

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET  
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE MOULOD MAMMARI DE TIZI-OUZOU  
FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET DES SCIENCES AGRONOMIQUES  
DEPARTEMENT DE BIOCHEMIE ET MICROBIOLOGIE



## Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Microbiologie Appliquée

### Thème

**Prévalence et antibiorésistance des souches de *staphylococcus aureus* isolées de la cavité nasale chez les veaux et les vaches laitiers**

Réalisé par :

GAOUI KENZA

SELMANI CELIA

DRAHI LAMIA

Soutenu publiquement le : 06/ 07/ 2023

Devant le jury :

**Présidente** : M<sup>elle</sup> MEGUENNI. N , Maitre de conférences A à l'UMMTO

**Promoteur** : Mr TITOUCHE. Y , Maitre de conférences A à l'UMMTO

**Examinatrice** : M<sup>elle</sup> ASMANI. A , Maitre de conférences A à l'UMMTO

Année 2022/2023



# Remerciements



Nous remercions, Dieu tout puissant de nous avoir donné la santé, la patience et la volonté pour accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer nos remerciements les plus sincères à :

## **Notre encadrant Mr TITOUCHE. Y**

C'est avec un grand honneur que nous exprimons notre sincère gratitude et remerciements à notre promoteur, pour son excellent encadrement, sa patience et disponibilité permanente durant toute la période de préparation de notre mémoire. On le remercie aussi pour ces orientations, encouragements et ces précieux conseils qui nous ont permis de progresser dans l'élaboration de notre mémoire de fin d'étude.

## **Aux membres du jury**

Nous remercions **M<sup>elle</sup> MEGUENNI. N**, Maitre de conférences A à l'UMMTO, pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider le jury de notre mémoire.

Nous adressons également nos remerciements à **M<sup>elle</sup> ASMANI. K**, Maitre de conférences A à l'UMMTO, pour avoir accepté d'examiner notre travail.

Enfin, nous tenons à remercier infiniment tous ceux qui ont contribué de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.





## ***Dédicace***

***Je dédie ce modeste travail :***

*On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.*

*Au être les plus chère au monde, mes parents qui m'ont soutenu tout au long de mes études et qui ont toujours cru au moi. Que Dieu puisse m'aider pour rendre un peu soit de ceux qu'ils ont fait pour moi. Puisse Dieu vous garder longtemps auprès de nous et vous bénir infiniment.*

*A mes très chère sœurs : Ouiza et Imane. Que Dieu vous accorde réussite, bonheur, santé et prospérité.*

*A mes chers frères : Mohamed, Ahcene, Youcef et Arezki. Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.*

*A ma grand-mère et mon grand père que Dieu leurs donne une longe et joyeuse vie.*

*A mes chers binômes Célia et Lamia. Un grand merci pour leurs soutien tous au long de ce mémoire.*

*A mes chères et meilleurs amies.*

*A tous mes camarades de promotion.*

**G. Kenza**





## ***Dédicace***

***Je dédie ce modeste travail :***

*Aux personnes les plus chers dans mon cœur, mes Parents  
Pour leurs amour, leurs soutien constant, leurs encouragements, leurs  
Sacrifices, leurs aides tout au long de mon parcours, sans eux ce travail n'aurait pas été possible.*

*Que Dieu les garde pour moi*

*A mon cher frère,*

*Je te souhaite un avenir plein d'essor et de réussite*

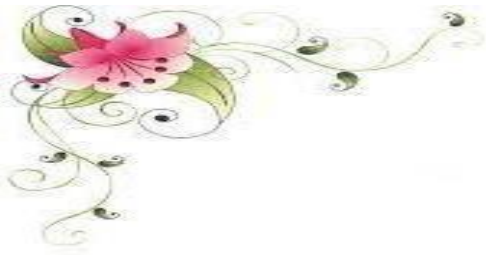
*A mes chers binômes*

*Aux personnes les plus chers à mon cœur, mes copines Lydia et Thiziri, Je vous aime et je vous  
souhaite un avenir plein d'essor et de réussite*

*A toutes les personnes ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

**D. Lamia**





## **Dédicace**

*Au nom d'Allah, le plus puissant et le plus grand, un grand merci lui revient de m'avoir aidé tout au long de mes années d'études.*

*Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour :*

*A Mes très chers parents, que dieu les garde pour moi*

*Mon très cher père, tu as toujours été le meilleur, tu n'as pas cessé de me soutenir et de m'épauler durant toutes mes années d'études notamment lors de la réalisation des prélèvements de mon mémoire, merci papa.*

*Ma très chère mère la plus merveilleuse des mamans, qui m'as toujours soutenus et m'as bénie par ses prières, merci d'être plus qu'une mère pour moi, merci maman.*

*A mon cher frère et ma chère sœur*

*Je vous souhaite un avenir plein d'essor et de réussite*

*A ma chère grand-mère Sadia*

*A mon cher grand père Mohammed*

*A mon cher oncle Ali et sa femme Nabila*

*A mes chères oncles Saïd et Rachid*

*A mes chères copines Kenza et Lamia avant d'être trinôme.*

*A toutes les personnes ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

**S. Celia**



## Listes des figures

Numéros	Titre	page
<b>Figure 01</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> après coloration de Gram au grossissement 10x 100	<b>9</b>
<b>Figure 02</b>	Croissance de <i>Staphylococcus aureus</i> sur gélose au sang	<b>10</b>
<b>Figure 03</b>	Facteurs de virulence de <i>S. aureus</i>	<b>13</b>
<b>Figure 04</b>	Photos en microscopie électronique à transmission d'une souche de <i>S. aureus</i> capsulé (à gauche) et d'un mutant non capsulé (à droite)	<b>14</b>
<b>Figure 05</b>	Mécanisme d'action de la protéine A de <i>S. aureus</i>	<b>15</b>
<b>Figure 06</b>	Mécanisme d'assemblage des deux protéines lukF-PV pour former un pore octaédrique	<b>21</b>
<b>Figure 07</b>	Mécanisme d'action des superantigènes des staphylocoques (à gauche fonctionnement normal, à droite fonctionnement avec superantigène)	<b>22</b>
<b>Figure 08</b>	Mécanisme d'action des exfoliatines en clivent spécifiquement la desmogléine-1 au niveau du glutamate Dsg : desmogléine-1 ; Dsg-3 : desmogléine-3	<b>26</b>
<b>Figure 09</b>	Historique d'apparition des résistances aux antibiotiques chez <i>S.aureus</i>	<b>31</b>
<b>Figure 10</b>	Mécanisme d'action des antibiotiques actifs sur <i>S.aureus</i>	<b>34</b>
<b>Figure 11</b>	Représentation schématique des cinq familles de pompes d'efflue	<b>39</b>
<b>Figure 12</b>	Résistances des bêta –lactamines chez les staphylocoques	<b>41</b>
<b>Figure 13</b>	Mécanismes de résistance bactérienne aux MLS	<b>46</b>
<b>Figure 14</b>	Ecouvillonnage nasal chez le bovin (photo personnelle)	<b>51</b>
<b>Figure 15</b>	Schéma récapitulatif de la méthodologie suivie pour la recherche et l'identification de <i>S.aureus</i>	<b>56</b>

<b>Figure 16</b>	Aspect des colonies caractéristiques de <i>S.aureus</i> sur milieu Baird Parker (Photo personnelle prise au laboratoire)	<b>57</b>
<b>Figure 17</b>	Colonies pures du <i>S.aureus</i> sur milieu BHA (photo personnelle prise au laboratoire)	<b>57</b>
<b>Figure 18</b>	Test de la catalase (photo personnelle prise au laboratoire)	<b>57</b>
<b>Figure 19</b>	Test de l'ADN ase (photo personnelle prise au laboratoire)	<b>57</b>
<b>Figure 20</b>	Test de coagulase (photo personnelle prise au laboratoire)	<b>58</b>
<b>Figure 21</b>	Profil de la résistance de la souche 663 (photos prise au laboratoire)	<b>60</b>
<b>Figure 22</b>	Profil de multirésistance de la souche 630 (photos prise au laboratoire)	<b>61</b>

## Liste des tableaux

<b>Numéros</b>	<b>titre</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau I</b>	Classification phénotypique des espèces et sous espèces du genre <i>Staphylococcus</i>	<b>6</b>
<b>Tableau II</b>	Caractères biochimiques de certaines espèces de staphylocoques	<b>11</b>
<b>Tableau III</b>	Caractéristiques des entérotoxines staphylococciques	<b>24</b>
<b>Tableau IV</b>	Mode d'inactivation enzymatique des médicaments antibactériens	<b>37</b>
<b>Tableau V</b>	Nature et le nombre d'échantillons	<b>50</b>
<b>Tableau VI</b>	Liste des molécules d'antibiotiques testées	<b>55</b>
<b>Tableau VII</b>	Prévalence de <i>S. aureus</i>	<b>58</b>
<b>Tableau VIII</b>	Taux de résistance des souches de <i>S. aureus</i> isolées aux antibiotiques (n=53)	<b>59</b>
<b>Tableau IX</b>	Profil d'antibiorésistance des souches de <i>S. aureus</i> isolées	<b>60</b>
<b>Tableau X</b>	Phénotypes de multi-résistances	<b>61</b>

# Liste des abréviations

- **AAC** : aminoglycoside acétyltransférase
- **ABC** : Adenosine triphosphate-Binding Cassette
- **ADNase** : désoxyribonucléase
- **Agr** : accessory gene regulator
- **AH** : Acide Hyaluronique
- **ANT** : Aminoglycoside nucléotidyltransférase
- **APH** : Aminoglycoside phosphotransférase
- **ARNp** : ARN polymérase
- **ARNr** : ARN ribosomique
- **ATB** : Antibiotique
- **BHA** : Brain heart agar
- **BHIB** : Brain Heart Infusion Broth
- **blaZ** : beta-lactamase Z
- **BP** : Baird Parker
- **CA-MRSA** : Community acquired Methicillin-resistant *S. aureus*
- **Cif** : clumping factor
- **CLSI** : Clinical and Laboratory Standards Institute
- **CMB** : concentration minimale bactéricide
- **CMH** : complexe majeur d'histocompatibilité
- **CMI** : concentration minimale inhibitrice
- **Cna** : Collagen binding protein
- **Coa** : coagulase
- **D-Ala-D-Ala** : D-alanyl-D-alanine
- **DHPPP** : dihydro-6- hydroxyméthyl ptérinepyrophosphate
- **DHPS** : dihydroptéroate synthase
- **Dsg** : desmogléine

- **Eap** : Extracellular adherence protein
- **EARSS** : European Antimicrobial Resistance Surveillance System
- **Ef** : Extracellular fibrinogen binding protein
- **EF-G** : élongation facteur G
- **Emp** : Extracellular matrix binding protein
- **ERM** : erythromycin resistance methylase
- **ESs** : entérotoxines staphylococciques
- **ET** : Exfoliative toxin
- **FAME** : Fatty Acid Modifying Enzyme
- **FnBP** : Fibronectin Binding protein
- **FOX** : Céfoxitine
- **Hla** : Human leucocyte antigens
- **IgG** : Immunoglobulines G
- **LA-MRSA** : Livestock-associated MRSA
- **LukF-PV** : Fast eluted Panton Valentine
- **LukS-PV** : Slow eluted Panton Valentine
- **MATE**: Multidrug and Toxic compound Extrusion
- **MDR** : Multidrug resistance
- **MFS** : Major Facilitator Super family
- **MLS** : macrolides, lincosamides, streptogramines
- **MSCRAMMs** : Microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules
- **MsrA**: Methionine sulfoxide reductase A
- **NAG** : N- acétylglucosamine
- **NAM** : N- acéthylmuramique
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **ORL** : oto-rhino-laryngologiste
- **PABA** : Para Aminobenzoic Acid
- **PACE** : Proteobacterial Antimicrobial Compounds Efflux

- **PLP** : Protéine liant la pénicilline
- **PLP2a** : Proteine Liant la Pénicilline 2 additionnelle
- **PM** : poids moléculaires
- **PVL** : Leucocidine de Panton-Valentine
- **RND**: Resistance Nodulation cell Division
- **RpoB** : RNA polymerase  $\beta$  subunit
- **R** : résistante
- **Sak** : Staphylokinase
- **SARM** : *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline
- **SASM** : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline
- **SCCmec** : Staphylococcal cassette chromosome mec
- **SEI** : Staphylococcal Enterotoxin-like
- **SERAM** : Secretable expended Repertoire Adhésive Molecules
- **SEs** : Staphylococcal Enterotoxins
- **SMR** : Small Multidrug Resistance
- **Spa** : Staphylococcal protein A
- **SrB** : Methionine sulfoxide reductase B
- **SSSS** : Staphylococcal Scalded Skin Syndrome
- **SXT/COT** : Triméthoprim / Sulfamethoxazole
- **TCR** : T cell receptor
- **TIAC**: toxi-infection alimentaire collective
- **TSA** : Tryptone-Soja Agar
- **TSST** : Toxic shock syndrome toxin
- **TSST-1** : Toxic shock syndrome toxin-1
- **Tst** : Thiosulfate Sulfurtransferase
- **Vgb** : Vitreoscilla globin

# Glossaire

- **Abcès** : est une infection bactérienne ou mycosique de la peau avec une accumulation localisée de pus dans des espaces tissulaires limités.
- **Activité enzymatique** : correspond au calcul de l'effet catalytique d'une enzyme, reposant sur la quantité de substrat transformée par unité de temps. Un photomètre ou spectrophotomètre est à la base nécessaire pour ce type d'analyse.
- **Activité superantigénique** : les superantigènes sont utilisés pour forcer l'activation des lymphocytes T in vitro par les cellules présentatrices d'antigènes.
- **Agent opportuniste** : bactérie normalement présente dans l'organisme sans l'affecter, mais qui peut provoquer une maladie à la suite d'une diminution des défenses de l'organisme.
- **Agent pathogène** : est un agent infectieux qui peut provoquer une maladie chez son hôte. Ce terme est généralement utilisé pour désigner les microorganismes associés aux maladies, tels que les virus, bactéries et champignons.
- **Anthrax** : est une maladie infectieuse grave causée par des bactéries à Gram positif en forme de bâtonnets connues sous le nom de bacille du charbon ("*Bacillus anthracis*"). L'anthrax peut se trouver naturellement dans le sol et touche généralement les animaux domestiques et sauvages du monde entier.
- **Antiseptique** : est un désinfectant à usage corporel ; c'est une substance qui détruit ou prévient le développement des agents infectieux sur la peau.
- **Arthrite** : regroupe diverses maladies où le système immunitaire s'attaque aux tissus articulaires au lieu de s'attaquer aux microbes, virus et autres substances étrangères.
- **Auto-infections** : infection par des éléments déjà présents dans l'organisme (par affaiblissement des défenses immunitaires).
- **Autolyse** : est une destruction (lyse autogène) de cellules ou de tissus par leurs propres enzymes, sans agent extérieur.
- **Autolysines** : sont définies comme des enzymes bactériennes endogènes capables d'hydrolyser le peptidoglycane, qui est le constituant majeur et essentiel de la paroi. Leur action peut donc induire la lyse bactérienne.
- **Biotype** : ensemble des caractères biochimiques permettant de définir différents groupes au sein des bactéries d'une même espèce.
- **Cellulite (les sinusites)** : est une affection ophtalmique rare, le plus souvent causée par une extension d'une infection des sinus adjacents, en particulier le sinus ethmoïde.

- **Cellule endothéliale** : sont celles qui tapissent la face interne des vaisseaux. Ce sont donc des cellules qui sont en contact direct avec le sang et qui assure l'intégrité des vaisseaux, en sécrétant divers agents vasoconstricteurs (endothéline, prostaglandines) ou vasodilatateurs (prostacycline, monoxyde d'azote).

- **Cellule épithéliale** : appelée aussi cellule absorbante ou entérocyte, est la cellule la plus abondante au niveau de l'épithélium (sorte de fine barrière tissulaire composée d'une ou plusieurs couches de cellules similaires), tapissant la paroi des organes creux (cœur, reins, intestin, rectum, utérus...) des glandes et formant la couche externe de la peau. Elle a pour rôle principal l'assimilation de l'eau, des électrolytes et des nutriments.

- **Céphalée** : caractérisées par des maux de tête récurrents, comptent parmi les affections du système nerveux les plus répandues.

- **Chimiotactisme** : effet d'attraction ou de répulsion exercé par certaines substances sur une cellule vivante capable de nager ou de ramper pour se rapprocher ou s'éloigner du point d'où diffuse cette substance.

