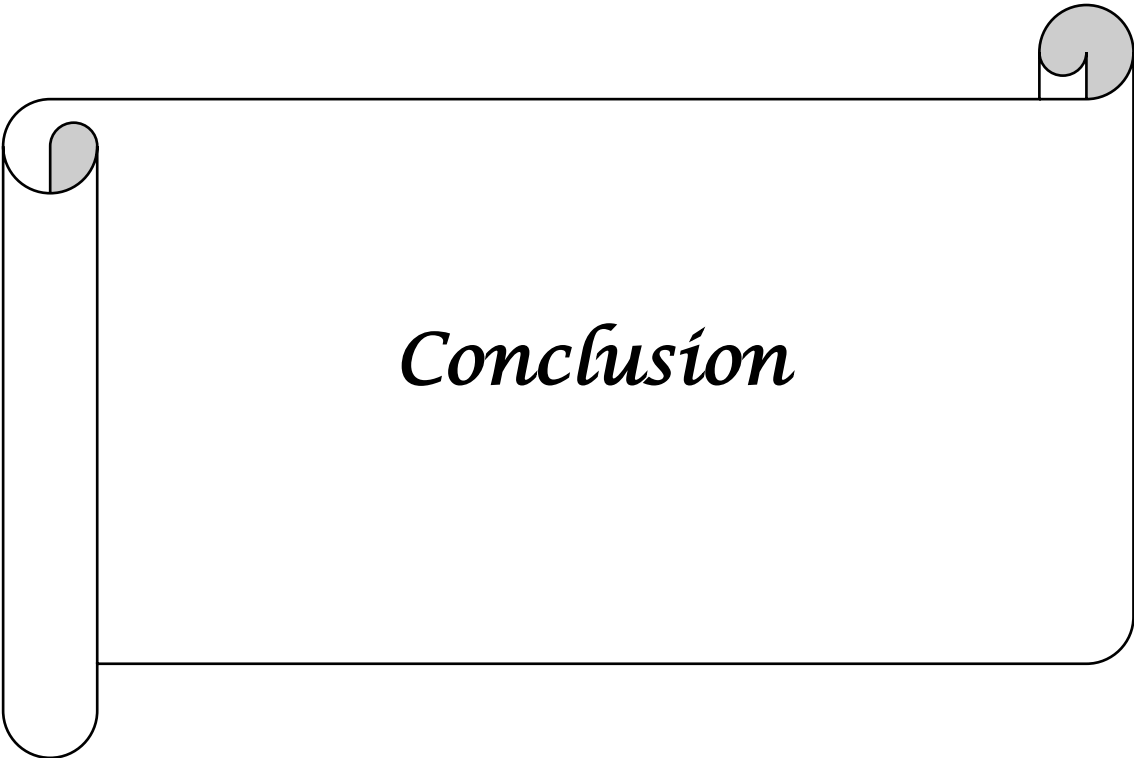
Les SARM sont souvent multirésistantes dans les hôpitaux et sont responsables des taux importants de mortalité et morbidité. La diffusion des SARM dans le milieu hospitalier a été signalée dans plusieurs hôpitaux en Algérie (**Touaitia, 2016 ; Zerouki et al., 2015 ; Alioua, 2015**) et à l'étranger (**Awad et al., 2007 ; Seydi et al., 2004 ; Saidani et al., 2006**). En Algérie, le taux de SARM est en augmentation avec 4,5% en 2002 (**Kesah et al, 2003**) 33 ,2% en 2004 (**Ramdani et al., 2006**), 45% en 2006 (**Bekhoucha et al., 2009**) et de 52% en 2009 (**Rebiahi et al., 2011**).

L'épidémiologie du SARM a évolué depuis son apparition initiale, ce qui nécessite une approche médicale globale pour lutter contre cet agent pathogène. En effet, Les glycopeptides restent les médicaments de choix des infections sévères aux SARM multirésistants (**Géorges *et al.*, 2002**) où la vancomycine est l'antibiotique de dernier recours contre ces infections. Son utilisation systématique a conduit à l'émergence de souches de sensibilité diminuée aux glycopeptides évoquant une crainte de développer un aspect épidémique (**Rebiahi, 2011**).

La détermination de la concentration minimale inhibitrice des glycopeptides (vancomycine et teïcoplanine) des souches isolées durant cette étude révèle 4 souches résistantes à la teïcoplanine et aucune souche résistante à la vancomycine. Ces résultats concordent avec la plupart des articles publiés sur la résistance aux antibiotiques chez *S. aureus* où c'est rarement noté une résistance à ces antibiotiques. En effet, Tabaja et ses collègues ont rapporté des taux de résistance très faibles à la teïcoplanine en Aman et KSA (**Tabaja *et al.*, 2021**). Alioua et plusieurs autres chercheurs ont noté l'absence des souches résistantes à la vancomycine (**Alioua, 2015 ; Antri *et al.*, 2010 ; Benouda et Elhamzaui, 2008 ; Bernard *et al.*, 2008**).

L'étude de Rebiahi et ses collaborateurs en 2011 dans le même établissement, le CHU de Tlemcen, montre la présence de trois souches de *S. aureus* résistants à la vancomycine. Pour cela, une vigilance particulière accordée au suivi de la sensibilité des *S. aureus* aux glycopeptides au CHU de Tlemcen est indispensable. Ainsi, toute évolution de sensibilité pouvant apparaître lors de prise en charge d'infections à SARM par la vancomycine et toute détection d'émergence ou toute introduction de clones de SARM résistants à cette molécule, doit pouvoir être identifiée rapidement afin d'engager les mesures prophylactiques et thérapeutiques adéquates.

Le caractère multirésistant des souches de *S. aureus* au CHU de Tlemcen a été confirmé dans cette étude. En effet, Les souches isolées avaient exprimé des résistances associées aux aminosides aux quinolones et aux autres antibiotiques testés. Ces corésistances peuvent résulter soit de l'accumulation de mécanismes de résistance indépendants, soit de la diffusion de matériel génétique (plasmides, transposons) codant plusieurs caractères de résistance et peuvent compliquer la prise en charge thérapeutique (**Cavallo *et al.*, 2001**).



Conclusion

Staphylococcus aureus, agent pathogène virulent, est actuellement la principale cause d'infections chez les patients hospitalisés. Son succès pathogène et sa capacité à provoquer un large éventail d'infections résultent de ses nombreux facteurs de virulence. L'augmentation de la résistance de ce pathogène aux antibiotiques, associée à sa prévalence croissante en tant que pathogène nosocomial, représente une préoccupation majeure. En effet, notre étude a montré une fréquence d'isolement très importante des souches de *Staphylococcus aureus* au niveau des services de réanimation, de chirurgie et des urgences médicales et chirurgicales au CHU de Tlemcen.

Nos résultats révèlent que le phénotype de résistance aux β -lactamines le plus dominant est la résistance à la méticilline (SARM). L'augmentation de la fréquence des souches SARM et la résistance concomitante aux autres classes d'antibiotiques, sont désormais un fait établi au niveau de CHU de Tlemcen.