- **Collagène** : est une protéine présente dans toutes les structures du corps : peau, cartilages, tendons, ligaments et tissus conjonctifs.

- **Complément** : est un système complexe constitué de plus d'une trentaine de protéines solubles et membranaires qui forme une partie du système immunitaire inné.

- **Conjonctivite** : est une inflammation de la conjonctive de l'œil, d'origine virale, bactérienne, allergique ou irritative. Elle se manifeste notamment par la rougeur d'un ou des deux yeux, associée à des démangeaisons, des picotements, un écoulement clair ou purulent.

- **Dermites exfoliatives** : c'est une réaction cutanée dans laquelle la peau se détache en lamelles.

- **Desquamation** : est une élimination des couches superficielles de l'épiderme sous forme de petites lamelles (squames).

- **Endocardite**: est une Infection bactérienne systémique, peu fréquente mais grave, touche les valves cardiaques (endocarde, endothélium).

- **Entérocolite aiguë pseudomembraneuse** : maladie inflammatoire du côlon induite par des toxines bactériennes. L'agent pathogène le plus fréquemment mis en cause est Clostridium difficile.

- **Entérotoxine** : c'est une Toxine produite par les bactéries intestinales et susceptible de provoquer des troubles intestinaux lors de sa diffusion dans le système digestif. Ces toxines adhèrent à l'épithélium intestinal de l'intestin grêle et empêchent l'absorption des ions Na et Cl<sup>-</sup> favorisant une fuite hydrique (diarrhées...).

- **Épithélium intestinal** : est une barrière fonctionnelle essentielle pour notre organisme en permettant l'absorption des nutriments, des sels et de l'eau tout en assurant une protection contre les agents pathogènes.

- **Érythrodermie** : syndrome caractérisé par une rougeur très étendue de la peau, avec desquamation en surface, relevant de multiples étiologies, inflammatoires ou tumorales. Elle est parfois associée à une forte fièvre.
- **Érythrodermie scarlatiniforme** : est un syndrome clinique rare caractérisé par une éruption maculo-érythémateuse qui débute au tronc pour s'étendre aux extrémités et parfois au visage. Cette éruption est rapidement suivie d'une desquamation lamellaire.
- **Exotoxine pyrogène** : est une Exotoxine sécrétée par certaines souches de *Streptococcus pyogenes*, lors d'une angine et responsable de l'éruption de la scarlatine
- **Facteurs de virulence** : sont des facteurs qui aident un organisme à envahir un hôte et à provoquer une maladie.
- **Fibrinogène** : une Protéine du plasma sanguin qui se transforme en fibrine lors de la coagulation.
- **Flore commensale** : est un ensemble de microbes qui vivent sur ou dans un organisme sans lui porte préjudice. Généralement, il s'agit de bactéries. Elle contribue soit à sa défense, soit à son fonctionnement, soit au bon état de ses muqueuses.
- **Folliculite** : est une infection très superficielle localisée à l'ostium folliculaire, qui se manifeste par une pustule folliculaire, sans inflammation périphérique. Elle évolue vers une croûte qui tombe en quelques jours. Elle ne laisse pas de cicatrice
- **Fréquence** : est le nombre de fois qu'un phénomène périodique se reproduit par unité de mesure du temps.
- **Furoncle** : est une nécrose totale du follicule pilo-sébacé et du derme avoisinant. Il est secondaire à une folliculite et dû à la sécrétion d'une toxine nécrosante de *S. aureus*. Il se manifeste par un nodule inflammatoire douloureux qui évolue en quelques jours vers une suppuration avec évacuation spontanée de pus correspondant au follicule nécrotique. Il laisse une cicatrice déprimée
- **Germe ubiquitaire** : est un germe ou d'une maladie qui peut se développer n'importe où.
- **Homéostasie** : correspond à la capacité d'un organisme à maintenir l'équilibre de son milieu intérieur, quel que soit le milieu extérieur.
- **Hypertension artérielle (HTA)**: trouble cardiovasculaire se caractérisant par une pression anormalement forte du sang sur la paroi des artères.
- **Hyperthermie**: constitue une élévation anormale de la température centrale du corps due à un trouble de la thermorégulation.
- **Hypothermie** : constitue une baisse anormale de la température centrale du corps, inférieure à 35 °C. L'hypothermie peut être grave ou modérée, selon le niveau de baisse de la température du corps. Sans une intervention médicale rapide, la personne atteinte peut décéder.

- **Immunodéprimé** : signifie que le système immunitaire du corps est affaibli. Une personne immunodéprimée est plus susceptible de tomber malade, d'être malade pendant une période plus longue ou être plus vulnérable à différents types d'infections.

- **Impétigo bulleux** : est une maladie infectieuse bactérienne rare, acquise et généralement bénigne, due au *Staphylococcus aureus*, il affecte essentiellement les jeunes enfants (moins de 2 ans). Elle est caractérisée par la formation de petites vésicules (bulles molles).

- **Infection communautaire** : est une infection survenant en dehors d'un établissement de santé. Ce type d'infection est le plus fréquent. Les germes en cause peuvent être des virus, des bactéries, des champignons ou des parasites.

- **Infection nosocomiale** : est une infection contractée lors d'un séjour en milieu hospitalier, elle est acquise dans un établissement de soin. Une infection est considérée comme telle lorsqu'elle était absente à l'admission

- **Intégron** : est une structure génétique présente chez certaines bactéries. Il s'agit d'un segment d'ADN non mobile qui joue un rôle important dans l'acquisition et la dissémination de gènes, intégrant un gène "cassette" encodant la résistance ou d'autres fonctions spécifiques.

- **Intoxication alimentaire** : est un ensemble de signes et de symptômes qu'une personne ou plusieurs personnes présentent suite à l'ingestion d'aliments ou de boissons contaminés par des agents pathogènes (bactéries, virus et parasites) ou des toxines bactériennes (staphylocoque doré, E. Coli).

- **In vitro** : ces les études et les interventions réalisées en milieu artificiel, en laboratoire.

- **In vivo** : ces les études et les interventions réalisées à l'intérieur d'un organisme vivant.

- **Maladie du pied bourdon** : est une malformation du pied et de la jambe, qui peut atteindre un seul côté ou les deux.

-**Mastoiidite** : est une infection bactérienne des cellules aériennes mastoïdiennes, généralement après une otite moyenne aiguë.

- **Méningite** : est une inflammation des tissus qui entourent le cerveau et la moelle épinière. Elle résulte généralement d'une infection. Elle peut être mortelle et nécessite des soins médicaux immédiats. Plusieurs espèces de bactéries, virus, champignons ou parasites peuvent provoquer une méningite.

- **Mufle** : est une extrémité, ordinairement dépourvue de poil, du museau de certains mammifères.

- **Neurotoxine** : est une toxine agissant sur le système nerveux central, en bloquant ou modifiant l'activité de protéines membranaires présentes sur les cellules neuronales (neurones) telles que les canaux ioniques. Elle peut entraîner des lésions cérébrales.

- **Opsonisation** : est l'opération au cours de laquelle un antigène est reconnu par le système immunologique et désignée comme devant être détruit. Les opsonines sont les anticorps ou d'autres protéines qui se lient aux antigènes inconnus pour les « marquer » et favoriser leur phagocytose.

- **Ostéomyélite** : est une inflammation de l'os et de la moelle osseuse, le plus souvent causée par le pathogène *Staphylococcus aureus* par inoculation hématogène. Cette infection osseuse invasive se manifeste surtout chez les enfants, elle siège surtout au niveau des métaphyses où elle peut provoquer une suppuration.

- **Otite** : est une inflammation aiguë ou chronique de l'oreille, qui est le plus souvent d'origine infectieuse.

- **Panaris** : est une infection bactérienne de l'extrémité des doigts ou des orteils, avec formation d'un abcès. Même s'il reste généralement bénin, le panaris est souvent très douloureux.

- **Périnée** : est un muscle qui se situe sur la paroi inférieure du pelvis. Il forme un hamac de muscles entrecroisés qui constituent le fond du bassin et qui va de l'os du pubis en avant au coccyx en arrière. Sa structure est différente chez l'homme et chez la femme.

- **Plasmide** : est une molécule d'ADN non chromosomique que l'on trouve essentiellement chez les bactéries (et dans la levure de boulangerie).une plasmide est capable de réplication autonome et non essentielle à la survie de la cellule. Elle est bicaténaire et généralement circulaires.

- **Pneumonie**: c'est une inflammation des poumons causée le plus souvent par une infection ou rarement par un agent irritant chimique ou physique. Ce terme désigne les infections pulmonaires dues à des bactéries, des virus, des germes atypiques, des mycoses ou d'autres parasites.

- **Précurseur** : est un Composé qui en précède un autre dans une suite de réactions chimiques ou biochimiques.

- **Prévalence** : rapport du nombre de cas d'un trouble morbide à l'effectif total d'une population, sans distinction entre les cas nouveaux et les cas anciens, à un moment ou pendant une période donnés.

- **Ilots de pathogénicité** : ce sont des segments d'ADN de taille variable comprenant un ou plusieurs gènes de virulence.

- **Régulation immunitaire** : est un processus biologique complexe qui permet de maintenir l'équilibre du système immunitaire. Ce mécanisme assure une réponse adaptée et proportionnée face aux agents pathogènes, tout en évitant les réactions excessives pouvant entraîner des maladies auto-immunes ou inflammatoires.

- **Réservoir** : est le lieu dans lequel les micro-organismes pathogènes survivent ou se multiplient entre les infections et à partir duquel s'effectue la dispersion et la contamination.
- **Septicémie** infection générale grave provoquée par le développement de germes pathogènes dans le sang.
- **Souche multi-résistante** : est une souche bactérienne résistante à plusieurs antimicrobiens ou classes d'antimicrobiens différents (résistance à plus de 3 familles différentes).
- **Thermostable** : est une substance ou un composé qui, dans des conditions déterminées, reste stable sous l'action de la chaleur.
- **Thrombophlébite suppurée** une infection bactérienne d'une veine superficielle est habituellement due à un cathétérisme veineux qui se complique d'infection et de thrombose. La thrombophlébite est la principale cause d'embolie pulmonaire.
- **Toxi-infection alimentaire** : est une intoxication alimentaire causée par l'ingestion d'aliments contenant des entérotoxines staphylococciques préformés, résistantes à la chaleur et qui maintient leur activité dans le tube digestif après ingestion. Quelques heures après l'ingestion, les symptômes apparaissent et comprennent des nausées, des vomissements, de la diarrhée et des douleurs abdominales.
- **Transmission horizontale** : est un processus dans lequel un organisme intègre du matériel génétique provenant d'un autre organisme sans en être le descendant.
- **Transmission manuportée** : est également appelée "maladie des mains sales", dont la transmission peut se faire par simple contact avec les mains. Sa prévention repose sur le lavage des mains.
- **Transposon** : est un élément génétique transposable, composé d'ADN dont les terminaisons sont constituées de séquences identiques inversées, capable de réplication et d'insertion ailleurs dans le génome.
- **Tuberculose** : est une maladie infectieuse qui affecte le plus souvent les poumons. Elle est causée par un type de bactérie qui se propage dans l'air lorsque les personnes infectées toussent, éternuent ou crachent. La tuberculose est une maladie évitable et dont on peut guérir.
- **Zoonotique** : est relatif à la zoonose, maladie infectieuse qui se transmet de l'animal à l'homme ou vice-versa. Les agents pathogènes zoonotiques peuvent être d'origine bactérienne, virale ou parasitaire.

## Résumé

*Staphylococcus aureus* est une bactérie commensale opportuniste, qui peut provoquer diverses maladies chez l'humain et l'animal.

Notre étude s'est déroulée de février à mai 2023, dont les objectifs principaux étaient l'isolement de souches de *S. aureus* à partir de portage nasal chez les petits veaux et quelques vaches laitières au niveau de quelques élevages laitiers de la wilaya de Tizi-Ouzou et l'étude de leurs l'antibiorésistance, dans le but de détecter la présence de souches multi résistantes.

Pour cela, 131 prélèvements nasaux ont été collectés à travers 23 élevages laitiers et soumis à la recherche de *S. aureus*. L'isolement a été effectué sur la gélose Baird Parker, suivi d'une identification biochimique des isolats. L'étude de l'antibiorésistance a été réalisée par la méthode de diffusion des disques sur la gélose Mueller Hinton, selon les recommandations du CLSI (2020).

La prévalence totale de *S. aureus* dans nos prélèvements était faible (23,7%), qui est variable selon l'espèce étudiée. Elle est de 24,22% chez les veaux et nulle chez les vaches laitières. Un total de 31 souches de *S. aureus* ont été isolées.

De faibles résistances vis-à-vis de la pénicilline G, la tétracycline, l'érythromycine et de l'association triméthoprim/sulfaméthoxazole ont été observées, avec des valeurs de 37,7%, 11,3%, 3,8% et 1,9%, respectivement. Tandis que, aucune résistance n'a été enregistrée à l'encontre de la ciprofloxacine, la céfoxitine, la gentamicine et le chloramphénicol. Deux souches (3,77%) multirésistantes ont été isolées. Toutes les souches étaient des SARM.

Bien que cette étude éloigne le risque lié à a présence des SARM en élevages laitiers, des mesures de biosécurité et des règles d'hygiène doivent être appliquées tout le long de la chaîne de production.

**Mots clés :** *S. aureus*, portage nasal, résistance aux antibiotiques, vaches laitières, petits veaux.

## **Abstract**

*Staphylococcus aureus* is an opportunistic commensal bacterium, which can cause various diseases in humans and animals.

Our study carried out during February to May 2023, the main objectives of this study are to isolate *S. aureus* strains from nasal carriage in veal calves and healthy cows at some dairy farms in the wilaya of Tizi-Ouzou and to determine the antibiotic susceptibility of strains to antibiotic molecules, to predict the presence of multi-drug strains.

For this, 131 nasal samples were collected from 23 dairy farms and tested for *S. aureus*. Isolation was performed on Baird Parker agar, followed by biochemical identification of the isolates. The study of antibiotic resistance was performed by the diffusion method of discs on Mueller Hinton agar, according to the recommendations of the CLSI (2020).

The total prevalence of *S. aureus* in our samples was low (23,7%), which varies according to the species studied. It is 24,22% in calves and zero in dairy cows. A total of 31 strains of *S. aureus* were isolated.

Low resistance to penicillin G, tetracycline, erythromycin and the trimethoprim/sulfamethoxazole combination were observed, with values of 37,7%, 11,3%, 3,8% and 1,9%, respectively. While, no resistance was recorded against ciprofloxacin, ceftiofur, gentamicin and chloramphenicol. Two multiresistant strains (3,77%) were isolated. All strains were SASM.

Although this study removes the risk associated with the presence of MRSA in dairy farms, biosecurity measures and hygiene rules must be applied throughout the production chain.