Cette multirésistance ne régresse pas facilement. Le risque d'impasses thérapeutiques est réel, ce d'autant qu'il n'existe pas de perspectives proches de mise sur le marché de nouveaux antibiotiques et que les glycopeptides ont commencé à perdre leur place dans l'arsenal thérapeutique contre les infections à SARM.

Il est donc légitime de redouter la dissémination des souches de *S. aureus* résistantes aux antibiotiques en Algérie et face à cette crainte, nos hôpitaux devraient adopter en urgence un certain nombre de mesures à mettre en œuvre, pour prévenir la dissémination de telles souches et éviter ainsi l'éclosion d'épidémies hospitalières.

Cette prévention passe par le renforcement des mesures d'hygiène hospitalière, l'utilisation rationnelle des antibiotiques guidée par les résultats de l'antibiogramme, le dépistage et l'isolement des patients porteurs de bactéries multirésistantes, l'équipement des laboratoires de microbiologie par le matériel approprié pour la détection rapide et fiable des gènes de résistance aux différentes classes d'antibiotiques, la formation et la sensibilisation du personnel soignant et aide-soignant sur le problème de la résistance aux antibiotiques et la mise en place des réseaux de surveillance des bactéries multirésistantes.

Enfin, pour mieux cerner le problème de la multirésistance chez *S. aureus*, il est intéressant de connaître l'origine des gènes de résistance. D'autres investigations sont donc indispensables pour répondre aux questions restées. Ainsi, comme perspectives de ce travail, nous proposons de :

- Etaler l'étude sur d'autres services au CHU de Tlemcen ainsi que sur d'autres CHU de L'Ouest algérien ;
- Etudier la résistance aux antibiotiques chez *S. aureus* d'origine non hospitalière (La communauté, l'environnement, les produits alimentaires...);
- Caractériser les facteurs de virulence des souches multirésistantes ;
- Explorer et développer des alternatives aux antibiotiques, telles que les bactériophages, les peptides antimicrobiens et les composés naturels pour traiter les infections à *Staphylococcus aureus* multirésistants ;

Références bibliographiques

. Références

- Abbanat D., Macielag M., Bush K (2008). New agents in development for the treatment of bacterial Infections. *Current Opin Pharmac*; 8:582–592.
- Achek, R., Hotzel, H., Cantekin, Z., Nabi, I., Hamdi, T.M., Neubauer, H., *et al.*(2018). Emerging of antimicrobial resistance in staphylococci isolated from clinical and food samples in Algeria. *BMC Research Notes*, 11(1).
- Agaly Dicko, O. (2013). Prevalence des souches de *staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline.
- Aissou, M et Bousenane, N.EH. (2017). Etude de la résistance aux antibiotiques des souches
- Ala'Aldeen, D.A.A. & Hiramatsu, K.. (2004). *Staphylococcus Aureus: Molecular and Clinical Aspects*.
- Alioua M. (2015). Les Staphylocoques : sensibilité aux antibiotiques et profil moléculaire de *Staphylococcus aureus* Résistant à la Mécicilline. Thèse de doctorat en microbiologie, université badjimokhtar – annaba, Algérie. 221 p.
- Amy, T., Sce, A., Ango Privat, D. (2020). Écologie microbienne des surfaces et dispositifs médicaux au CHU de Treichville Article Original Écologie Microbienne des Surfaces et Dispositifs Médicaux au Service de Réanimation du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Treichville. In *Health Sci. Dis* (Vol. 21, Issue 1). www.hsd-fmsb.org
- Anderson AS, Scully IL, Timofeyeva Y, Murphy E, McNeil LK, Mininni T, Nuñez L, Carriere M, Singer C, Dilts DA, Jansen KU .(2012). *Staphylococcus aureus* manganese transport protein C is a highly conserved cell surface protein that elicits protective immunity against *S. aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *J Infect Dis* ;205(11):1688-96. doi: 10.1093/infdis/jis272.
- Antri, K., Rouzic, N., Boubekri, I., Dauwalder, O., Beloufa, A., Ziane, H., Djennane, F., Neggazi, M., Benhabyles, B., Bes, M., Tazir, M., Étienne, J., & Ramdani-Bouguessa, N. (2010). Forte prévalence des infections communautaires et nosocomiales à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline et portant le gène de la leucocidine de Panton-Valentine dans l'Algérois. *Pathologie Biologie*, 58(2), e15–e20.

- Aouati, H., Hadjadj, L., Aouati, F., Agabou, A., Ben Khedher, M., Bousseboua, H., *et al.*(2021). Emergence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* ST239/241 SCCmec-III Mercury in Eastern Algeria. *Pathogens*, 10, pp1503.
- Awad S, Elhabash S, Lee L, and al (2007). Increasing incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infections: reconsideration of empiric antimicrobial therapy. *Am J Surg*. 194: 606-610.
- Bakary D .(2016). Evolution de la résistance de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques au centre d'infectiologie Charles Merieux de 2006 à 2015. Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako.
- Ball, Peter. (2000). Quinolone generations: Natural history or natural selection?. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 46 Suppl T1. 17-24. 10.1093/oxfordjournals.jac.a020889.
- Baptiste Senatore. (2022). *Staphylococcus aureus* producteurs de toxines : une année d'observation au centre hospitalier universitaire de Caen. Sciences pharmaceutiques.
- Baptiste Villemagne. (2012). Conception, synthèse et développement d'inhibiteurs du répresseur transcriptionnel mycobactérien ETHR selon une approche par fragments. Une nouvelle approche dans la lutte contre la tuberculose. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II .
- Basset, P., Amhis, W., et Blanc, D.S. (2015). Changing molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an Algerian hospital. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 9(02), 206.
- Battraud, P.M. (2017). La résistances aux antibiotiques, un mythe ou une réalité?. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Lille 2. *baumannii*. [Thèse]. Université Aboubekr Belkaid-Tlemcen (Algérie). 94p
- Beaudry-Ferland, M. (2011). ÉTUDE SUR LE STAPHYLOCOCCUS AUREUS RÉSISTANT À LA MÉTHICILLINE CHEZ LE PORC À L'ABATTOIR AU QUÉBEC, CANADA.
- Bekkhoucha SN, Cady A, Gautier P, Itim F, Donnio PY (2009). A portrait of *Staphylococcus aureus* from the other side of the Mediterranean sea: molecular characteristics of isolates from Western Algeria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*.28:553-555. Ben Mhidi -Oum El Bouaghi,.

- Benouda, A., Elhamzaoui, S. (2009.). *Staphylococcus aureus* : Epidemiologie et prevalence des souches résistantes a la méticilline (SARM) Au Maroc.. In *Rev Tun Infectiol, Janvier* (Vol. 09).
- Bernard, P., Jarlier, V., & Santerre-Henriksen, A. (2008). Sensibilité aux antibiotiques des souches de *Staphylococcus aureus* responsables d'infections cutanées communautaires. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 135(1), 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2007.06.004>
- Biljana M.S., Dinic M., Orlovic J. et Babic T (2015). « *Staphylococcus aureus*: immunopathogenesis and human immunity ». *Acta Facultatis Medicae Naissensis*, 32(4), 243-257.
- Binda E, Marinelli F, Marcone G. (2014). Old and new glycopeptide antibiotics: action and resistance. *Antibiotics* 3:572–594.
- Bonilla, H., Huband, M. D., Seidel, J., Schmidt, H., Lescoe, M. K., McCurdy, S. P., Lemmon, M. M., Brennan, L. A., Tait-Kamradt, A., Puzniak, L., et Quinn, J. P. (2010). Multicity outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* associated with clonal spread of a cfr-containing strain. *Clinical Infectious Diseases*, 51(7), 796–900. <https://doi.org/10.1086/656281>.
- Bouguenoun Widad. (2017). Etude de la résistance aux antibiotiques des bactéries incriminées dans les infections nosocomiales et leur dissémination dans l'environnement hospitaliers de la région de Guelma. Thèse de doctorat. Université Badji Mokhtar-Annaba.
- Boukhatem, MN ., Ferhat, MA & Mohamed, R. & Lalaoui, N. (2015). Prevalence and antibiotic resistance of *Staphylococci* isolated from Kolea Hospital (Algeria). *Journal of Fundamental and Applied Sciences*. 7. 260. 10.4314/jfas.v7i2.8.
- Boumelit, A et Chenatlia, M. (2014). Contribution a l'étude de l'effet de produits cosmétiques
- Bounoua S. (2018). ' Étude de quelques modèles des bactéries résistantes aux antibiotiques'. Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen.
- Brown AF, Leech JM, Rogers TR, McLoughlin RM. *Staphylococcus aureus* Colonization: Modulation of Host Immune Response and Impact on Human Vaccine Design. *Front Immunol*. (2014). Jan 8;4:507. doi: 10.3389/fimmu.2013.00507.

- BRUN Y. B.M., (2000). Staphylococcus. In «Précis de bactériologie clinique»,FRENEY J. R.F., HANSEN W., BOLLET C. (eds).
- Cameron, D. R., Mortin, L. I., Rubio, A., Mylonakis, E., Moellering, R. C., Eliopoulos, G. M., & Peleg, A. Y. (2015). Impact of daptomycin resistance on Staphylococcus aureus virulence. *Virulence*, 6(2), 127–131. <https://doi.org/10.1080/21505594.2015.1011532>.
- **CA-SFM. (2008).** Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie. <http://www.sfm.asso.fr/>.
- Castel, C., de La Blanchardière, A., Michon, J., Cattoir, V., & Saint-Lorant, G. (2016). Study on daptomycin use and implementation of an antimicrobial stewardship program. *International journal of clinical pharmacy*, 38(2), 421–428. <https://doi.org/10.1007/s11096-016-0271-z>.
- Cavallo J.D, Leblanc F, Fabre R, Fourticq-Esqueoute A, GERPB. (2001). Surveillance de la sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques en France et distribution des mécanismes de résistance aux bêtalactamines : étude GERPB 1999. *Pathol biol.* 49: 534-9.
- Cavallo J-D, Fabre R, Jehl F, Rapp C, Garrabé E. (2004). Bêtalactamines. EMC Maladies infectieuses. 1 : 129-202.
- Cazaubon, Yoann. (2018). 'In silico evaluation of the risks of emergence of bacterial resistance of antibiotics: case of fluoroquinolones and glycopeptides in geriatrics', Université de Lyon.
- Cédric Muziotti. (2017). Pharmacocinétique de la Rifampicine dans la prise en charge des infections ostéoarticulaires. Sciences pharmaceutiques.
- Cédric Romilly. (2012). Fonctions de nouveaux ARN non codant dans la régulation de l'expression des gènes chez Staphylococcus aureus : adaptation à l'environnement et virulence. Biochimie, Biologie Moléculaire. Université de Strasbourg.
- Chaabane A, Aouama K, Boughattas NA, Chakroun M .(2009). Allergie aux bêtalactamines: mythe et réslités. Ed Elsevier Masson. *Médecine et maladies infectieuses* 39 :278-287.
- Charlotte Oriol. (2022). Le régulon SarA chez Staphylococcus aureus : analyse combinée RNA-Seq, ChIPSeq et bio-informatique. Focus sur des cibles sARN. Médecine humaine et pathologie. Université de Rennes.Français.

- Chavakis, T., Wiechmann, K., Preissner, K. T. & Herrmann, M.. (2005). Staphylococcus aureus interactions with the endothelium. The role of bacterial ‘Secretable Expanded Repertoire Adhesive Molecules’ (SERAM) in disturbing host defense systems. *Thromb Haemost.*
- Choi, Ji et Seo, Ho & Lim, Sang & Park, Kyungho. (2014). Cutaneous Immune Defenses Against Staphylococcus aureus Infections. *Journal of Lifestyle Medicine.* 4. 39-46. 10.15280/jlm.2014.4.1.39.
- Chopra, I., P. M. Hawkey, and M. Hinton. 1992. Tetracyclines, molecular and clinical aspects. *J. Antimicrob. Chemother.* 29:245–277.
- Christine Morate. (2005). Incidence des Staphylococcus aureus de sensibilité diminuée aux glycopeptides à l’hôpital Haute Leveque de Bordeaux (Novembre 2004 - Avril 2005). Université de Limoges. Facultés de Pharmacie.
- Clotilde ,C. (2015). Impact des antibiotiques sur l’histoire naturelle de la colonisation nasale par Staphylococcus aureus [Thèse de doctorat, L’UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE – Paris].
- Costa, S.S., Guimarães, L.C., Silva, A., Soares, S.C., Baraúna, R.A., (2020). First Steps in the Analysis of Prokaryotic Pan-Genomes. *Bioinform Biol Insights* 14, 117793222093806. <https://doi.org/10.1177/1177932220938064>.
- Crossley K. B., Jefferson K. K., Archer G. L., Fowler V. G. (2009). Staphylococci in human disease, 2nd, Wiley-Blackwell , editor. (Hoboken, New Jersey: John Wiley and Sons;) 10.1002/9781444308464.
- Daurel, C., et Leclercq, R. (2008). L’antibiogramme de Staphylococcus aureus. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2008(407), 81–90. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(08\)74870-6](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(08)74870-6).
- Denis, F., Ploy, M., Martin, CH., Bingen, E., et Quentin, R.(2007). Bactériologie médicale Techniques usuelles. *Masson*, Paris
- Desgranges E.(2020). Etude de l’interactome ARN-ARN chez Staphylococcus aureus : caractérisation, fonction et impact sur les réseaux de régulation. Bactériologie. Université de Strasbourg.

- Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Rev. (2000).Jan;13(1):16-34, table of contents. doi: 10.1128/CMR.13.1.16. PMID: 10627489; PMCID: PMC88931.
- Djoudi, F., Benallaoua, S., Aleo, A., Touati, A., Challal, M., Bonura, C., et al . (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*, 21(2), pp.218–223.
- Domart Y. Principes thérapeutiques des infections à staphylocoques. (2002).Place et limites des molécules classiques. Ann Fr Anesth Réanim.;(21) :392–8.
- Dorn, J. M., Alpern, M., McNulty, C., & Volcheck, G. W. (2018). Sulfonamide Drug Allergy. In Current Allergy and Asthma Reports (Vol. 18, Issue 7). Current Medicine Group LLC. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0791-9>
- Drlica, Karl et Zhao, Xilin. (1997). DNA Gyrase, Topoisomerase IV, and the 4Quinolones. Microbiology and molecular biology reviews : MMBR. 61. 377-92. 10.1128/.61.3.377-392.1997.
- Dubas, M. (2008). virulence de *Staphylococcus aureus* et des *Listeria*, Association des anciens élèves de l'institut.
- Dutronc, H., Bocquentin, F., Galpérine, T., Lafarie-Castet, S., & Dupon, M. (2005). Le linézolide, premier antibiotique de la famille des oxazolidinones. Médecine et Maladies Infectieuses, 35(9), 427–434. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2005.09.006>.
- Dworkin,M., Falkow,S., Rosenberg,E., Schkeufer, KH., Stackebrandt,E. (2006). The Prokaryotes: Bacteria:Firmicutes, Cyanobacteria. 3eme éd. Springer, New-York .Vol 4, Chap.1.2.1. The genera *Staphylococcus* and *Macroccus*, p4-75.
- E. Guinoiseau. (2010). Molécules antibactériennes issues d'huiles essentielles: séparation, identification et mode d'action. Sciences du Vivant [q-bio]. Université de Corse. Français.
- Elouennass M, Sahnoun I, Zrara A, Bajjou T, Elhamzaoui S. (2008). Épidémiologie et profil de sensibilité des isolats d'hémoculture dans un service de réanimation (2002–2005). Médecine et maladies infectieuses. 38: 18–24.
- Esther Marin .(2018). Evaluation de la pertinence des prescriptions de linézolide au CHRU de Nancy. Sciences pharmaceutiques. Université de lorraine.

- Fàbrega, Anna et Madurga, Sergio et Giralt, Ernest et Vila, Jordi. (2009). Mechanism of action of and resistance to quinolones. *Microbial biotechnology*. 2. 40-61. 10.1111/j.1751-7915.2008.00063.
- Fetsch, Alexandra. (2017). *Staphylococcus aureus*. Academic Press.
- Florence, H., Brigitte, C., Alain, H., Lionel, R., Serge, C. (2008). *Guide du préparateur en pharmacie*. Edition Elsevier Masson SAS. Pp :839.
- Foster, T. (1996). *Staphylococcus*. In *Medical Microbiology*, S. Baron, ed. (Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston), p 187-197.
- Gaudy, C., Buxeraud, J. (2005). *Antibiotiques : pharmacologie et thérapeutique*, Elsevier Campus Medecine, p15-20.
- Gaynor M, Mankin AS. Macrolide antibiotics: binding site, mechanism of action, resistance. *Curr Top Med Chem*. 2003;3(9):949-61. doi: 10.2174/1568026033452159.
- Georges, Bavakure , Roche, C. , Archambaud, M., Decun, J., Cougot, P. Conil, J-M., Chaminade, B., Andrieu, P. , Saivin, S. , Bonnet, Eric , Chabanon, G. , Houin, G. (2002). Intérêt de l'association cefpirome-vancomycine sur la cinétique de bactéricidie dans les infections sévères à SAMR en réanimation. *Pathologie Biologie - PATHOL BIOL*. 50. 161-168. 10.1016/S0369-8114(02)00283-3.
- Gnanamani, Arumugam et Periasamy, Hariharan et Paul Satyaseela, Maneesh. (2017). *Staphylococcus aureus: Overview of Bacteriology, Clinical Diseases, Epidemiology, Antibiotic Resistance and Therapeutic Approach*. 10.5772/67338.
- Gómez Casanova, N., Siller Ruiz, M., Muñoz Bellido, J. L. (2017). Mechanisms of resistance to daptomycin in *Staphylococcus aureus*. *Revista española de quimioterapia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia*, 30(6), 391–396.
- Guinoiseau Emilie Cardot Martin , Oana Dumitrescu , Pascal Combemorel .(2019). La résistance aux antibiotiques.
- Hamdad, F., Donda, F., Laurans, G., Canarelli, B., Rousseau, F., Biendo, M., Thomas, D., et Eb, F. (2006). Performances des différentes méthodes de détection de la résistance à l'oxacilline de souches atypiques de *Staphylococcus aureus*. *Pathologie Biologie*, 54(8-9 SPEC.ISS.), 447–452. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2006.07.012>
- Hart, T. et Shears, P. (1997). *Atlas de poche de microbiologie*. Flammarion Médecine-Sciences, France.

- Hennekinne, JA. (2009). Nouvelles approches pour la caractérisation des toxi-infections alimentaires à staphylocoques à coagulase positive, thèse de Doctorat. Université Agro Paris Tech, France. p : 16-17.
- Hervé Boutal.(2017). Développement et validation de tests de détection rapide de la résistance aux antibiotiques.
- Hiramatsu K. (2001). Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* : a new model of antibiotic resistance.
- Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* : a new model of antibiotic resistance. *The Lancet Infectious Diseases* 2001, 1: 147-155
- Hooper D. C. (2001). Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Emerging infectious diseases*, 7(2), 337–341. <https://doi.org/10.3201/eid0702.010239>.
- Hooper D.C. (2000). Mechanisms of action and resistance of older and newer fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*. Pp 24-28. hospitalier universitaire de Caen. Sciences pharmaceutiques. 2022.
- <https://droguet-sebastien.e-monsite.com/>.
- Ivain, Lorraine. (2017). 'Virulence et résistance aux antibiotiques du staphylocoque doré : recherche des ARNm ciblés par deux ARN régulateurs', Université De Rennes 1.
- Jahan, Mueena., Rahman, Marzia., Parvej, Md., Ziqrul, Shah., Haque, Md., Ahmed, Sultan. (2015). Isolation and characterization of *Staphylococcus aureus* from raw cow milk in Bangladesh. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*. 2. 49-55. 10.5455/javar.2015.b47.
- Ji, Y. (2016). *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Protocols*. 2Ed :Science+Business Media.pp.1-19.
- Julie Bronsard. (2019) Identification et caractérisation de nouveaux ARN régulateurs chez *Staphylococcus aureus* : mise en évidence d'un regroupement de 5 transcrits. *Biochimie, Biologie Moléculaire*. Université de Rennes. Français.
- Jungkind DL, Torhan NJ, Corman KE, Bondi JM. (1984) .Comparison of two commercially available test methods with conventional coagulase tests for identification of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*. 1984 Feb;19(2):191-3. doi: 10.1128/jcm.19.2.191-193.1984.