**Key words:** *S. aureus*, nasal carriage, antibiotic resistance, dairy cows, calves.

# **Table des matières**

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Glossaire

Introduction générale ..... 1

## **Partie : Synthèse bibliographiques**

### **Chapitre I : Généralités sur le *Staphylococcus aureus***

1. Historique .....	3
2. Classification et taxonomie .....	4
3. Habitat et réservoirs .....	7
3.1. Chez les êtres vivants .....	7
3.2. Dans l'environnement .....	8
3.3. Dans les produits alimentaires .....	8
4. Epidémiologie .....	8
5. Critères d'identification de <i>S. aureus</i> ... ..	9
5.1. Caractères morphologiques .....	9
5.2. Caractères cultureux .....	9
5.3. Caractères biochimiques .....	10
6. Caractères génomiques .....	12
7. Modes de transmission .....	12

### **Chapitre II : Facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus***

1. Composants de la paroi .....	13
1.1. Capsule .....	13
1.2. Peptidoglycane .....	14
1.2. Acides téichoïques .....	14
2. Facteurs d'invasion et d'adhésion .....	15

2.1. Adhésines ancrées dans la paroi « MSCRAMMs» (protéine de surface) .....	15
2.2. Adhésines sécrétées « SERAM » .....	16
3. Enzymes .....	16
3.1. Coagulase libre .....	16
3.2. Coagulase liée ou « Clumping factor » .....	17
3.3. Catalase .....	17
3.4. Nucléases .....	17
3.5. Protéases .....	17
3.6. Protéolysines .....	17
3.7. Lipases .....	18
3.8. Hyaluronidases .....	18
3.9. Bêta-lactamases .....	18
3.10. Lysozyme .....	18
3.11. Staphylokinase (Sak) .....	18
3.12. Enzyme modificateur des acides gras (FAME) .....	19
4. Les toxines (Toxines staphylococciques) .....	19
4.1. Exotoxines. ....	19
4.1.1. Hémolysines ou staphylolysines .....	19
4.1.2. Leucotoxines de Pantone Valentine (PLV) .....	21
4.2. Les Toxines superantigéniques .....	22
4.2.1. Les Entérotoxines Staphylococciques (SEs) .....	22
4.2.2. Toxine du syndrome de choc toxique (TSST) .....	24
4.2.3. Exfoliatines .....	25
5. Types d'infections à <i>S. aureus</i> .....	26
5.1. Les infections suppuratives .....	26
5.2. Les Infections toxiques staphylococciques. ....	27
6. Régulation de la virulence .....	29

### **Chapitre III : Résistance de *S. aureus* aux antibiotiques**

1. Introduction .....	30
2. Définition d'un antibiotique .....	31
3. Critères de classification des antibiotiques .....	32
3.1. Classification selon l'origine .....	32

3.2. Classification selon le spectre d'activité .....	32
3.3. Classification selon l'effet antibactérien .....	32
3.4. Classification selon la structure chimique. ....	33
3.5. Mode d'action des antibiotiques. ....	33
4. Résistance aux antibiotiques. ....	34
4.1. Définition de la résistance bactérienne .....	34
4.2. Supports génétiques de la résistance chez <i>S. aureus</i> .....	35
4.1.1. Résistance naturelle .....	35
4.2.2. Résistance acquise .....	35
5. Modes de résistances des bactéries aux antibiotiques .....	36
5.1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique .....	36
5.2. Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique .....	37
5.3. Pompes à efflux .....	38
5.4. Réduction de la perméabilité cellulaire .....	39
6. Mécanismes de résistance de <i>S. aureus</i> aux antibiotiques .....	40
6.1. Résistance aux $\beta$ -lactamines .....	40
6.1.1. Mécanisme d'action des $\beta$ -lactamines .....	40
6.1.2. Mécanisme de résistances des bêta-lactamines .....	40
6.2. Résistance aux glycopeptides .....	41
6.3. Résistance aux aminosides .....	42
6.4. Résistance aux tétracyclines .....	43
6.5. Résistance aux sulfamides .....	43
6.6. Résistance aux rifamycines .....	43
6.7. Résistance à l'acide fusidique .....	44
6.8. Résistance aux quinolones .....	44
6.9. Résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS) .....	45
7. Facteurs contribuant à l'émergence et à la propagation de la résistance .....	46

## **Partie expérimentale**

### **Chapitre I : Matériels et méthodes**

1. Matériels .....	48
1.1. Matériels de laboratoire .....	48

1.2. Matériels de prélèvement .....	49
1.3. Matériels biologiques .....	49
2. Méthodes .....	49
2.1. Objectifs de l'étude .....	49
2.2. Durée et lieu de l'étude .....	49
2.3. Nature et nombre d'échantillons .....	49
3. Protocole expérimental du prélèvement .....	51
3.1. Prélèvement nasal et enrichissement .....	51
3.2. Transport des échantillons .....	52
3.3. Analyses microbiologiques des prélèvements .....	52
3.3.1. Isolement .....	52
3.3.2. Purification des souches isolées .....	52
3.3.3. Identification biochimique .....	52
3.3.4. Antibiogramme (Test de la sensibilité aux antibiotiques) .....	54
3.3.5. Conservation des souches identifiées .....	55

## **Chapitre II : Résultats et discussion**

1. Résultats .....	57
1.1. Prévalence de <i>S. aureus</i> .....	57
1.2. Résistance des souches de <i>S. aureus</i> isolées aux antibiotiques .....	59
1.2.1. Profil d'antibiorésistance des souches de <i>S. aureus</i> isolées .....	59
1.2.2. Profils de multi-résistances des souches de <i>S. aureus</i> isolées .....	60
1.2.3. Prévalence de <i>S. aureus</i> résistant à la méticilline (SARM) .....	61
2. Discussion .....	61
<b>Conclusion générale .....</b>	<b>64</b>

### **Références bibliographiques**

### **Annexes**



# **Introduction générale**

## Introduction générale

---

*Staphylococcus aureus* est à la fois un commensal et un agent pathogène chez l'homme et chez de nombreuses espèces animales, bien qu'il soit présent dans l'eau, la poussière et l'air, il colonise principalement la muqueuse du nasopharynx et de la peau des humains et des animaux (SONGER et POST, 2005 ; MUYIWA *et al.* , 2015).

Cet agent opportuniste peut causer différentes maladies, allant du simple furoncle à la septicémie passant de pneumonie à l'endocardite (LE LOIR et GAUTIER, 2010). Chez l'animal, *S. aureus* est un germe habituel responsable de la maladie du pied bourdon chez la volaille et des mammites chez le bovin laitier (PATERSON *et al.*, 2014).

Certaines souches sont également responsables de l'intoxication alimentaire lorsqu'elles produisent des entérotoxines dans les denrées alimentaires (MORANDI *et al.* , 2010).

La pathogénicité de *S. aureus* est associée à plusieurs facteurs de virulence, parmi ces facteurs de virulence, on trouve de nombreuses enzymes et cytotoxines, telles que la coagulase, les entérotoxines, les hémolysines, la hyaluronidase, les lipases, les nucléases et la staphylokinase (SMELTZER *et al.* , 2009 ).

La découverte des antibiotiques est considérée comme l'une des plus importantes des avancées thérapeutiques. Cependant, les traitements mal conduits, voir inutiles sont capables de favoriser l'émergence des souches multi-résistantes (GAUDY *et al.*, 2005). L'émergence de *S. aureus* multi-résistant pose des défis thérapeutiques, aux professionnels de la santé, vétérinaires et aux producteurs de bovins laitiers (HIRAMATSU *et al.*, 2014). En effet, quelques années après l'introduction de la méticilline, des souches résistantes à cette molécule apparaissent (SARM).

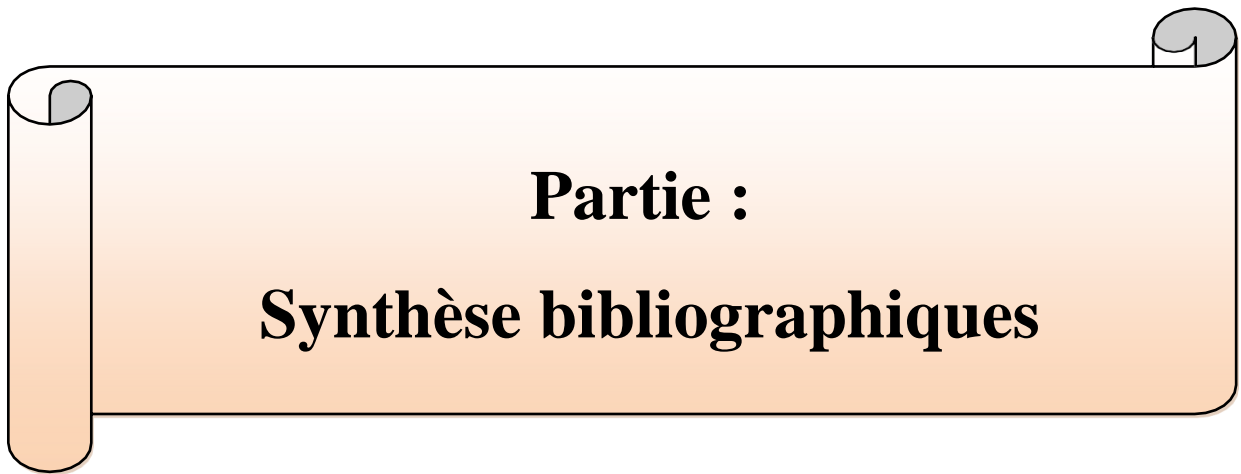
L'augmentation du nombre d'infections au SARM communautaire (CA-MRSA) chez les individus en bonne santé a conduit à des recherches sur l'origine de ces souches et leurs facteurs de virulence. *S. aureus* peut coloniser une gamme d'animaux, incluant les animaux domestiques (porc, vaches, volaille, brebis, chèvres, ...), les animaux de compagnie (chien, chat, ...) et les animaux sauvages. L'émergence des souches SARM associées aux élevages (LA-MRSA) est une question pertinente du point sanitaire. En effet, des transmissions zoonotiques des souches d'élevages (LA-MRSA) aux humains, avec des infections graves, ont été rapportées (CARFORA *et al.*, 2016 ; LOCATELLI *et al.*, 2017). Néanmoins, il a été démontré que les individus vivants et travaillant en contact étroit avec les animaux sont particulièrement les plus exposés à la colonisation par des SARM, ce qui pourrait contribuer à la diffusion de ces souches dans la chaîne alimentaire (CUNY *et al.*, 2015).

## Introduction générale

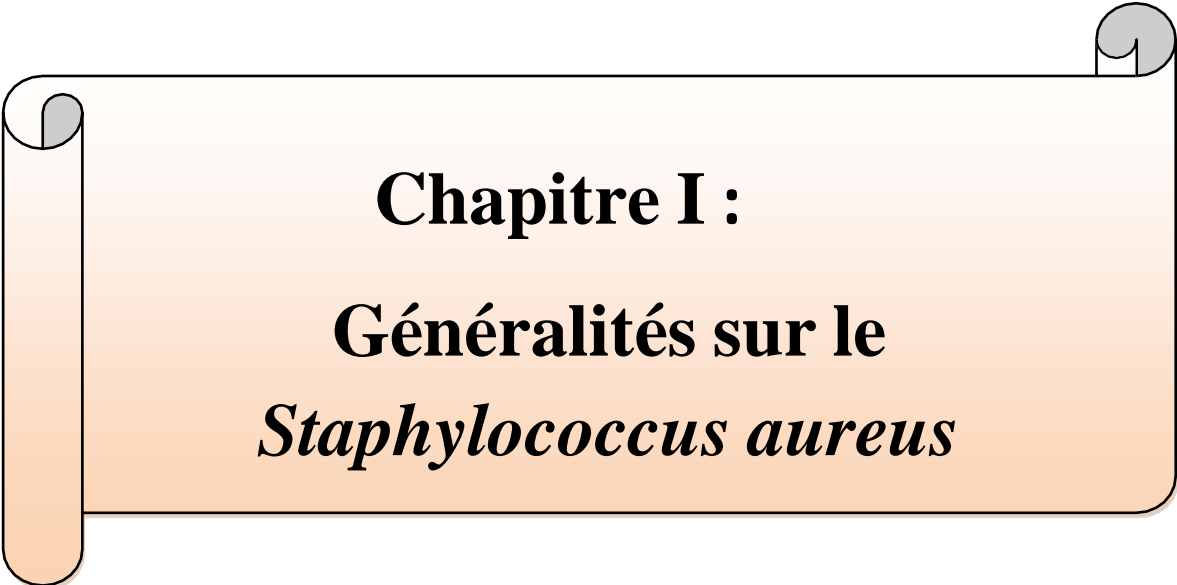
---

Notre étude vise à répondre aux questions suivantes :

1. Quelle est la prévalence du *Staphylococcus aureus* en portage nasale chez les vaches laitières et les petits veaux ?
2. Quel est le comportement de ces souches isolées aux molécules d'antibiotiques ?



**Partie :**  
**Synthèse bibliographiques**



**Chapitre I :**  
**Généralités sur le**  
***Staphylococcus aureus***

## 1. Historique

Le *Staphylococcus* existe aussi vieux que la terre, mais sa première découverte n'était qu'au 19<sup>èmes</sup> siècle après l'isolement de ce germe d'un échantillon de pus. Il a porté auparavant le nom de "micrococci" de grec « kokos » qui signifie grain (KHAN, 2017).

En 1878, Robert Koch isola ces germes à partir de pus de furoncle et après ses recherches, il a découvert que ces bactéries sont regroupées en amas (PELLERIN *et al.*, 2010).

En 1880, Louis Pasteur décrit la bactérie comme un organisme unique, composé de petits points globuleux, reliées par paires, rarement quatre et très souvent associés en petits groupes après l'avoir isolé dans un pus humain (PELLERIN *et al.*, 2010).

En 1881, Alexander Ogston a observé pour la première fois des grappes de bactéries ressemblant à des raisins dans le pus d'un abcès chirurgical dans une articulation du genou et les a nommés *Staphylococcus*, « *staphyle* » un mot grec signifie la grappe de raisin et « kokos » qui désigne grain ou baie. Il a aussi distingué les streptocoques des staphylocoques (KHAN, 2017).

En 1884, le médecin allemand Anton Rosenbach a réussi de cultiver des cultures pures de ces bactéries *in vitro* et a pu isoler des souches différentes de staphylocoques qu'il nomma *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus albus* en fonction des pigmentations données sur leurs milieux de cultures, la première avait une pigmentation dorée et l'autre était blanche (CROSSLEY *et al.*, 2009). C'est à cette époque que le nom d'espèce « *aureus* » (or en latin) est utilisé pour indiquer les colonies jaunes dorés obtenues (PELLERIN *et al.*, 2010).

En 1903, Loeb découvrit l'un des critères majeurs de l'identification de *Staphylococcus* qui est la coagulase (PELLERIN *et al.*, 2010). En 1914, Barber a découvert une toxine produite par le *Staphylococcus* et qui engendre une intoxication alimentaire à staphylocoques (BHUNIA, 2008).

En 1928, Alexandre Fleming un médecin britannique, a découvert la pénicilline, une substance produite par une moisissure *Penicillium notatum* qui diffuse sur la gélose et qui a la capacité d'inhiber le *Staphylococcus*. Et en 1944, Kirby a réussi d'isoler la première souche de *S. aureus* résistante à la pénicilline (PELLERIN *et al.*, 2010).

## 2. Classification et taxonomie

En 1986, le genre *Staphylococcus* appartenait à la famille des *Micrococaceae* qui comprenait trois autres genres : *Micrococcus*, *Planococcus* et *Stromatococcus*. Les staphylocoques sont regroupés dans cette famille en raison de certaines similitudes phénotypiques avec les microcoques, c'est-à-dire qu'ils sont des cocci Gram+, non sporulés, non encapsulés, immobiles, forment des amas irréguliers et produisent de l'hydrogénase peroxydative (DE BUYSER et SUTRAT, 2005).

Cependant, il existe des différences majeures dans le métabolisme des deux genres. En effet, les microcoques sont des bactéries strictement aérobies. Les staphylocoques, cependant, sont des anaérobies facultatifs. De plus, l'analyse de la composition chimique des parois a révélé que les staphylocoques sont caractérisés par la présence de ponts pentaglycines dans le peptidoglycane, contrairement aux microcoques (PELLERIN et al., 2010).

Avec le développement de la biologie moléculaire et les techniques des séquençages et l'analyse de la composition de la paroi des *Staphylococcus* et des *Micrococcus*, les données obtenus ont montré que pourcentage en cytosine + guanine (G+C%) est différent (un contenu de G+C% comprise entre 30-39% pour *Staphylococcus* contre 63-73% pour *Micrococcus*), donc l'appartenance de ces germes à la même famille n'est plus justifiée, d'où la nécessité de reclasser les staphylocoques dans une autre famille différente (LE LOIR et al., 2010).

Actuellement, le *Staphylococcus* appartient au phylum des Firmicutes constitué de quatre classes : Clostridia, Mollicutes, Bacilli, Togobacteria, Togobacteria. La classe des Bacilli est constituée de deux ordres : Bacillales et Lactobacillales. La famille des Staphylococcaceae appartient à l'ordre des Bacillales qui comprennent le genre *Staphylococcus* et quatre autres genres bactériens (LE LOIR et al., 2010).

Selon SCHLEIFER et BELL (2009), les espèces de *Staphylococcus* sont classées comme suit :

Domaine :	Bacteria
Embranchement :	Eubacteria
Phylum :	Firmicutes
Classe :	Bacilli
Ordre :	Bacillales
Famille :	Staphylococcaceae
Genre :	<i>Staphylococcus</i>
Espèce :	<i>Staphylococcus aureus</i>

Le *Staphylococcus* contient à présent 35 espèces et 21 sous-espèces qui sont classés en fonction de leurs capacités de coaguler le plasma du lapin (production de la coagulase) (Tableau I).

**Tableau I** : Classification phénotypique des espèces et sous-espèces du genre *Staphylococcus* (LE LOIR et GAUTIER, 2010)

Espèces et sous espèces à coagulase positive	Espèces et sous-espèces à coagulase négative	
<p>1. <i>S. aureus</i> subsp. <i>anaerobius</i></p> <p>2. <i>S. aureus</i> subsp. <i>aureus</i></p> <p>3. <i>S. delphini</i></p> <p>4. <i>S. hyicus</i></p> <p>5. <i>S. intermedius</i></p> <p>6. <i>S. lutrae</i></p> <p>7. <i>S. schleiferi</i> subsp. <i>coagulans</i></p>	<p>1. <i>S. auricularis</i></p> <p>2. <i>S. capitis</i> subsp. <i>Capitis</i></p> <p>3. <i>S. capitis</i> subsp. <i>Ureolyticus</i></p> <p>4. <i>S. caprae</i></p> <p>5. <i>S. carnosus</i> subsp. <i>Carnosus</i></p> <p>6. <i>S. carnosus</i> subsp. <i>Utilis</i></p> <p>7. <i>S. chromogenes</i></p> <p>8. <i>S. condimenti</i></p> <p>9. <i>S. epidermidis</i></p> <p>10. <i>S. felis</i></p> <p>11. <i>S. haemolyticus</i></p> <p>12. <i>S. hominis</i> subsp. <i>Hominis</i></p> <p>13. <i>S. lugdunensis</i></p> <p>14. <i>S. muscae</i></p> <p>15. <i>S. pasteurii</i></p> <p>16. <i>S. piscifermentans</i></p> <p>17. <i>S. saccharolyticus</i></p> <p>18. <i>S. schleiferi</i> subsp. <i>Schleiferi</i></p> <p>19. <i>S. simulans</i></p> <p>20. <i>S. warneri</i></p> <p>21. <i>S. vitulinus</i></p> <p>22. <i>S. pettenkoferi</i></p> <p>23. <i>S. simiae</i></p> <p>24. <i>S. arlettae</i></p> <p>25. <i>S. cohnii</i> subsp. <i>cohnii</i></p>	<p>26. <i>S. cohnii</i> subsp. <i>urealyticum</i></p> <p>27. <i>S. equorum</i> subsp. <i>equorum</i></p> <p>28. <i>S. equorum</i> subsp. <i>linens</i></p> <p>29. <i>S. gallinarum</i></p> <p>30. <i>S. hominis</i> subsp. <i>novobiosepticus</i></p> <p>31. <i>S. kloosii</i></p> <p>32. <i>S. nepalensis</i></p> <p>33. <i>S. saprophyticus</i></p> <p>34. <i>S. fleurettii</i></p> <p>35. <i>S. lentus</i></p> <p>36. <i>S. sciuri</i> subsp. <i>carnaticus</i></p> <p>37. <i>S. sciuri</i> subsp. <i>Rodentium</i></p> <p>38. <i>S. saprophyticus</i> subsp. <i>Saprophyticus</i></p> <p>39. <i>S. saprophyticus</i> subsp. <i>bovis</i></p> <p>40. <i>S. succinus</i> subsp. <i>casei</i></p> <p>41. <i>S. succinus</i> subsp. <i>succinus</i></p> <p>42. <i>S. xylosus</i></p> <p>43. <i>S. sciuri</i> subsp. <i>Sciuri</i></p> <p>44. <i>S. sciuri</i> subsp. <i>lentus</i></p> <p>45. <i>S. pseudointermedius</i></p> <p>46. <i>S. pulvereri</i></p>

### 3. Habitat et réservoirs

Les staphylocoques sont présents chez les êtres vivants (homme et animaux), dans l'environnement et certains produits alimentaires.

#### 3.1. Chez les êtres vivants

*Staphylococcus aureus* fait partie de la flore commensale normale des mammifères et des oiseaux, à l'inverse de certaines espèces de staphylocoques qui ont eux un hôte préférentiel. Ce pathogène semble capable de coloniser tous les mammifères (marins et terrestres) même si différents biotypes de souches de *S. aureus* pourraient être raccordés à des hôtes spécifiques (HENNEKINE *et al.*, 2003).

Chez l'homme, on repère *S. aureus* sur plusieurs sites corporels tel que la surface de la peau (LAYS, 2012), les muqueuses intestinales ou génitales (ROBERT, 2013), au niveau des zones chaudes et humides de l'organisme telles que le rhinopharynx (fosses nasales et gorge), les aisselles (EL-ANZI, 2014), les glandes de la peau, le cuir chevelu, les mains, la bouche, les dents, il est également présent dans le tube digestif et le périnée en plus faible quantité (PEREZ, 2013).

Le réservoir animal doit être pris en compte même si l'importance du portage de *S. aureus* chez les animaux domestique est moins bien connue que chez l'homme. *S. aureus* a été isolé chez les bovins et les ovins (fosses nasales, fèces) et chez les volailles (fosses nasales, peau).

Chez les bovins, *S. aureus* est localisé principalement au niveau du mufle (DELBES, 2010). On le retrouve dans de petites lésions cutanées et dans les manchons des machines à traire. La colonisation des trayons peut entraîner l'infection de la mamelle (BRISABOIS *et al.*, 1997 ).

La fréquence du portage sain chez les humains est approximativement de 30 % (AMIR *et al.*, 2006), Il existe trois statuts de portage nasal de *S. aureus* : Environ 20% de la population est porteuse de manière permanente (porteurs persistants), environ 60% sont porteurs de manière intermittente, avec des souches qui varient au cours du temps, et 20% ne sont pratiquement jamais porteurs (EVEILLARD, 2007). Le portage persistant est plus fréquent chez les enfants que chez les adultes, et beaucoup de gens changent leurs habitudes de portage entre l'âge de 10 et 20 ans (KLUYTMANS *et al.*, 1997).

**3.2. Dans l'environnement**

Les Staphylocoques sont des germes ubiquitaires, ils sont largement disséminés dans l'environnement, et se trouvent fréquemment dans l'air, l'eau et le sol (BERCHE *et al.*, 1988).

Ces bactéries survivent et prolifèrent du fait de leur particulière résistance aux conditions hostiles de l'environnement, tels que la dessiccation (ils survivent plusieurs mois dans des produits pathologiques desséchés), aux variations de température (ils résistent 2 h à 55° C, voire 1 h à 60° C), au choc osmotique (salinité de l'eau) et résistent encore mieux en milieux albumineux (O'BRIEN *et al.*, 1999).

**3.3. Dans les produits alimentaires**

La présence de *S. aureus* dans les aliments constitue un risque pour la santé humaine parce que certaines souches sont capables de produire des entérotoxines, qui sont de petites protéines thermostables dont l'ingestion provoque une intoxication (SOARES *et al.*, 1997). Il peut se retrouver dans les aliments comme, le lait, les produits laitiers ou la viande.

Leur présence peut être dû à une contamination primaire de la matière première d'origine animale révélant ainsi un potentiel zoonotique de la bactérie. La contamination secondaire a lieu principalement au cours de la fabrication et/ou le conditionnement de l'aliment dans l'industrie agro-alimentaire, dans ce cas la matière première peut être saine au départ. Ces contaminations sont souvent liées à un défaut d'hygiène du matériel de production ou parfois même du personnel (GULTIERREZ *et al.*, 2012).

**4. Epidémiologie**

*S. aureus* est responsable d'une grande variété d'infections humaines communautaires et nosocomiales, mais est également un germe commensal de l'homme (WERTHEIM *et al.*, 2005).

La prévalence du portage nasal de *S. aureus* est très différente selon les études, les pays et les individus (KLUYTMANS, 1997; DEN HEIJER *et al.*, 2013). Selon WALANA *et al* (2020), les infections nosocomiales causées par *S. aureus* est d'environ 20 % dans le monde.

En Europe, les proportions des SARM en 2008 étaient supérieures ou égales à 25% dans 10 pays européens (Norvège, Suède, Danemark, la Grèce, l'Italie, l'Irlande, la Roumanie, l'Espagne, la Turquie et le Royaume-Uni) avec un taux dépassant 50% à Malte et au Portugal (LEE, 2018). Une moindre prévalence de 10 à 24% a été observée en Belgique, en France et en Suisse, et moins de 5% aux Pays-Bas et dans les pays scandinaves où est appliquée une

politique nationale rigide de prévention (EARSS ANNUAL REPORT, 2008).

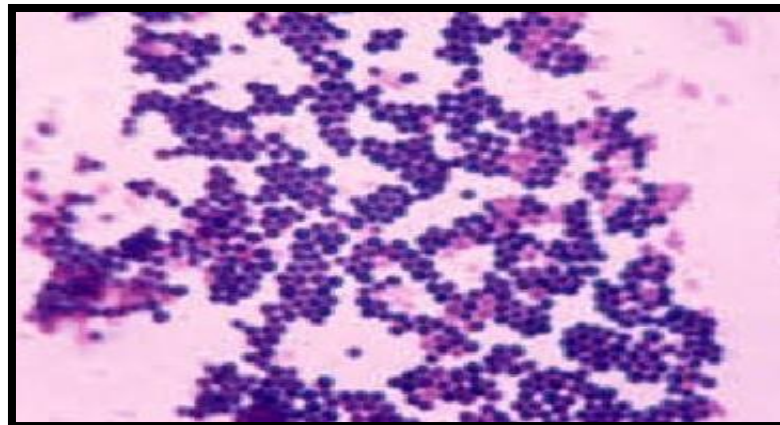
La prévalence de *S. aureus* varie d'une espèce hôte à l'autre, il reste cependant élevé (90 %) chez les volailles (NAGASE *et al.*, 2002), 42 % des porcs, 29 % des moutons et les brebis et entre 14 et 35 % des vaches et génisses sont porteuses (HAAG *et al.*, 2019).

## **5. Critères d'identification de *S. aureus***

### **5.1. Caractères morphologiques**

*Staphylococcus aureus* c'est une bactérie à Gram positif, avec une forme de cocci, de taille de 0,8 à 1 $\mu$ m de diamètre. Généralement, les cellules se présentent seules (isolées), par paires (diplocoques), en chaînettes ou en amas réalisant l'aspect caractéristique d'une grappe de raisin. Elles sont des bactéries non mobiles et non sporulées (CASTRO *et al.*, 2018).

La plupart des souches ont une capsule mais après la culture elles peuvent la perdre (LE LOIR et GAUTIER, 2010) (Figure 01).



**Figure 01 :** *Staphylococcus aureus* après coloration de Gram au grossissement 10x100 (FERNANDEZ et TURNER, 2017)

### **5.2. Caractères cultureux**

*S. aureus* sont des aéro-anaérobies facultatifs. Elles poussent à des températures de 10 à 45°C, avec un optimum de croissance à 37°C (mésophiles). Ce germe est thermosensible car il est tué par des températures élevées et ralenti par le froid (LE MINOR et VERON, 1982).

*S. aureus* est une bactérie neutrophile (pH7 optimal) et halophile (elle supporte des concentrations élevées de NaCl) (GUIRAUD et ROSEC, 2004).

En bouillon, elle se présente sous forme d'un trouble uniforme et en gélose profond, les colonies poussent sur toute la hauteur du tube (LE LOIR et GAUTIER, 2010).

Sur gélose ordinaire, les colonies se colorent en jaune dorées ou en blanches, elles sont circulaires, lisses et bombées avec un diamètre de 1 à 3 mm (LE LOIR et GAUTIER, 2010).

La gélose de Chapman est un milieu sélectif différentiel pour l'identification de *S. aureus* qui présente un caractère halophile ainsi que la capacité à fermenter le mannitol. Elles sont opaques, de pigmentation jaune-doré, ont un aspect circulaire de 2 à 3 millimètres de diamètre, ainsi qu'une surface convexe lisse et brillante (LE MINOR et VERON, 1982).

Sur gélose au sang, *S. aureus* produit des colonies de couleur jaune doré, entourées d'une zone claire d'hémolyse (hémolyse  $\beta$ ) (TCHOUGOUNE, 2007) (Figure 02).



**Figure 02 :** croissance de *Staphylococcus aureus* sur gélose au sang (CHEN *et al.*, 2014)

### **5.3. Caractères biochimiques**

Grâce aux nombreuses études sur les staphylocoques, des profils métaboliques de la plupart des espèces de ce genre telle que *S aureus* ont été reconnus (LE LOIR et GAUTIER, 2010).

Les souches de *S. aureus* ont un métabolisme anaérobie facultatif et aérobie prédominant, elles sont capables de métaboliser de nombreux sucres tels que le glucose, le mannitol et le saccharose (COUTURE, 1990 ; GUIRAUD et ROSEC, 2004). La majorité des souches sont lipolytiques car elles produisent une zone opaque pendant la culture dans un milieu contenant le jaune d'œuf, elles produisent une catalase, une coagulase mais pas d'oxydase (ANANTHANARAYAN et PANIKER, 2006).

Le tableau ci-après récapitule les caractères biochimiques de *S. aureus* ainsi que d'autres espèces:

**Tableau II** : Caractères biochimiques de certaines espèces de staphylocoques (adapté par SCHLEIFER et BELL, 2009)

Test	<i>S .aureus</i>	<i>S .epidermidis</i>	<i>S .delphini</i>	<i>S. hominis</i>	<i>S.intermedius</i>
Coagulase	+	-	+	-	+
Phosphatase alcaline	+	+	+	-	+
Arginin dihydrolase	+r	+	+	<b>D</b>	<b>D</b>
Fibrinolysine	+	<b>D</b>	-	<b>ND</b>	-
$\beta$ - Glucosidase	+	<b>D</b>	<b>ND</b>	-	<b>D</b>
$\beta$ - Galactosidase	-	-	<b>ND</b>	-	<b>D</b>
ADNase	+	-	+	-	+
Hémolysine	+	-	+	-	<b>D</b>
Oxydase	-	-	<b>ND</b>	-	-
Uréase	+r	+	+	+	+
Nitrate réductase	+	+	+	<b>D</b>	+
Thermonucléase	+	-	-	-	+
Production d'acétoïne	+	+	<b>D</b>	-	-
Fructose	+	+	+	+	+
Galactose	+	<b>D</b>	<b>ND</b>	<b>D</b>	+
Lactose	+	<b>D</b>	+	<b>D</b>	<b>D</b>
Mannitol	+	-	+	-	<b>D</b>
Sucrose	+	+	+	+r	+
Tréhalose	+	+	+	+r	+
Xylose	-	-	-	-	-

**Légende** : +, au moins 90% de souches positives

+r, réaction positive retardée

-, au moins 90% de souches négatives

**D**, 11-89% de souches positives

**ND**, non déterminé

**6. Caractères génomiques**

Le génome de *S. aureus* est constitué d'un chromosome circulaire unique d'environ 2,8 Mb à faible teneur en guanine et cytosine (30 à 39 %) (ACCARIAS, 2014). Ce génome est formé de deux domaines fonctionnels distincts. La majeure partie du chromosome (75%) appelé le génome bactérien de base, ou « core-génome » contient les gènes qui assurent le métabolisme de la bactérie. La deuxième partie du génome (environ 25%) est constituée d'éléments génétiques accessoires et mobiles comme des plasmides (GERALDINE, 2009), transposons, prophages ou des îlots de pathogénicité portant la plupart des gènes associés à des facteurs de virulence et à la résistance aux antibiotiques (ISSARTEL *et al.*, 2005).

**7. Modes de transmission**

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

Le mode de transmission principal des SARM est très certainement le contact direct ou par l'intermédiaire de l'environnement, notamment d'objets divers. La transmission s'effectue de l'animal à l'homme et inversement, par simple contact (AUBRY *et al.*, 2004).

Le contact humain étroit avec les animaux offre plus de possibilités de transmission entre les espèces. Une fois acquise, une transmission horizontale supplémentaire du SARM entre les animaux ou les humains et leurs familles peut se produire (MORGAN, 2008). De plus, comme leurs animaux de compagnie, les humains compagnons sont plus souvent colonisés que infectés, fournissant un réservoir pour la réinfection de leurs proches, humains et animaux. MORGAN (2008) a signalé que 20 % des SARM humains provient des réservoirs de porcs et de bovins.

La contamination peut aussi se faire de façon indirecte à partir d'objets inanimés, d'eau et d'aliments ou de matériels souillés. *S. aureus* est un germe résistant qui peut survivre plusieurs semaines voire des mois dans le milieu extérieur (FOSTER, 2012).



**CHAPITRE II :**

**Facteurs de virulence de**  
*Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* est à la fois un germe commensal et un agent pathogène (PHILIPPE, 2004). Sa pathogénie est liée à la synthèse de nombreux facteurs de virulence. Ces derniers sont soit associés à la paroi de la bactérie (adhésines, comme la protéine A...) soit sécrétés dans l'environnement (toxines...) (BRUN et BES, 2000). Ces facteurs sont impliqués dans les différentes étapes essentielles à l'infection staphylococcique: L'adhésion, l'échappement aux défenses de l'hôte, la pénétration et la diffusion dans les tissus (Figure 03).