- Juwita, Sartika et Indrawati, Agustin et Damajanti, Retno et Safika, Safika et Mayasari, Ni. (2022). Genetic relationship of *Staphylococcus aureus* isolated from humans, animals, environment, and Dangke products in dairy farms of South Sulawesi Province, Indonesia. *Veterinary World*. 15. 558-564. 10.14202/vetworld.2022.558-564.
- Kaiser, G. E. (2017). TSA Plate Culture of the Chromogenic Bacterium *Staphylococcus aureus*.
- Kesah C, Ben Redjeb S, Odugbemi TO, Boye CS, Dosso M, Ndinya Achola JO, Koulla-Shiro S, Benbachir M, Rahal K, Borg M (2003). Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in eight African hospitals and Malta. *Clin Microbiol Infect*. 9(2):153-156.
- Kim Boi Le Huyen. (2021) Study of a new regulatory RNA involved in the virulence of *Staphylococcus aureus*. *Biochemistry, Molecular Biology*. Université de Rennes. English.
- Kuroda, M., Ohta, T., Uchiyama, I., Baba, T., Yuzawa, H., Kobayashi, I., Cui, L., Oguchi, A., Aoki, K., Nagai, Y., Lian, J., Ito, T., Kanamori, M., Matsumaru, H., Maruyama, A., Murakami, H., Hosoyama, A., Mizutani-Ui, Y., Takahashi, N. K., Sawano, T., ... Hiramatsu, K. (2001). Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet (London, England)*, 357(9264), 1225–1240. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)04403-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)04403-2).
- Lainhart, William et Yarbrough, Melanie et Burnham, Carey-Ann. (2018). The Brief Case: *Staphylococcus intermedius* Group—Look What the Dog Dragged In. *Journal of Clinical Microbiology*. 56. e00839-17. 10.1128/JCM.00839-17.
- Laurence Fermon.(2023). Décryptage du mécanisme d'action de toxines issues de systèmes toxine-antitoxine de type I exprimés par *Staphylococcus aureus*. Autre. Université de Rennes .
- LE LOIR, Y et GAUTIER, M. (2010). *Staphylococcus aureus*, édition TEC & DOC, Eminter, Lavoisier, France.
- Leclercq, R (2002). Mécanismes de résistance aux macrolides et lincosamides : nature des éléments de résistance et leurs implications cliniques.*Clin. Infecter. Dis.*2002,34, 482-492.

- Leclercq, R., ET Courvalin, P. (1991). Bacterial Resistance to Macrolide, Lincosamide, and Streptogramin Antibiotics by Target Modification. *American Society for Microbiology*, 35 (7), pp.1267-1272.
- Lepelletier, D. (2005). Emergence of community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A new challenge. In *Antibiotiques* (Vol. 7, Issue 3, p. 149). Elsevier Masson SAS. [https://doi.org/10.1016/s1294-5501\(05\)80181-5](https://doi.org/10.1016/s1294-5501(05)80181-5).
- Licitra G. (2013). Etymologia: *Staphylococcus*. *Emerg Infect Dis* ;19(9):1553. doi: 10.3201/eid1909.ET1909.
- Lindsay JA, Holden MT .(2004). *Staphylococcus aureus*: superbug, super genome? *Trends Microbiol* ;12(8):378-85. doi: 10.1016/j.tim.2004.06.004.
- Lowy, F. D. (1998). *Staphylococcus aureus* infections. *N. Engl. J. Med.* 339:520-532.
- Lowy, F.D.(2003). Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *Science In Medicine*, 111, pp.1265–1273.
- Madi, N., Haroune. S. (2012). République Algérienne Démocratique et Populaire Etude *Staphylococcus aureus* et Staphy la Méthicilline au niveau de l'hôpital.
- Mariane Pivard .(2022). Les facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus* associés aux pneumonies commu nautaires sévères : focus sur l'hémolysine-gamma. *Microbiologie et Parasitologie*. Université Claude Bernard Lyon I .
- Matsuoka M. (2000) [Study of macrolide, lincosamide, and streptogramin B antibiotics resistance in *Staphylococcus aureus*]. *Yakugaku Zasshi*. 2000 Apr;120(4):374-86. Japanese. doi:10.1248/yakushi1947.120.4_374.
- Matthieu L. Kaltenbach , Richard Vistelle .(1998). Adaptation de la posologie des antibiotiques II. Les glycopeptides. Volume 1998, Issue 304 Pages 4-117 (June 1998).
- Mélanie Roch .(2015). Induction d'une résistance aux glycopeptides par les β -lactamines chez *Staphylococcus aureus*. UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I.
- Mesli A. (2014). Etude multicentrique de la résistance aux antibiotiques chez *Acinetobacter baumannii*. [Thèse]. Université Aboubekr Belkaid-Tlemcen (Algérie). 94p
- 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.

- Meziani. M. (2021). Analyse moléculaire et étude de la résistance aux antibiotiques des souches d'Escherichia Coli productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées au CHU de Constantine. Thèse de Doctorat en Sciences. Université les frères Mentouri Constantine.
- Miklašińska, Maria. (2013). Immune system as a new therapeutic target for antibiotics. *Advances in Bioscience and Biotechnology*. 2013. 91-101. 10.4236/abb.2013.44A013.
- Miklasińska-Majdanik, M. (2021). Mechanisms of resistance to macrolide antibiotics among staphylococcus aureus. In *Antibiotics* (Vol. 10, Issue 11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10111406>.
- Mohamed Fedy Morgene. (2018) Modélisation in vitro de la colonisation à staphylococcus aureus ; interactions avec l'infection à rhinovirus. Médecine humaine et pathologie. Université de Lyon.Français. ffNNT : 2018LYSES054ff.
- Monaco, M., Pimentel de Araujo, F., Cruciani, M., Coccia, E. M., et Pantosti, A. (2017). Worldwide epidemiology and antibiotic resistance of Staphylococcus aureus. In *Current Topics in Microbiology and Immunology* (Vol. 409, pp. 21–56). Springer Verlag. https://doi.org/10.1007/82_2016_3.
- Muraih, J. K., Pearson, A., Silverman, J., & Palmer, M. (2011). Oligomerization of daptomycin on membranes. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*, 1808(4), 1154–1160. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2011.01.001>.
- Muylaert, A., et Mainil, J. (2013). Résistance bactériennes aux antibiotiques, les mécanismes et leur" contagiosité". In *Annales de Medecine vétérinaire* (Vol. 156). ULg- Université de Liège, Liège, Belgium.
- Muylaert, A., Mainil, G. (2012). Résistances bactériennes aux antibiotiques : le mécanisme, faculté de médecine et vétérinaire, 156, p110.
- Nagasarapu, Mallikharjuna. (2015). Development and Validation of a Stability-Indicating RP-HPLC Method for the Assay of Pristinamycin in Bulk and Tablet Dosage Form. *Scientia Pharmaceutica*. 84. 10.3797/scipharm.1506-01.
- Naimi,A.M., André,C., Bes,M., Tristan,A ., Gustave,CA. , Vandenesch,F et al.(2021).Antibiotic resistance profile and molecular characterization of *Staphylococcus aureus* strains isolated in hospitals in Kabul, Afghanistan. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, (40), pp.1029–1038 .

- Nauciel C .(2000). Bactériologie médicale. Edition Masson. Paris. P : 288.
niveau de différents hôpitaux de l'ouest algérien. [Thèse]. Université Abou Baker Belkaied-
- Oliveira, Diana & Borges, Anabela & Simões, Manuel. (2018). Staphylococcus aureus Toxins and Their Molecular Activity in Infectious Diseases. *Toxins*. 10. 252. 10.3390/toxins10060252.
- O'Riordan K, Lee JC. Staphylococcus aureus capsular polysaccharides. *Clin Microbiol Rev*. (2004) Jan;17(1):218-34. doi: 10.1128/CMR.17.1.218-234.2004.
- Ouchenane, Z., Smati, F., Rolain, J.-M., et Raoult, D. (2010). Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Algeria. *Pathologie Biologie*.
- Park, S.-C., Lee, K., Kim, Y.O., Won, S., Chun, J., (2019). Large-Scale Genomics Reveals the Genetic Characteristics of Seven Species and Importance of Phylogenetic Distance for Estimating Pan-Genome Size. *Front. Microbiol.* 10, 834. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00834>.
- Pascale ,Perez. (2013).Typage de staphylococcus aureus par MLVA : étude de faisabilité de la détection par HRM. *Sciences du Vivant [q-bio]*..
- Patti, J. M. & Höök, M.. (1994). Microbial adhesins recognizing extracellular matrix macromolecules. *Curr Opin Cell Biol* 6, 752–758.
- Paul Tulkens, Françoise Van Bambeke .(2009). Pharmacologie et Pharmacothérapie Anti-infectieuse : Antibiotiques. Antifongiques. P : 119.
- Perronne Christain. (1999). Maladies infectieuses, volume 1. pp65
- Pesavento, G., Ducci, B., Comodo, N., & Nostro, A. lo. (2007). Antimicrobial resistance profile of Staphylococcus aureus isolated from raw meat: A research for methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA). *Food Control*, 18(3), 196–200. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2005.09.013>
- Pham, Thu & Ziora, Zyta & Blaskovich, Mark. (2019). Quinolone Antibiotics. *MedChemComm*. 10. 10.1039/C9MD00120D.
- Ploy, M., Poyart, C., Cattoir, V., Denis, F., Martin, C. (2016). Bactériologie médicale: Techniques usuelles. France: Elsevier Masson SAS Éditeur.
- Poisson J. (1992). Glycoaminosides. In *Traite de chimie thérapeutique volume 2 : Médicaments antibiotiques*. Edition Tec et Doc. Lavoisier.pp.1267-1272.

- Quincampoix, J. C., et Mainardi, J. L. (2001). Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif.
- Ragab, Tarek et Rady, Amgad & Mahmoud, Muhammad. (2021). The antimicrobial effect of Bacillus secondary metabolites on the human pathogen.. 10.13140/RG.2.2.32627.04642.
- Ramdani-Bougoussa N, Bes M, Meugnier H, Forey F, Reverdy ME, Lina G, et al (2006). Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains resistant to multiple antibiotics and carrying the Panton-Valentine leukocidin genes in an Algiers hospital. *Antimicrob Agents Chemother.*50:1083-1085.
- Rebiahi S A. (2011).Caracterisation de souches de Staphylococcus aureus et etude de leurs antibirésistance au niveau du centre hospitalo universitaire de Tlemcen. Thèse de doctorat : Université de Tlemcen, Option Microbiologie.
- Rebiahi, S. A., Rahmoun, M., Seddiki, S. M. L., Kadi, K., Belhadji, F., Chabni, N., & Kunkel, D. (2014). Infections nosocomiales causées par Staphylococcus aureus producteur de biofilm dans l'unité de néonatalogie de l'établissement hospitalier spécialisé mère-enfant de Tlemcen, Algérie. *Journal de Pédiatrie et de Puericulture*, 27(5), 228–235.
- Riffaud C. (2019). Etude fonctionnelle et régulations croisées de systèmes toxine-antitoxine de type I exprimés par Staphylococcus aureus. Université de Rennes 1.
- ROBERT David. (2013). ' Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM) généralités, antibiotiques actifs, résistances acquises, et implication en pathologie communautaire illustrée par l'exemple des infections acquises au cours de la pratique sportive ', Université angers.
- Roberts, MC, Sutcliffe, J., Courvalin, P., Jensen, LB, Rood, J.,Seppälä, H.,(1999) . Nomenclature des déterminants de la résistance aux macrolides et macrolidelincoamide-streptogramine B. *Antimicrobien. Agents. Chemother.* 43, 2823-2830.
- Rosenbach, F.J. (1884). Mikro-Organismen bei den. Wund-Infektions-Krankheiten des Menschen. JF Bergmann's Verlag, Wiesbaden, Germany, pp. 1–122.
- Rozemeijer W, Fink P, Rojas E, Jones CH, Pavliakova D, Giardina P, Murphy E, Liberator P, Jiang Q, Girgenti D, Peters RP, Savelkoul PH, Jansen KU, Anderson AS, Kluytmans J.(2015). Evaluation of approaches to monitor Staphylococcus aureus virulence

factor expression during human disease. PLoS One ;10(2): e0116945. doi: 10.1371/journal.pone.0116945.

➤ Saidani M, Boutiba I, Ghazzi R, Kammoun A, Ben Redjeb (2006). Profil bactériologique des bactériémies à germs multirésistants à l'hôpital Charles-Nicolle de Tunis. *Med Mal Inf.* 36 :163-166.

➤ Salem, M. L. O., Ghaber, S. M., Ould Baba, S. E. W., & Maouloud, M. M. O. (2016). Sensibilité aux antibiotiques des souches de *Staphylococcus aureus* communautaires dans la région de Nouakchott (Mauritanie). *Pan African Medical Journal*, 24. <https://doi.org/10.11604/pamj.2016.24.276.9865>

➤ Salyers, A. A., Speer, / B S, & Shoemaker, N. B. (1990). MicroReview New perspectives in tetracycline resistance.

➤ Scheftel J.M, Weber M et le Groupe Français « USI ». (1994). Résistance à 16 antibiotiques de 3876 bacilles à Gram négatif aérobies isolés dans 39 centres de soins intensifs en France (1991). *Méd Mal Infect.* 24: 255-62.

➤ Scott, N., Seeraj, C., Satram, B., Sandy, N. M., Seuradge, K., Seerattan, B., Seeram, I., Stewart-Johnson, A., & Adesiyun, A. (2022). Occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pets and their owners in rural and urban communities in Trinidad. *Journal of infection in developing countries*, 16(9), 1458–1465. <https://doi.org/10.3855/jidc.13597>

➤ Sefraoui I. (2015). Etude de la résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* au

➤ Seydi, Moussa ., Sow, A ., Soumaré, Masserigne ., Diallo, Haby ., Hatim, Basil ., Tine, Roger ., Sow, Seydou. (2004). Place des bactériémies à *Staphylococcus aureus* au CHU de Fann à Dakar. *Medecine Et Maladies Infectieuses - MED MAL INFEC.* 34. 210-215. 10.1016/j.medmal.2004.03.003.

➤ Shama. S.A, Abd el azim. S, El Sharkawy, Mahmoud. A.H, Hassan. H.M, Nassar.S.H (2016). Validation of modified HPLC method for determination of oxytetracycline, tetracycline and doxycycline in chicken meat and liver. *New York Science Journal*. Vol 9(5).

➤ Simon Raynaud. Etude fonctionnelle et cibles d'un ARN régulateur exprimé par le pathogène humain *Staphylococcus aureus* et impliqué dans l'internalisation des bactéries

par les cellules humaines(2020) .Biochimie, Biologie Moléculaire. Université de Rennes. Français. ffNNT : 2020REN1B011ff.ffe1-03082005f.