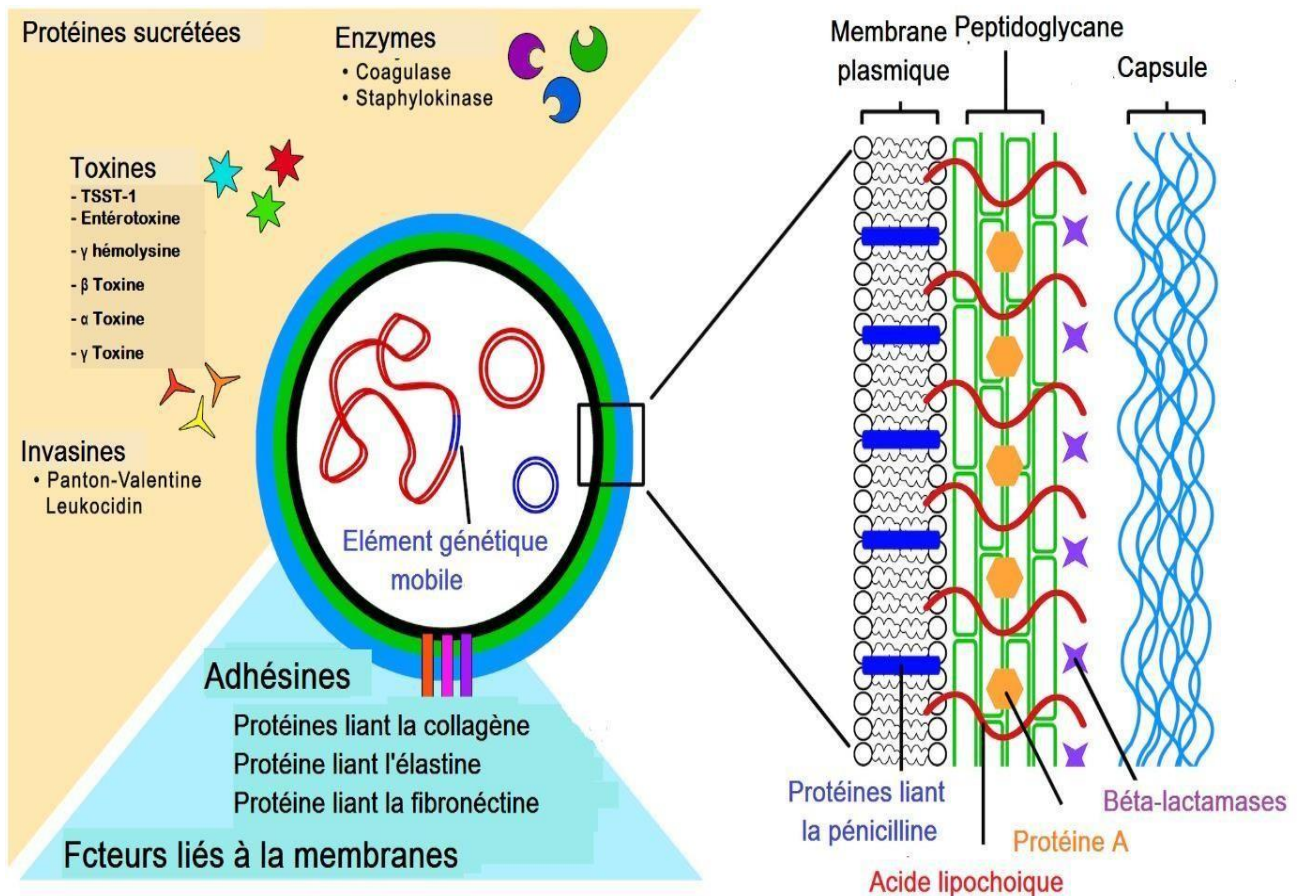


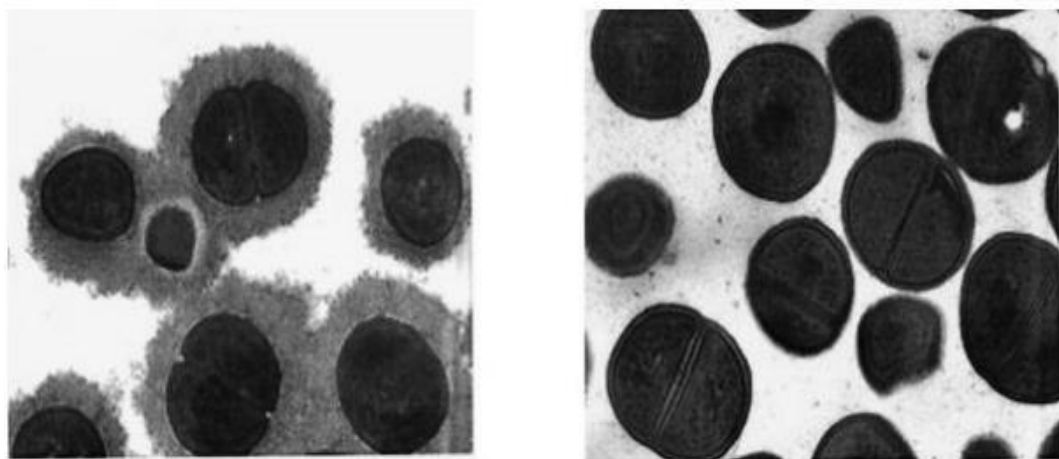
Figure 03 : Facteurs de virulence de *S. aureus* (KONG *et al.* , 2016 ; ASTLEY, 2019)

## 1. Composants de la paroi

### 1.1. Capsule

La plupart des isolats de *S. aureus* expriment un polysaccharide de surface. Cela a été appelé une microcapsule, car elle se visualise que par microscopie électronique à la différence des capsules vraies de certaines bactéries qui sont facilement visualisés en microscopie optique (TODAR, 2005). La capsule polysaccharidique est exprimée durant la phase de croissance post- exponentielle (O' RIORDAN et LEE, 2004).

Elle est constituée de dérivés osidiques (galactose, mannose, fructose et leurs dérivés principalement) ainsi que des acides aminés tel que la taurine. La capsule permet une meilleure résistance des souches à l'opsonisation et à la phagocytose (BAGGETT *et al.*, 2004). Elle facilite aussi l'adhérence de *S.aureus* aux cellules épithéliales, endothéliales et aux monocytes (BOUZIDI, 2022) (Figure 04).



**Figure 04 :** Photos en microscopie électronique à transmission d'une souche de *S. aureus* Capsulée (à gauche) et d'un mutant non capsulé (à droite) (O'RIORDAN et LEE, 2004)

### 1.2. Peptidoglycane

Le peptidoglycane est une énorme molécule réticulée faite de chaîne polysaccharidique reliée entre elles par de courts peptides. Il est formé de chaîne linéaire de N-acétylglucosamine (NAG) et d'acide N-acéthylmuramique (NAM) réunis par des liaisons (1-4) et (1-6).

Le rôle exceptionnel de ce polymère et de sa structure particulière est vu lors du relargage d'une quantité importante de peptidoglycane au cours d'une infection locale, ce qui provoque un chimiotactisme de cellules phagocytaires et une libération de cytokines qui, en grande quantité, provoquent des lésions tissulaires (CHABY, 2010).

### 1.3. Acides téichoïques

Les acides téichoïques sont des polymères linéaire du ribitol phosphate (BAGGETT *et al.*, 2004). Ils sont responsables de la résistance aux lysosomes et aux peptides antimicrobiens ainsi que de l'évasion de la réponse immunitaire de l'hôte. Selon XIA *et al* (2010), les acides téichoïques assurent plusieurs rôles :

- La liaison aux différents récepteurs et surfaces ;

- La protection contre les antimicrobiens et le stress environnemental ;
- Le contrôle de l'activité enzymatique et la concentration cationique de l'enveloppe.

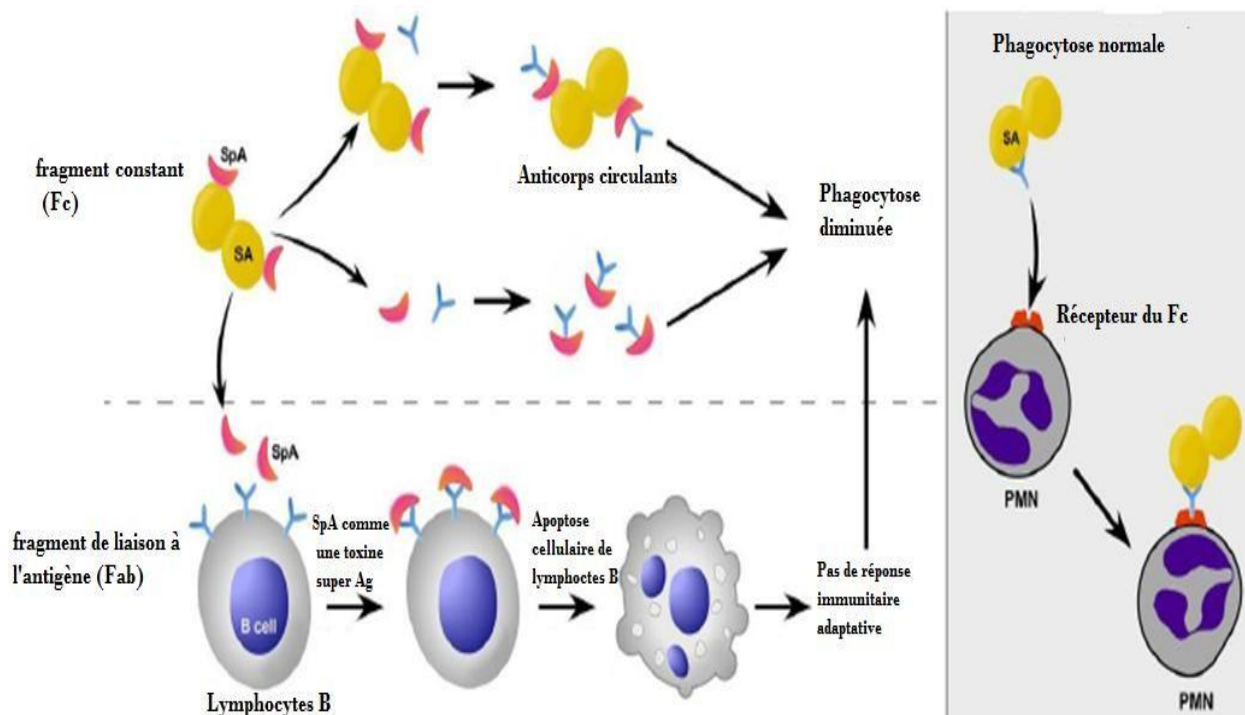
**2. Facteurs d'invasion et d'adhésion**

**2.1. Adhésines ancrées dans la paroi « MSCRAMMs » (protéine de surface)**

MSCRAMMs (Microbial Surface Component Recognizing Adhesive Matrix Molecule), ce sont une famille de protéines fixées au peptidoglycane par des liaisons covalentes, elles possèdent des caractéristiques commune et la majorité d'entre elles jouent un rôle dans la colonisation des tissus (LE LOIR et GAUTIER, 2010 ; BOISSET et VANDENESCH, 2010). Les MSCRAMMs les plus étudiées sont :

➤ **La protéine A (*spa*)**

Il s'agit d'une exoprotéine qui existe à la fois sous forme sécrétée ou associé à la paroi (BOISSET et VANDENESCH, 2010). Elle possède plusieurs propriétés biologiques et semble intervenir dans le pouvoir pathogène, elle interfère avec le système immunitaire, active le complément par la voie classique et déclenche la réaction de phagocytose (SCHLIEVERT *et al.*, 2010) (Figure 05).



**Figure 05 :** Mécanisme d'action de la protéine A de *S. aureus* (KOBAYASHI *et al.* , 2013)

➤ **La protéine de liaison au collagène (*Cna*)**

C'est une protéine qui permet l'adhésion de *S. aureus* aux tissus contenant du collagène, tel que le cartilage. Elle pourrait constituer un facteur de virulence important dans les infections osseuses et articulaires à *S. aureus* (BUCKINGHAM *et al.*, 2004).

➤ **La protéine de liaison à la fibronectine (*FnBP*)**

La fibronectine permet au staphylocoque de s'accrocher aux cellules sous-endothéliales, soit à la membrane basale des vaisseaux sanguins (BATARD *et al.*, 2007).

➤ **La protéine de liaison au fibrinogène ou clumping factor (*Clf*)**

Ce sont des protéines qui provoquent l'agrégation des bactéries en présence de plasma. Elles constituent un facteur de virulence pour les plaies et les infections pour les corps étrangers (LE LOIR et GAUTIER, 2010). La protéine *Clf A* est présente à toutes les phases de croissance, par contre la protéine *Clf B* est seulement présente à la surface des cellules en phase exponentielle de croissance.

## 2.2. Adhésines sécrétées « SERAMs »

SERAM pour (Secretable expanded Repertoire Adhesive Molecules). Chez *S. aureus*, les protéines appelées SERAMs jouent un rôle dans l'adhésion, mais aussi possèdent des propriétés immunomodulatrices, dans la pathogenèse des maladies endo et extravasculaires aiguës et chroniques (LE LOIR et GAUTIER, 2010). Selon SMELTZER (2009), ce groupe inclus 3 protéines :

- *Eap* (Extracellular adherence protein) ;
- *Emp* (Extracellular matrix binding protein) ;
- *Efb* (Extracellular fibrinogen binding protein).

## 3. Enzymes

### 3.1. Coagulase libre

*Staphylococcus aureus* synthétise une substance capable de coaguler en quelques heures le plasma humain ou celui du lapin. C'est une enzyme extracellulaire, thermostable fabriquée pendant la phase exponentielle de croissance du germe, sa production nécessite la présence d'acide glutamique, d'histidine et de lysine. Cette protéine est d'origine chromosomique et codée par le gène *coa*. C'est une protéine de poids moléculaire qui varie selon les souches de 31 à 58 KDa (LE MINOR et VERON, 1990).

Cette enzyme active la prothrombine en thrombine. La thrombine ainsi activée sur le fibrinogène qu'elle transforme en fibrine. C'est la base du test de la coagulase en tube. C'est un facteur majeur de pathogénicité en coagulant le plasma entourant les cocci, les protégeant des anticorps opsonisants et de la phagocytose. C'est la cause de la thrombophlébite suppurée (LE LOIR et GAUTIER, 2010).

### **3.2. Coagulase liée ou « Clumping factor »**

Il s'agit d'une substance fixée à la surface cellulaire qui peut diffuser dans le milieu après autolyse et réagir directement avec le fibrinogène ou le monomère de fibrine soluble. Cette réaction conduit à l'agglutination des staphylocoques en raison de nature dimère du fibrinogène natif (LE MINOR et VERON, 1990).

### **3.3. Catalase**

C'est une enzyme associée à la paroi bactérienne qui protège la bactérie des effets létaux du peroxyde d'hydrogène, produit par les phagocytes, qui convertissent ce dernier accumulé dans la cellule de la phagocytose en molécules d'eau et d'oxygène (BERCHE *et al.*, 1988).

### **3.4. Nucléases**

Connue à l'origine sous le nom de DNase micrococcique, a été identifiée dans les surnageants de culture de *S. aureus* par CUNNINGHAM *et al* en 1956. La nucléase nécessite des ions  $Ca^{+2}$  pour son activité, mais pas d'autres cations divalents. Elle est également connue sous le nom de thermonucléase, du nom de sa résistance à l'inactivation par la chaleur. La nucléase staphylococcique fonctionne à la fois comme une endo et une exonucléase qui décompose les substrats d'ADN et d'ARN par le clivage de la liaison 5'-phosphoryl ester (TAM et TORRES, 2019).

### **3.5. Protéases**

Les Staphylocoques codent pour trois familles de protéases sécrétées : les métalloprotéases, les cystéines protéases et les sérines protéases. Collectivement, ces protéases jouent un rôle dans l'acquisition des nutriments, la dissémination bactérienne et l'évasion immunitaire. Actuellement, *S. aureus* est connu pour produire 12 protéases (TAM et TORRES, 2019).

### **3.6. Protéolysines**

De nombreuses enzymes protéolytiques ont été isolées et purifiées chez *S. aureus* : élastase, gélatinase, protéase (LE MINOR et VERON, 1982).

### 3.7. Lipases

L'une des façons dont les cellules hôtes réagissent à l'infection est de produire des acides gras et des lipides, qui ferment les petits pores de la membrane bactérienne, et *Staphylococcus aureus* produit une enzyme appelée lipase qui décompose ces membranes d'acides gras avant de causer des dommages à la bactérie, favorisant ainsi sa survie (REBIAHI, 2012).

### 3.8. Hyaluronidases

C'est une enzyme thermolabile (80 kDa), agissant à pH acide, qui hydrolyse l'acide hyaluronique (FIQUET, 2009).

L'acide hyaluronique (AH) est un polysaccharide linéaire composé d'unités répétitives de N-acétylglucosamine et acide glucuronique lié par des liaisons glycosidiques alternées  $\beta$ -1,3 et  $\beta$ -1,4. C'est un composant essentiel des matrices extracellulaires chez les vertébrés, fournissant une homéostasie et une intégrité structurelle aux cellules et aux tissus ; il est également important pour la régulation immunitaire. Les enzymes qui décomposent l'AH sont collectivement connues sous le nom de hyaluronate lyase ou hyaluronidase (TAM et TORRES, 2019).

### 3.9. Bêta-lactamases

C'est une enzyme située dans la membrane cytoplasmique et responsable de l'inactivation des  $\beta$ -lactamines et joue le rôle dans la résistance vis-à-vis de cette famille d'antibiotiques (COLLOMB, 2011).

### 3.10. Lysozyme

*Staphylococcus aureus* produit un lysozyme capable de lyser la paroi de cellules bactérienne, sa production serait un trait caractéristique de l'espèce (COLLOMB, 2011).

### 3.11. Staphylokinase (Sak)

C'est un co-facteur qui détourne la plasmine hôte pour activer le plasminogène pour la dégradation des caillots de fibrine et favorise la dissémination bactérienne (TAM et TORRES, 2019). Du point de vue génétique, elle peut être soit d'origine chromosomique, soit d'origine phagique (LE MINOR et VERON, 1990). Cette enzyme possède la propriété de cliver les IgG et le fragment C3b du complément qui vont se fixer à la paroi bactérienne et empêcher par la suite la phagocytose (FOSTER, 2005).

### 3.12. Enzyme modificateur des acides gras (FAME)

Le FAME a été décrit pour la première fois en 1992 par MORTENSEN *et al.*, qui ont observé que les filtrats de culture de *S. aureus* inhibaient les activités bactéricides des lipides de l'hôte dans un abcès (TAM et TORRES, 2019). Ces enzymes favorisent la pénétration de la bactérie à travers la barrière cutanéomuqueuse. Les lipases clivent les acides gras de la peau, qui sont secondairement inactivés par l'enzyme FAME (LONG *et al.*, 2010).

## 4. Les toxines (Toxines staphylococciques)

*S. aureus* a la capacité de sécréter une grande diversité de toxines : les exotoxines (hémolysines), Leucocidine de Pantou-Valentine (PVL), les toxines superantigéniques, les entérotoxines Staphylococciques (SE), Toxine du syndrome de choc toxique (TSST) et exfoliatines ou épidermolysines. Chacune de ces toxines est connue pour avoir un effet puissant sur les cellules du système immunitaire (FLORET et LINA, 2000).

### 4.1. Exotoxines

#### 4.1.1. Hémolysines ou staphylolysines

*S. aureus* produit des toxines ayant pour cible les membranes cellulaires des hématies, plaquettes, leucocytes et lymphocytes. Ces toxines provoquent soit la formation de canaux membranaires dans les cellules cibles laissant passer des ions, soit une déstabilisation des structures membranaires par action enzymatique. Elles sont en quatre classes les hémolysines alpha, bêta, delta et gamma (LE LOIR et GAUTIER, 2010).

##### Hémolysine alpha ou la toxine alpha

L'hémolysine  $\alpha$  est l'une des toxines les plus puissantes caractérisées chez *S. aureus*. Elle est sécrétée à la fin de la phase exponentielle de croissance par 80 à 90 % des souches de *S. aureus*. Elle est codée par le gène *hla* et représente l'archétype de ces toxines (SONG *et al.*, 1996). Cette toxine est thermostable et antigénique à un PM de 33 KDa et un PI de 8,55 (GALMICHE et BOQUET, 2001).

La toxine  $\alpha$  est sécrétée sous la forme d'un monomère soluble dans l'eau qui se regroupe en un heptamère lytique dans la membrane plasmique des cellules cibles, telles que les érythrocytes, les plaquettes, les kératinocytes et les fibroblastes humains. Les érythrocytes de lapin sont particulièrement sensibles à l'hémolysine alpha (BIEN *et al.*, 2011). Elle est capable de lyser les globules rouges de plusieurs espèces animales différentes. La toxine provoque une nécrose du derme lorsqu'elle est administrée par voie sous-cutanée.

Pour les animaux, elle est létale lorsqu'elle est injectée par voie intraveineuse. C'est aussi une neurotoxine puissante. Cette toxine est responsable de la formation d'une zone hémolytique autour des colonies de certaines souches de *S. aureus* sur la gélose au sang (BILJANA *et al.*, 2015).

#### **Hémolysine bêta**

L'hémolysine bêta est thermolabile de PM de 26 à 38 KDa, synthétisée par 94% des souches animales et par 54% des souches humaines en phase post-exponentielle de croissance. Elle agit sur un grand nombre de cellules incluant les érythrocytes et des cellules mononuclées (GRAS, 2006).

L'hémolysine bêta provoque une hémolyse partielle sur la gélose au sang de mouton à 37°C. Cependant, ce halo d'hémolyse augmente considérablement à 4°C, d'où la dénomination d'hémolyse « chaud-froid ». C'est une phospholipase qui possède plus particulièrement une activité de sphingomyélinase neutre, qui est capable d'hydrolyser la sphingomyéline lipidique de la couche externe du phospholipide de la membrane cellulaire, elle est donc plus ou moins active sur les hématies des différentes espèces en fonction de la teneur en sphingomyéline de leur membrane. L'hémolysine bêta est hautement active sur les érythrocytes de mouton mais inactive sur ceux de lapin (DINGES *et al.*, 2000).

#### **Hémolysine delta**

La delta-toxine est un petit peptide d'environ 3 kDa, constitué de 26 acides aminés. Elle est synthétisée par 97% des souches de *S. aureus* en phase stationnaire de croissance (DUBAS, 2008). Elle forme une hélice alpha avec un domaine hydrophobe d'un côté et un domaine hydrophile à son opposé (LOULERGUE et TOURRET, 2003). Thermostable et faiblement antigénique, elle agit comme un détergent sur les membranes biologique (FANNY *et al.*, 2008).

Ce peptide est capable de lyser différentes cellules dont les érythrocytes ainsi que des structures subcellulaires telles que les organelles et les protoplastes, mais son activité est inhibée par la présence de phospholipides (LOULERGUE et TOURRET, 2003).

#### **Hémolysine gamma**

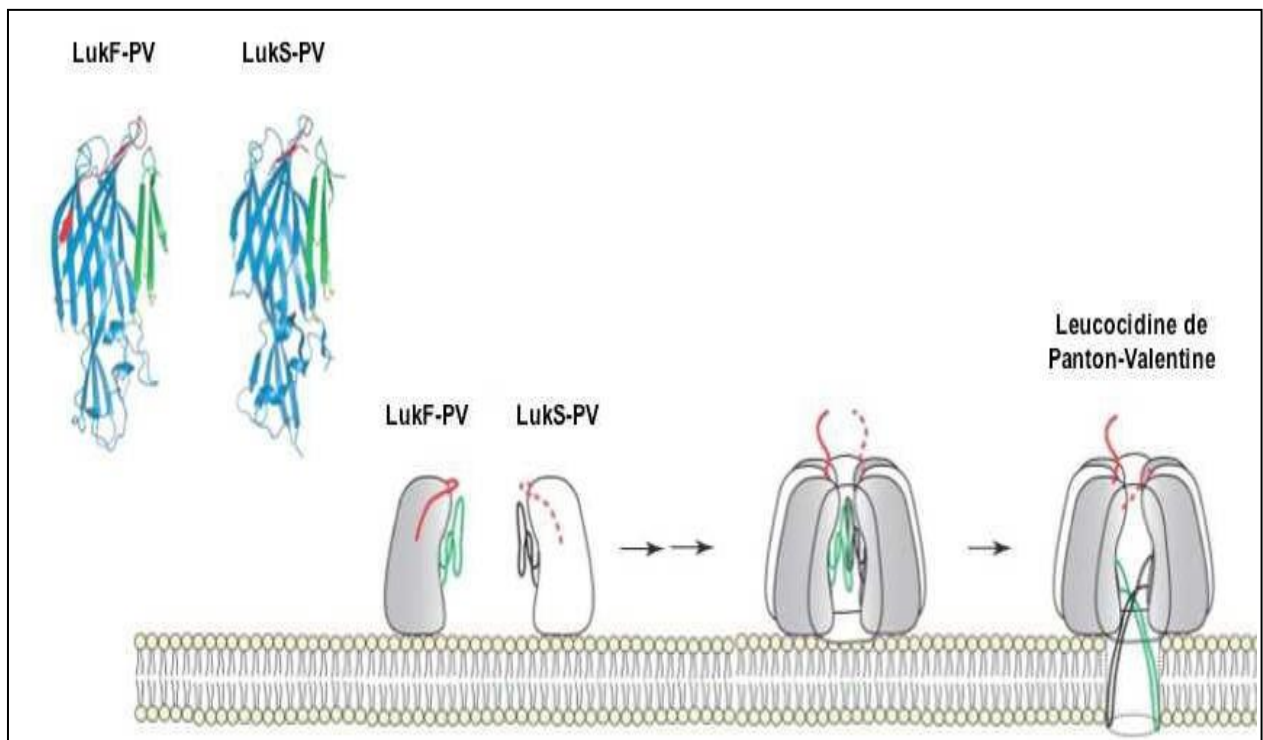
C'est une toxine produite par 50 % des souches de *S. aureus*, comporte de deux facteurs I et II qui agissant en synergie de PM de 29kDa et 26kDa, respectivement. La  $\gamma$ -hémolysine a pour effet d'hémolyser les érythrocytes de lapin, de mouton et celles de l'homme, ce qui provoque une rupture lysosomiale. Elle est antigénique chez l'homme (LE MINOR et VERON, 1982).

Elle possède un spectre d'activité assez large de part son action sur les lymphocytes T, les polynucléaires neutrophiles, les monocytes, les macrophages (PREVOST *et al.*, 2004).

#### 4.1.2. Leucotoxines de Panton Valentine (PLV)

La PVL est composée de deux protéines différentes : la protéine LukS-PV de classe S (Slow eluted), et la protéine LukF-PV de classe F (Fast eluted). Il existe 20 à 27% d'homologie de séquence entre les deux composés (VINCENOT *et al.*, 2008). Ces deux composants ne sont pas associés mais agissant en synergie, ils sont sécrétés séparément puis s'assemblent en octamère à la surface des cellules cibles, ce qui provoquera la formation d'un pore au niveau de la membrane cellulaire (GENESTIER *et al.*, 2005) (Figure 06). Cette exotoxine induit la lyse de plusieurs types cellulaires participant aux défenses de l'hôte comme les polynucléaires neutrophiles, les monocytes et les macrophages (CATHY *et al.*, 2010).

La Leucocidine provoque la perte de mobilité, la dégranulation, la destruction nucléaire et la lyse cellulaire. Cette protéine a un rôle important dans la formation du pus (DAVIDO, 2010; TROUILLET, 2011).

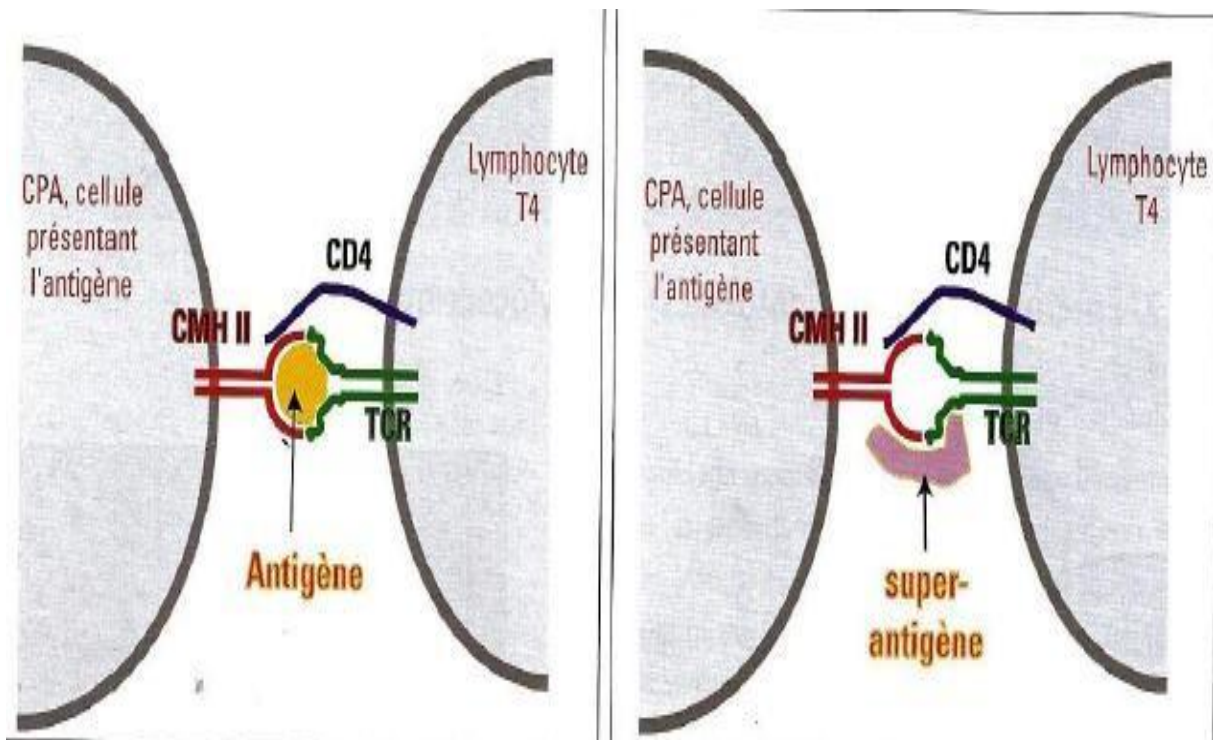


**Figure 06 :** Mécanisme d'assemblage des deux protéines lukF-PV et lukS-PV pour former un pore octaédrique (Miles *et al.*, 2006)

#### 4.2. Les Toxines superantigéniques

Un superantigène est une protéine bactérienne capable d'établir une interaction entre la molécule de CMH de classe II du macrophage et la chaîne V-bêta du récepteur cellulaire des lymphocytes T (TCR) (SCHLIEVERT et CAS, 2007; FRASER et PROFT, 2008). Cette liaison entraîne l'activation non spécifique et la prolifération des cellules T, ainsi qu'une sécrétion massive de cytokines (LE LOIR *et al.*, 2003; CHARLIER *et al.*, 2010; HENNEKINNE *et al.*, 2012) (Figure 07).

*S. aureus* produit trois types de superantigènes : les entérotoxines (dont l'entérotoxine staphylococcique A), la toxine 1 du choc toxique (TSST-1) et les toxines exfoliatives. Les pathologies associées à ces molécules superantigéniques sont le syndrome de choc toxique, les dermites exfoliatives et l'intoxication alimentaire (MERLET, 2010).



**Figure 07:** Mécanisme d'action des superantigènes des Staphylocoques (à gauche fonctionnement normal, à droite fonctionnement avec superantigène)

(JOFFIN C et JOFFIN J.N, 2010)

##### 4.2.1. Les Entérotoxines Staphylococciques (SEs)

Les entérotoxines staphylococciques sont des exotoxines gastro-intestinales puissantes synthétisées par 30 à 60 % des souches de *S.aureus* (FEDERIGHI, 2005). Elles ont un poids moléculaire compris entre 22,000 et 29,600 Da (GUSTAFSON *et al.*, 2014).

Ce sont des toxines thermostables libérées dans les aliments pendant la phase exponentielle de croissance (JOFFIN C et JOFFIN J.N, 2010). Elles sont résistantes à la plupart des enzymes protéolytiques, elles peuvent franchir le système digestif et garder leur activité après ingestion. Elles sont également thermostables, mais à faible dose (CHARLIER *et al.*, 2010).