➤ Sköld. O. (2001). Resistance to trimethoprim and sulfonamides. Division of Microbiology, Department of Pharmaceutical Biosciences, Biomedical Center, Uppsala University. Vol 32. Pp 261–273.

Staphylococcus aureus isolées du milieu hospitalier. Thèse Master en Microbiologie : Larbi

➤ Strasheim W, Kock MM, Dreyer AW and Ehlers MM .(2013). Molecular markers of resistance in coagulase-negative staphylococci implicated in catheter-related bloodstream infections. Vol: 3: 1822-1832.

➤ Suh, B et Lorber, B. (1995) Quinolones.Med Clin NordSuis79 :869-894.

sur la flore cutané. Thèse Master en Microbiologie de l'environnement, Université 8 Mai 1945, Guelma.

➤ Sylvain Meyer. (2021) Analyse prospective par séquençage haut-débit de souches de *Staphylococcus aureus* d'origine respiratoire isolées au service de Réanimation Polyvalente du CHU de Limoges. Sciences du Vivant [q-bio].

➤ Tabaja, H., Hindy, J. R.,Kanj, S. S. (2021). Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* in Arab Countries of the Middle East and North African (MENA) Region. Mediterranean journal of hematology and infectious diseases, 13(1), e2021050.

➤ Tally P.F.(1999) Les staphylocoques, abcès et autres maladies. In : Microbiologie et pathologie infectieuse, 2ème édition. De Boeck; pp 192-193. [29] Makris G, Wright D.J, Ingham E, et Holland T.K. The hyaluronate lyase of *Staphylococcus aureus*- a virulence factor? Microbiology; 2005; 150:2013.

➤ Tankovic J., Aubry-Damon H. et Leclercq R .(1997). Résistance aux antibiotiques autres que les bétalactamines chez *Staphylococcus aureus*. MédMalInfect., 27: 207-16.

➤ Tattevin, P. (2011). Les infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) d'acquisition communautaire. In Medecine et Maladies Infectieuses (Vol. 41, Issue 4, pp. 167–175). <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2010.11.017>

➤ Tchougoune Mamadou Louma. (2007). Prévalence des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline au CHU du Point G. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Bamako.

- Thakker M, Park JS, Carey V, Lee JC. (1998). Staphylococcus aureus serotype 5 capsular polysaccharide is antiphagocytic and enhances bacterial virulence in a murine bacteremia model. *Infect. Immun.* 66(11):5183–89.
- The Lancet Infectious Diseases, 1: 147-155.
Tlemcen (Algérie). 78p.
- Tong, S. Y., Davis, J. S., Eichenberger, E., Holland, T. L., & Fowler, V. G., Jr (2015). Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical microbiology reviews*, 28(3), 603–661.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00134-14>.
- Touaitia, Rahima. (2016). 'Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline: Emergence et mécanismes de résistance', Université Badji Mokhtar –ANNABA.
- Trouillet, Sophie (2011). 'Physiopathologie des infections ostéo-articulaires à Staphylococcus aureus et Staphylococcus epidermidis', École Pratique Des Hautes Études.
- Tulkens P. Spinewine A.(2002).Pharmacologie spéciale-les aminoglycosides. pharmacologie et pharmacothérapie des anti-infectieux. Université catholique de Louvain.
- Valentin Wehrlé. (2017). Triméthoprimé et infections urinaires : activités bactériostatique et bactéricide du triméthoprimé comparées au cotrimoxazole vis-à-vis d'une collection de souches d'Escherichia coli. UNIVERSITÉ DE ROUEN UFR DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE. Sciences pharmaceutiques.
- Van Bambeke F, Tulkens P .(2008). Syllabus national belge de pharmacologie. 1, Bruxelles: UCL ; 2007-2008. p. 1-18. In Adebo Naïlath Akankè Imelda, 2020. Analyse de la prescription des antibiotiques dans le service de Médecine Interne du Centre Hospitalier et Universitaire du Point G. Thèse Doctorat. P : 14, 18,28. Université Des Sciences, Des Techniques Et Des Technologies De Bamako.
- **Vedel G. (1998).** Lecture interprétative de l'antibiogramme (interprétation phénotypique). In : outils d'investigation microbiologique en réanimation. Arnette. P : 181-186.
- Virginie Dyon-Tafari. (2019). Infections chroniques à staphylocoques : mécanismes de persistance intracellulaire et nouvelles approches thérapeutiques. *Sciences du Vivant [q-bio]*. fahal-01968927f.

- Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, Nouwen JL. (2005). The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* ;5(12):751-62. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70295-4.
- Wolff M, Joly-Guillou ML, Pajot O. (2009). Les carbapénèmases. Comparative review of carbapenemes. *Reanimation* 18: S199-S208.
- Wu, Winton et Pang, Chi Nam Ignatius et Mediati, Daniel et Tree, Jai. (2024). The functional small RNA interactome reveals targets for the vancomycin-responsive sRNA RsaOI in vancomycin-tolerant *Staphylococcus aureus*. *mSystems*. 9. e0097123. 10.1128/msystems.00971-23.
- Yala D., Merad AS., Mohamedi D., Ouar Korich MN .(2001). CLASSIFICATION ET MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES. *Médecine du Maghreb*, n°91.
- Zenati K., Touati A., Bakour S., Sahli F., Rolain J.M. (2015). Characterization of NDM-1 and OXA-23 producing *Acinetobacter baumannii* isolates from inanimate surfaces in hospital environment in Algeria. *J. Hosp. Infect.*, 92:19-26.
- Zerouki, A., Abada, S., Tali-Maamar, H., Rahal, K., et Naim, M. (2015). Caractérisation des infections du site opératoire à *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline en chirurgie orthopédique et traumatologique dans un hôpital algérien. *Chirurgie Orthopédique et Traumatologique*, 101(2), pp.176–180.
- Zhang, H., Zheng, Y., Gao, H., Xu, P., Wang, M., Li, A., Miao, M., Xie, X., Deng, Y., Zhou, H., Du, H. (2016). Identification and characterization of *Staphylococcus aureus* strains with an incomplete hemolytic phenotype *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 6(146): 1-7. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00146>.

Annexes

➤ **Annexe 1.**

➤ **Tableau de lecture d'une galerie API Staph.**

TESTS	COMPOSANTS ACTIFS	QTE (mg/cup.)	REACTIONS / ENZYMES	RESULTAT	
				NEGATIF	POSITIF
0	Aucun		Témoin négatif	Rouge	—
GLU	D-glucose	1,56	(Témoin positif) (D-GLUcose)	Rouge *	Jaune
FRU	D-fructose	1,4	Acidification (D-FRUctose)		
MNE	D-mannose	1,4	Acidification (D-ManNosE)		
MAL	D-maltose	1,4	Acidification (MALtose)		
LAC	D- Lactose (origine bovine)	1,4	Acidification (LACtose)		
TRE	D-tréhalose	1,32	Acidification (D-TREhalose)		
MAN	D-mannitol	1,36	Acidification (D-MANnitol)		
XLT	Xylitol	1,4	Acidification (XyLiTol)		
MEL	D-mélibiose	1,32	Acidification (D-MELibiose)		
NIT	Nitrate de potassium	0,08	Réduction des NITrates en nitrites		
				Incolore-rose pâle	Rouge
PAL	β-naphtyl phosphate	0,0244	Phosphatase ALcaline	<u>ZYM A + ZYM B / 10 min</u>	
				Incolore, beige-rosé, violet très pâle	Violet
VP	Sodium pyruvate	1,904	Production d'acétyl méthyl-carbinol (Voges Proskauer)	<u>VP 1 + VP 2 / 10 min</u>	
				Incolore-rose pâle	Violet-rose
RAF	D-raffinose	1,56	Acidification (RAFfinose)	Rouge	Jaune
XYL SAC	D-xylose D-saccharose	1,4	Acidification (XYLose) acidification		
		1,32	(SACcharose)		
MDG	Méthyl-αD- glucopyranoside	1,28	Acidification (Méthyl-αDGlucopyranoside)		
NAG	N-acétyl-glucosamine	1,28	Acidification (N-Acétyl-Glucosamine)		
<u>ADH</u>	L-arginine	1,904	Arginine DiHydrolase	Jaune	Orange-rouge
<u>URE</u>	Urée	0,76	UREase	Jaune	Rouge-violet

Annexe 2. Concentrations et diamètres critiques des antibiotiques utilisés (CA-SFM, 2023).

Antibiotiques		Sigle	Charge du disque (µg)	Concentrations critiques (µg/l)		Diamètres critiques (mm)	
				S ≤	R >	S ≥	R <
β-lactamines	Pénicilline G	P	1	0.125	0.125	26	26
	Oxacilline	OX	1	2	2	NA	NA
	Céfoxitine	FOX	30	NoteA	NoteA	NoteA	NoteA
Glycopeptides	Vancomycine			2	2	NoteA	NoteA
	Teicoplanine			2	2	NoteA	NoteA
Quinolones	Norfloxacin	GN	10	NA	NA	17	NoteA
	Levofloxacin	LEV	5	0.001	1	50	22
Macrolides	Erythromycine	ERY	15	1	2	21	18
Aminosides	Kanamycine	KAN	30	8	8	18	18
	Gentamycine	CN	10	2	2	18	18
	Tobramycine	TOB	10	2	2	18	18
Tétracycline	Tétracycline	TET	30	1	1	22	22
Sulfaméthoxazole et Triméthoprime	Sulfaméthoxazole et Triméthoprime	SXT	25	2	4	17	14
Oxazolidinone	Linézolide	LNZ	10				
Rifampicine	Rifampicine	RA	5	0.06	0.06	26	26
Lipopeptide	Daptomycine	DA	1	1		NoteA	NoteA

➤ **Annexe 3. Répartition phénotypes de résistance aux β -lactamines selon les services**

Services Souches	UMC	Réanimation	Chirurgie
Nombre des souches SARM (32 souches : 64%)	14 (67%)	12 (60%)	6 (67%)
Nombre des souches Paxe (18 souches : 36%)	7 (33%)	8 (40%)	3 (33%)
Total (50 souches : 100%)	21 (100%)	20 (100%)	9 (100%)

ملخص

يعد انتشار المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للمضادات الحيوية في المستشفيات مشكلة صحية عامة كبيرة. بين فبراير وأبريل 2024، تم عزل 50 سلالة من المكورات العنقودية الذهبية في مستشفى تلمسان الجامعي كانت معدلات مقاومة المضادات الحيوية للسلاسل التي خضعت للدراسة، والتي تم تحديدها بطريقة الانتشار القرصي الأجارى وفقاً لمعايير (CA-SFM, 2023)، على النحو التالي البنسلين ج (100%) ليفوفلوكساسين (100%)، أوكساسيلين (88%)، كاناميسين (72%)، تتراسيكلين (70%)، سيفوكسيتين (64%)، توبراميسين (60%)، إريثروميسين (60%)، نورفلوكساسين (60%)، جنتاميسين (58%) وريفامبين (52%). ولوحظت أقل معدلات المقاومة مع سلفاميثوكسازول/تريميثوبريم (36%) ولينزولويد (22%). بالإضافة إلى ذلك، كشف تحديد الحد الأدنى للتركيز المثبط للفانكوميسين والتيكوبلانين عن 4 سلالات مقاومة للتيكوبلانين، بما في ذلك ثلاث سلالات معزولة من قسم الاستجالات الطبية و الجراحية وواحدة من جناح جراحي. مقاومة العينات المدروسة للبيتا لكتام مرتبطة بتغيير موقع تفاعل المضاد الحيوي (المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للمتسلين: 64%) وبتنتاج أنزيمات البنسليناز (36%).

الكلمات المفتاحية: المكورات العنقودية الذهبية، المقاومة، المضادات الحيوية، المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للمتسلين، تلمسان

Résumé

La dissémination des *Staphylococcus aureus* résistantes aux antibiotiques en milieu hospitalier constitue un problème majeur de santé publique. Entre février et avril 2024, 50 souches de *S. aureus* sont isolées au CHU de Tlemcen. Les taux de résistance aux antibiotiques des souches étudiées, déterminés par la méthode de diffusion des disques en milieu gélosé selon les normes du CA-SFM 2023, étaient les suivants : la pénicilline G (100%), levofloxacine (100%) l'oxacilline (88%), la kanamycine (72%), la tétracycline (70%), la céfoxitine (64%), la tobramycine (60%), l'érythromycine (60%), la norfloxacine (60%), la gentamycine (58 %) et la rifampicine (52%). Les taux de résistance les plus faibles ont été notés avec le sulfaméthoxazole/triméthoprime (36%) et le linézolide (22%). De plus, La détermination de la concentration minimale inhibitrice de la vancomycine et teicoplanine révèlent 4 souches résistantes à la teicoplanine dont trois isolées des UMC et une de service de chirurgie. La résistance aux β -lactamines des *Staphylococcus aureus* étudiées est associées à la modification de la cible (SARM :64%) et à la production de pénicillinases (36%).

Mots clés : *Staphylococcus aureus*, résistance, antibiotiques, SARM, Tlemcen

Abstract

The spread of antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals constitutes a major public health problem. Between February and April 2024, 50 strains of *S. aureus* are isolated at the Tlemcen University Hospital. The antibiotic resistance rates of the strains studied, determined by the disk diffusion method in agar medium according to the CA-SFM 2023 standards, were as follows: penicillin G (100%), levofloxacin (100%) oxacillin (88%), kanamycin (72%), tetracycline (70%), cefoxitin (64%), tobramycin (60%), erythromycin (60%), norfloxacin (60%), gentamycin (58%) and rifampin (52%). The lowest resistance rates were noted with sulfamethoxazole/trimethoprim (36%) and linezolid (22%). In addition, the determination of the minimum inhibitory concentration of vancomycin and teicoplanin revealed 4 strains resistant to teicoplanin, three of which were isolated from UMCs and one from the surgical department. Resistance to β -lactams in the *Staphylococcus aureus* studied is associated with modification of the target (MRSA: 64%) and the production of penicillinases (36%).

Keywords : *Staphylococcus aureus*, resistance, antibiotics, MRSA, Tlemcen