Les propriétés biologiques des entérotoxines peuvent rester inchangées après pasteurisation (LE LOIR *et al.*, 2003). Selon ANDERSON *et al* (1996), l'entérotoxine A (SEA) par exemple, garde certaines de ses activités biologiques après 28 min à 121°C.

Actuellement, plus de 24 types d'entérotoxine ont été décrits : entérotoxine A (SEA), SEB, SEC1, SEC2, SEC3, SED, SEE, SEG, SHE, SEI, et SEIJ (BALABAN et RASOOLY, 2000), SEIK (ORWIN *et al.*, 2001), SEIL, SEIM, SEIN, et SEIO (JARRAUD *et al.*, 2001), SEIP (OMOE *et al.*, 2005), SEIQ (ORWIN *et al.*, 2002), SER (OMOE *et al.*, 2003), SES et SET (ONO *et al.*, 2008), SEIU (LETERTRE *et al.*, 2003), SEIU2 et SEIV (THOMAS *et al.*, 2006) (Tableau III).

Elles sont responsables du choc toxique staphylococcique, de toxi-infection alimentaire et d'entérocolite aiguë pseudomembraneuse (LE MINOR et VERON, 1990 ; AVRIL *et al.*, 2003).

Cette nomenclature stipule que si la toxine possède une activité émétique prouvée, elle est appelée SE. Dans le cas contraire, elle est désignée SEI (Staphylococcal Enterotoxin-like) (BOISSET et VANDENESCH, 2010). Ces ESs agissent directement sur l'épithélium intestinal et sur le nerf vague provoquant une stimulation du centre émétique et du transit intestinal (LE LOIR et GAUTIER, 2010).

Leurs identités de séquence d'acides aminés sont très variables, allant de 21% à 83%. Cependant, 11 à 15% de résidus au total conservent les propriétés biologiques et fonctionnelles communes, en particulier pour atténuer l'activité émétique et/ou la superantigénicité (LIU, 2015).

**Tableau III** : Caractéristiques des entérotoxines staphylococciques (HENNEKINNE *et al.*,2010)

Toxines	PM(Da)	Localisation génétique	Activité superantigénique	Activité émétique
SEA	27,1	Prophage	+	+
SEB	28,336	Chromosome, plasmide, îlot de pathogénicité	+	+
SEC1-2-3	27,500	Plasmide	+	+
SED	26,36	Plasmide (pIB485)	+	+
SEE	26,425	Prophage	+	+
SEG	27,043	Chromosome	+	+
SEH	25,21	Transposon	+	+
SEI	24,928	Chromosome	+	+
SE1J	28,565	Plasmide (pIB485)	+	Nd
SEK	25,539	Illet de pathogénicité	+	Nd
SE1L	24,593	Illet de pathogénicité	+	-
SE1M	24,842	Chromosome	+	Nd
SE1N	26,067	Chromosome	+	Nd
SE1O	26,777	Chromosome	+	Nd
SE1P	26,608	Prophage(Sa3n)	+	Nd
SE1Q	25 ,076	Illet de pathogénicité	+	-
SER	27,49	Plasmide(PIB485)	+	+
SES	26,217	Plasmide(PIB485)	+	+
SET	22,614	Plasmide(PIB485)	+	+
SE1U	27,192	Chromosome	+	Nd
SE1U2	26,672	Chromosome	+	Nd
SE1V	24,997	Chromosome	+	Nd

Nd : non déterminé

#### 4.2.2. Toxine du syndrome de choc toxique (TSST)

Toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) est une exotoxine pyrogène. Elle se compose de 234 acides aminés. Sa masse moléculaire est d'approximativement 22 kDa et son point isoélectrique est de 7,2. Cette toxine est produite par un nombre limité de souches de *S.aureus*

(environ 15 à 20%) (GRAS, 2006). TSST-1, codée par le gène *tst*, est portée par un îlot de pathogénicité (BILJANA *et al.*, 2015).

En effet, la TSST-1 conduit à la dilatation des vaisseaux qui entraînent une baisse de pression et un manque de sang dans les organes vitaux (FANNY *et al.*, 2008). Elle déclenche aussi les mécanismes de l'immunité grâce à son activité super-antigénique, en provoquant une activation polyclonale des lymphocytes T, suivie d'une réponse inflammatoire et induit la production d'interleukine 1 (MADIGAN et MARTINKO, 2007).

Comme son nom l'indique, elle conduit au syndrome de choc toxique. Bien que cette toxine à une large gamme d'activités biologiques, son rôle dans la formation du syndrome de choc toxique reste peu clair. C'est une maladie multi-systémique caractérisée par : fièvre, hypotension, érythrodermie, vomissement, diarrhée, insuffisance rénale, céphalée et conjonctivite (GRAS, 2006 ; BILJANA *et al.*, 2015).

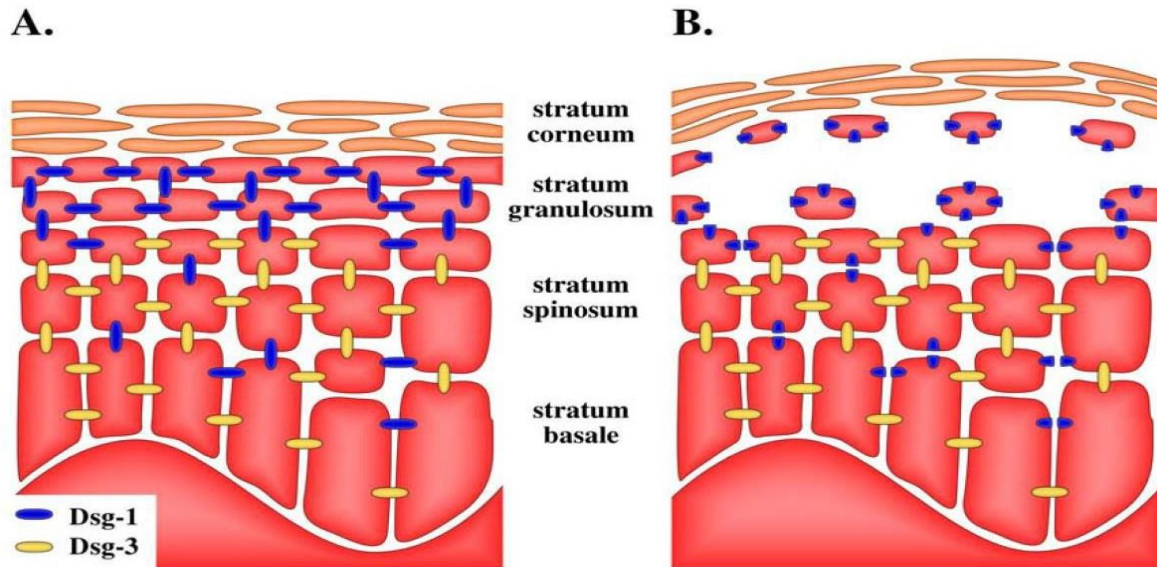
#### **4.2.3. Exfoliatines**

*S. aureus* produit environ 5 % des toxines exfoliatives (LADHANI, 2003). Les exfoliatines, appelées également épidermolysines, sont des toxines à activité protéolytique, et plus précisément à activité sérine protéase spécifique du glutamate (BOISSET et VANDENESCH, 2010).

Le mécanisme d'action de ces toxines protéiques au niveau de l'épiderme n'est pas complètement élucidé. Ces toxines à tropisme membranaire agissent par clivage intra-épidermique de la desmogleine entre le stratum spinosum (couche épineuse) et le stratum granulosum (couche granuleuse) des kératinocytes, responsable d'un décollement intra-épidermique spécifique (BUKOWSKI *et al.*, 2010) (Figure 08).

Deux principales formes sérologiques d'exfoliatine, désignées ETA et ETB, qui peuvent être produites par une même souche, ont été liées à des infections humaines. Une troisième exfoliatine (ETC) a été caractérisée et purifiée à partir d'un isolat de *S. aureus* obtenu d'un cheval. Une nouvelle exfoliatine appelée ETD a été identifiée comme étant un nouveau sérotype de toxine exfoliative avec des similitudes de séquences de 40% avec ETA, 59% avec ETB, et 13% avec ETC (PODBIELSKA *et al.*, 2011), avec un support chromosomique pour la première, un support plasmidique pour la seconde et une localisation dans un îlot de pathogénicité pour la troisième (VINCENOT *et al.*, 2008).

Les pathologies associées à cette toxine sont la nécrolyse épidermique staphylococcique généralisée (appelée également en pédiatrie syndrome des enfants ébouillantés) et l'impétigo bulleux (BATARD *et al.*, 2007).



**Figure 08 :** Mécanisme d'action des exfoliatines en clivent spécifiquement la desmogléine-1 au niveau du glutamate. Dsg-1 : desmogléine-1 ; Dsg-3 : desmogléine-3 (BUKOWSKI *et al.*, 2010).

Au niveau de toutes les strates, à l'exception du stratum granulosum, l'hydrolyse médiée par la toxine exfoliative de la desmogléine 1 (Dsg-1) est compensée par la desmogléine 3 (Dsg-3). La Dsg-3 est absente dans le stratum granulosum, ce qui explique le détachement cellulaire et la division des couches épidermiques lors de l'hydrolyse du Dsg-1 (BUKOWSKI *et al.*, 2010).

## 5. Types d'infections à *S. aureus*

*S. aureus* peut être responsable de deux types de syndromes : les infections suppuratives et les toxémies staphylococciques ou toxi-infections (CORNE, 2004; PROCTOR *et al.*, 1998).

Selon DENIS *et al* (2016), on peut classer les infections en deux groupes : les infections suppuratives et les toxémies staphylococciques.

### 5.1. Les infections suppuratives

Les infections suppuratives sont caractérisées par plusieurs phases: la prolifération bactérienne, l'invasion, la destruction tissulaire, la réponse inflammatoire locale et parfois systémique (TRISTAN et RASIGADE, 2019).

Les facteurs de virulence impliqués sont les protéines de surface qui initialisent la colonisation des tissus de l'hôte et les facteurs qui inhibent la phagocytose par les leucocytes (LOWY, 1998). *S. aureus* se fixe aux cellules et au collagène de la matrice extracellulaire par des protéines de surface appelées adhésines (GILLET *et al.*, 2002). Les adhésines ont des récepteurs spécifiques différents, ce qui pourrait expliquer les différentes formes cliniques des infections à *S. aureus* (GOMEZ *et al.*, 2010).

Les infections les plus courantes sont les infections de la peau et des tissus mous incluant : les folliculites (infection limitée au follicule pileux), impétigo (infection cutanée fréquente chez l'enfant), furoncles (infection nécrotique profonde de follicule pileux), anthrax (groupe de furoncles), escarboucles, panaris, cellulites ou les sinusites, les otites et les mastoïdites. Il s'agit le plus souvent d'auto-infections (COHEN, 2007).

Ces infections se compliquent parfois par extension loco-régionale ou par diffusion hématogène de la bactérie. *S. aureus* peut alors être responsable d'infections profondes comme les septicémies, les endocardites, les pneumopathies, les ostéomyélites, les arthrites et les méningites (NAUCIEL et VILDE, 2005).

## **5.2. Les Infections toxiques staphylococciques**

Les infections toxiques staphylococciques regroupent le choc toxique staphylococcique, la maladie exfoliante généralisée, les toxi-infections alimentaires, la pneumonie nécrosante (DINGES *et al.*, 2000).

### **➤ Le syndrome de choc toxique staphylococcique**

Le syndrome de choc toxique staphylococcique *TSS* «*Toxic shock syndrome*» est provoqué par la diffusion dans l'organisme de la toxine (TSST-1) ou de certaines entérotoxines (B, C, etc.) (MCCORMICK *et al.*, 2001).

La particularité des toxines produites lors du choc toxique staphylococcique est d'être des superantigènes qui vont entraîner une activation des lymphocytes T. Ces derniers vont libérer brutalement et massivement des cytokines pro-inflammatoires responsables des signes de choc (GILLET *et al.*, 2002). Ce syndrome associe une fièvre supérieure à 39 °C, une hypotension artérielle et une érythrodermie scarlatiniforme généralisée, suivie 7 à 14 jours plus tard d'une desquamation intense et d'une atteinte multi-viscérale. On retrouve la toxine TSST-1 dans 20% des souches de *S. aureus* (FANNY *et al.*, 2008).

➤ **La pneumonie nécrosante**

La toxine de Panton et Valentine individualisée dans la pneumonie nécrosante n'est pas un superantigène, mais détruit les polynucléaires et entraîne une nécrose du tissu pulmonaire et des muqueuses de voies aériennes (GILLET *et al.*, 2002).

Elle touche principalement les enfants et les jeunes adultes, sans antécédent particulier. Malgré l'antibiothérapie adaptée, la mortalité est très élevée (environ 60%) (TRISTAN et RASIGADE, 2019).

➤ **La maladie exfoliante généralisée**

Le syndrome de la peau ébouillantée (Staphylococcal Scalded Skin Syndrome, SSSS) est provoqué par la diffusion d'exfoliatines à partir d'un foyer de colonisation ou d'infection à *S. aureus* (foyer initial ORL, conjonctival ou cutané) (TRISTAN et RASIGADE, 2019).

Cette maladie est une érythrodermie douloureuse qui se généralise en 24 heures, et qui est suivie par un décollement bulleux des couches de l'épiderme, régressif en 2 à 4 jours sous antibiothérapie. C'est une pathologie rare (EVEILLARD, 2007).

Il se rencontre dans la grande majorité des cas chez les jeunes enfants mais peut aussi se rencontrer chez les adultes immunodéprimés et les patients atteints d'insuffisance rénale (TRISTAN et RASIGADE, 2019).

➤ **Les intoxications alimentaires**

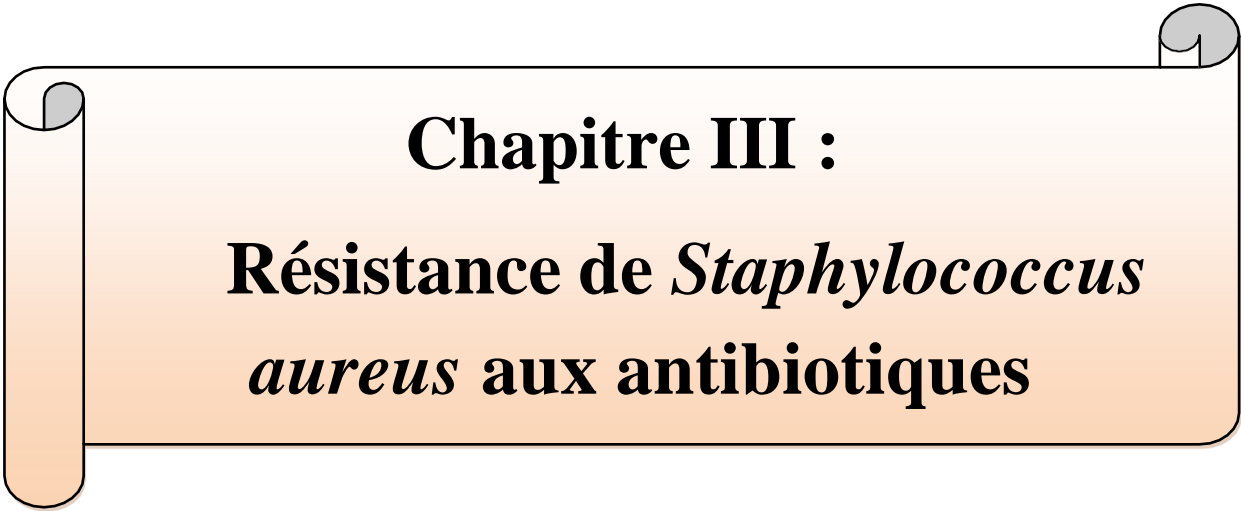
Les intoxications alimentaires à *S. aureus* (TIAS) représenteraient de 15 à 30 % des toxi-infections alimentaires collectives. Ces toxines produites par les souches de *S. aureus* sont thermostables, résistent à la cuisson et aux enzymes du tube digestif (FANNY *et al.*, 2008). Ils surviennent après l'ingestion d'entérotoxines thermostables préformées dans les aliments contaminés par *S. aureus* producteur d'entérotoxines (TRISTAN et RASIGADE, 2019).

Les syndromes typiques associés aux TIAS apparaissent généralement 2 à 6 heures après ingestion et se traduisent par des nausées, des vomissements avec ou sans diarrhées, crampes abdominales, généralement pas de fièvre quelque fois une légère hyperthermie ou bien au contraire une hypothermie. Des complications peuvent survenir en fonction de la dose de l'entérotoxine ou bien de la sensibilité de l'individu et de son état de santé : déshydratation, irritations musculaires, hypotension et état de choc (ZANG et STEWART, 2001; JAY *et al.*, 2005).

**6. Régulation de la virulence**

Le régulateur de virulence staphylococcique le plus étudié est Agr (régulateur de gène accessoire), qui est un système de détection de quorum qui régule à la hausse de nombreuses toxines et déterminants de la virulence lorsque la densité cellulaire atteint un certain seuil.

Cette régulation est censée de lier l'expression des déterminants de la virulence à l'état de l'infection lorsqu'ils sont nécessaires pour l'acquisition de nutriments et l'évasion immunitaire, tout en retardant leur expression au début de l'infection pour empêcher le déclenchement de réponses immunitaires (CHEUNG *et al.*, 2021).



**Chapitre III :**  
**Résistance de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques**

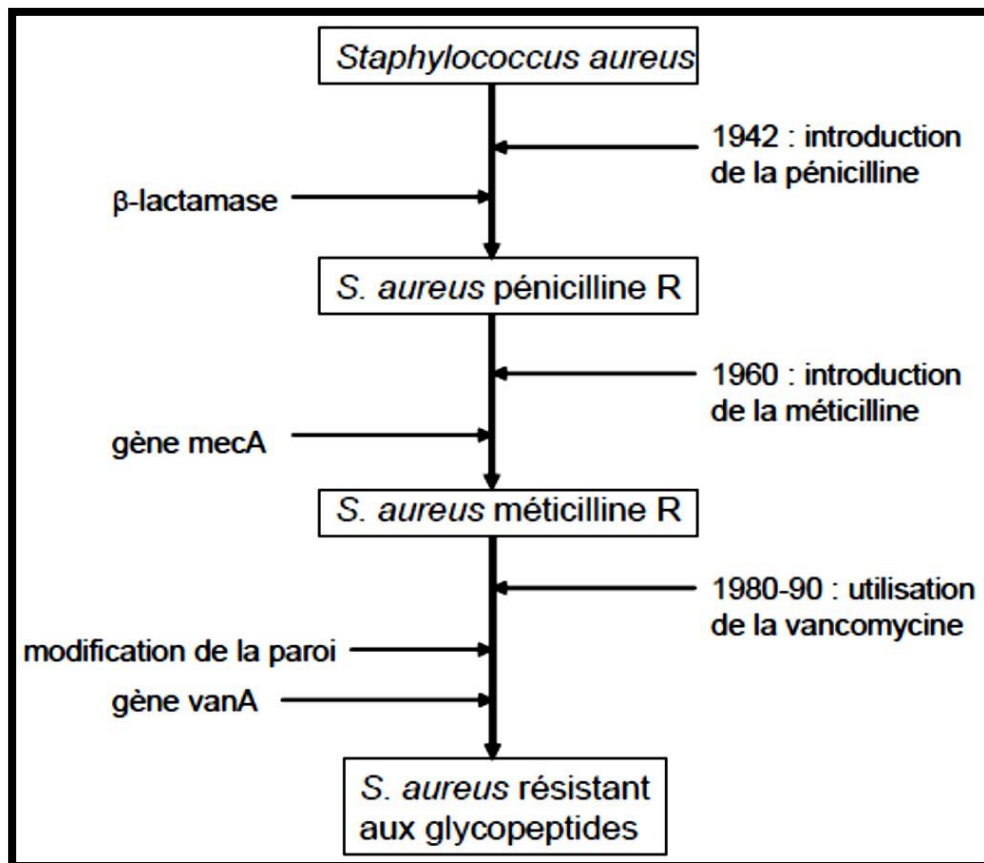
## 1. Introduction

La résistance aux antibiotiques est une problématique, qui a mis fin à l'âge d'or de l'antibiothérapie. *Staphylococcus aureus* démontre une capacité unique de répondre rapidement à chaque nouvel antibiotique avec le développement d'un mécanisme de résistance (KAUR et CHATE, 2015).

L'utilisation des antibiotiques comme traitement des maladies infectieuses est apparu avec la découverte de la pénicilline en 1942, c'est le premier antibiotique connu par son efficacité contre les bactéries. Deux ans après son utilisation, des souches de *Staphylococcus aureus* ont développés des résistances à cet antibiotique. Ensuite, une succession de résistance à différents antibiotiques ont vu le jour (SINGLETON, 2005) (Figure 09).

La résistance aux antibiotiques est très répandue chez *S. aureus* (JOO et OTTO, 2015) grâce à sa flexibilité et sa plasticité génétique qui lui confère la capacité de s'adapter à toutes les conditions environnementales, et notamment d'acquérir des gènes de résistance aux antibiotiques et de développer des mécanismes de régulation pour s'adapter à des concentrations croissantes d'antibiotiques (ITO *et al.*, 2003). Plusieurs mécanismes sont liés avec la résistance aux agents antimicrobiens chez *S. aureus*, selon la classe des antibiotiques (HIRAMATSU *et al.*, 2002).

Il est reconnu et établi que l'utilisation intensif et non réfléchi d'antibiotiques, à but thérapeutique, prophylactique ou en tant qu'additifs alimentaires, dans les différents écosystèmes (animaux, hommes) a conduit à la sélection de souches bactériennes résistantes, par élimination des souches sensibles (DAVIES, 1994).



**Figure 09** : Historique d'apparition des résistances aux antibiotiques chez *S. aureus*  
(HARDY *et al.*, 2004)

## 2. Définition d'un antibiotique

Les antibiotiques sont des substances chimiques qui peuvent être produits de manière naturelle, par des champignons et des bactéries ou obtenus par synthèse et semi-synthèse. Ils n'agissent que sur les bactéries en bloquant leur multiplication (effet bactériostatique) ou en les tuant (effet bactéricide) par différents modes d'action (BARZIC et IOAN, 2015 ; MANGIN, 2016). Selon JOLY (1989) et YALA *et al* (2001), les antibiotiques sont définis par leur :

- Activité antibactérienne (certains antibiotiques agissent contre les champignons unicellulaires, ils sont donc appelés antibiotiques antifongiques) ;
- Activité en milieu organique ; dans le sang ou les tissus ;
- Bonne absorption et diffusion dans l'organisme ;
- Toxicité sélective grâce à un mécanisme d'action spécifique. Les antiseptiques et les désinfectants qui sont très toxiques pour être administrés par voie générale sont exclus de cette définition.

### 3. Critères de classification des antibiotiques

#### 3.1. Classification selon l'origine

- **Naturel** : l'antibiotique est produit par des micro-organismes, soit des champignons (céphalosporine, pénicilline) ou bien des bactéries (streptomycines, chloramphénicol) (GAUDY *et al.*, 2005) ;
- **Semi-synthétique** : A partir d'une structure de base obtenue par extraction, sur laquelle est greffé un radical chimique (mécilline) (BARZIC et IOAN, 2015) ;
- **Synthétique** : Produit entièrement par voie chimique (Sulfamide, acide nalidixique) (BARZIC et IOAN, 2015).

#### 3.2. Classification selon le spectre d'activité

Il existe trois grandes catégories d'antibiotiques :

- **Antibiotiques à large spectre** : Ils sont actifs sur la majorité des bactéries Gram positif et Gram négatif (GAUDY *et al.*, 2005). Ce type d'antibiotique est prescrit lorsque l'on ne connaît pas exactement quelle est la bactérie à l'origine de l'infection ou lorsque la maladie est causée par plusieurs bactéries différentes (PASCALE, 2014) ;
- **Antibiotiques à spectre limité** : Ils sont actifs sur les bactéries Gram positif et quelque Gram négatif (GAUDY *et al.*, 2005) ;
- **Antibiotiques à spectre étroits** : actifs uniquement sur certaines bactéries Gram positif ou certaines à Gram négatif (GAUDY *et al.*, 2005). Ils peuvent cibler et tuer les bactéries à l'origine de la maladie tout en laissant en vie les autres bactéries, qui peuvent être bénéfiques. Ces antibiotiques sont habituellement prescrits lorsque la bactérie à l'origine de l'infection est exactement connue (PASCALE, 2014).

#### 3.3. Classification selon l'effet antibactérien

Les antibiotiques peuvent être soit bactériostatiques soit bactéricides (SINGLETON, 2005). Un antibiotique bactériostatique est une molécule qui à dose thérapeutique est capable d'inhiber seulement la croissance bactérienne sans perte de viabilité. Le pouvoir bactériostatique est mesuré en déterminant la concentration minimale inhibitrice (CMI), la CMI étant la concentration la plus faible d'antibiotique qui est capable d'inhiber la croissance visible des bactéries après 18 heures à 37 °C (FRENEY, 2007).

Un antibiotique bactéricide est une molécule qui à dose thérapeutique est capable de provoquer la mort de la cellule bactérienne. Elle est mesurée en déterminant la concentration minimale bactéricide (CMB), la CMB étant la plus faible concentration d'antibiotique entraînant la destruction de 99,99 % d'un inoculum bactérien (FRENEY, 2007).

La distinction entre les deux types d'activité peut se faire en comparant *in vitro* la CMI et la CMB. Un antibiotique peut être considéré comme bactéricide lorsque sa CMB est sensiblement égale à sa CMI. Un antibiotique dont la CMB est très supérieure à la CMI, de telle sorte que sa concentration au site d'infection *in vivo* ne permet pas d'atteindre la valeur de la CMB, sera considéré comme bactériostatique (PASCALE, 2014).

### **3.4. Classification selon la structure chimique**

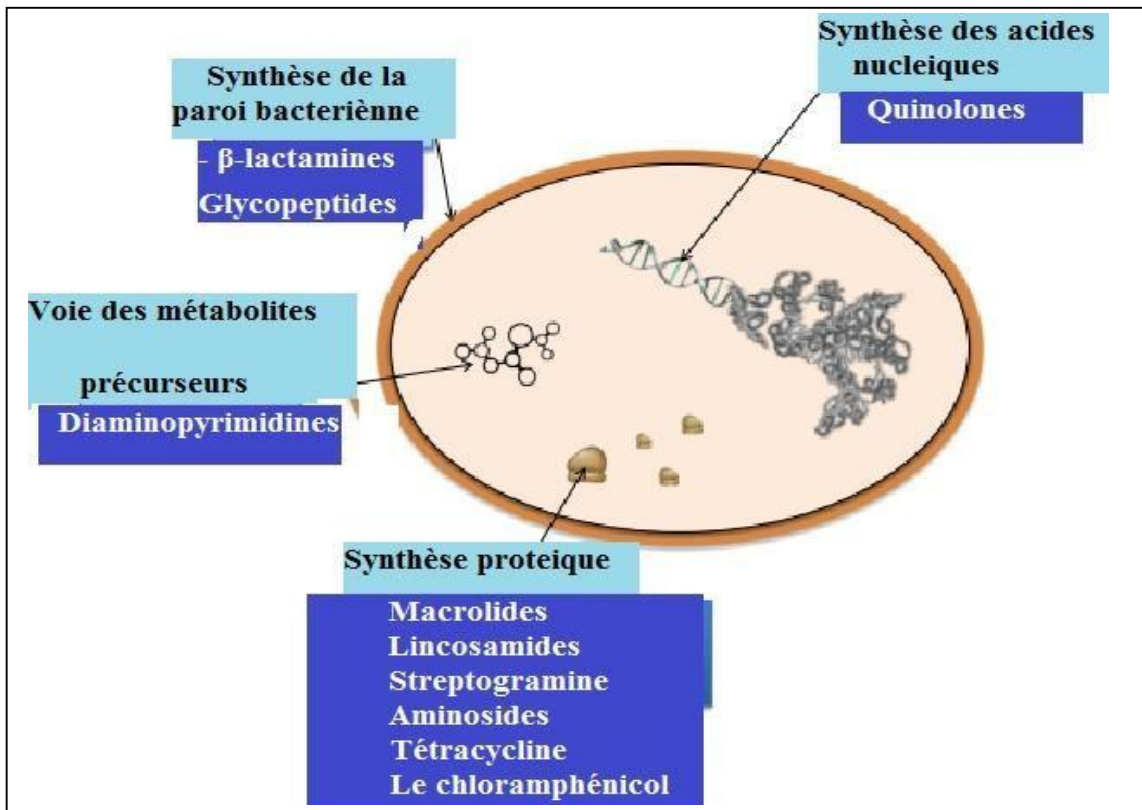
Les antibiotiques utilisables en thérapeutique sont très nombreux et ils sont regroupés en famille selon leur structure de base chimique (tel que le cycle de  $\beta$ - lactame) sur laquelle il y a hémi- synthèse (GAUDY et BUXERAUD, 2005).

Selon BARZIC et IOAN (2015) et ARCHAMBAUD (2009), cette classification permet de distinguer les antibiotiques en familles, groupes et générations.

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

Selon MOULIN et COQUEREL (2002), on distingue cinq grands mécanismes d'actions des antibiotiques antibactériens (Figure10), qui sont :

- Action par inhibition compétitive ;
- Action sur la synthèse du peptidoglycane ;
- Action sur la synthèse des protéines ;
- Action sur la membrane cytoplasmique ;
- Action sur l'ADN.



**Figure10** : Mécanismes d'action des antibiotiques actifs sur *S.aureus* (PASCALE, 2014)

#### 4. Résistance aux antibiotiques

##### 4.1. Définition de la résistance bactérienne

Les bactéries résistantes aux antibiotiques deviennent de plus en plus courantes et provoquent une crise sanitaire mondiale. La résistance est causée par un changement génétique qui permet aux bactéries de se répliquer en présence d'antibiotiques (BLAIR *et al.*, 2015).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit une souche résistante aux antibiotiques comme « une souche qui supporte une concentration d'antibiotiques notamment plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des souches de la même espèce » ou « une souche qui supporte une concentration notablement plus élevée que la concentration qu'il est possible d'atteindre *in vivo* ». On distingue deux types de résistance bactérienne : naturelle et acquise (GUERIN-FAUBLEE, 2010).

**4.2. Supports génétiques de la résistance chez *S. aureus***

La résistance bactérienne à un antibiotique est d'origine génétique. Les gènes de résistance se trouvent soit dans le chromosome (résistance chromosomique), soit dans un élément mobile, comme les plasmides, les éléments transposables ou les intégrons (résistance extra-chromosomique). La résistance bactérienne peut être soit naturelle ou acquise (CARLE, 2009).

**4.2.1. Résistance naturelle**

Une résistance intrinsèque se définit comme une caractéristique fonctionnelle ou structurelle conférant une certaine tolérance, voir une insensibilité totale chez tous les membres d'un genre ou d'une espèce bactérienne vis-à-vis des antibiotiques (GUARDABASSI et COURVALIN, 2006). Elle est stable, permanente, et transmise à la descendance par voie chromosomique lors de la division cellulaire (BELLINI et TROILET, 2016).

Cette résistance peut être due à l'inaccessibilité de la cible pour l'antibiotique, à une faible affinité de la cible pour l'antibiotique ou encore à l'absence de la cible (CARLE, 2009). Ce type de résistance est détecté dès les premières études réalisées sur l'antibiotique afin de déterminer son activité et contribue à définir son spectre antibactérien (YAMASHITA et *al.*, 2000). La résistance naturelle constitue un critère d'identification (LAVIGNE, 2007).

**4.2.2. Résistance acquise**

La résistance bactérienne acquise est le résultat d'un processus permettant à des bactéries d'une espèce originellement sensible de devenir résistante à un ou plusieurs antibiotiques (GANSMANDEL, 2011). Cette dernière correspond à la capacité de supporter une concentration d'antibiotique beaucoup plus élevée que celle supportée par les autres souches de la même espèce (LECLERCQ, 2002). Cette résistance est souvent instable (CARLE, 2009).

Elle résulte d'une mutation chromosomique spontanée de la bactérie (résistance chromosomique) ou, dans plus de 80 % des cas, de l'acquisition de matériel génétique externe, notamment via des plasmides provenant des autres bactéries (résistance extra-chromosomique) (BELLINI et TROILET, 2016).

**➤ Résistance chromosomique**

La mutation chromosomique spontanée constitue un mécanisme de résistance aux antibiotiques chez environ 10 à 20 % des bactéries. Les gènes de résistance se situent alors

dans le chromosome de la bactérie. La mutation n'affecte qu'un caractère, et la résistance ne concerne généralement qu'un antibiotique ou qu'une famille d'antibiotiques ayant le même mécanisme d'action (TENOVER, 2006).

Cette mutation aura pour conséquence la modification ou la perte d'un gène pouvant entraîner soit une modification de la perméabilité à un ou plusieurs antibiotiques, soit une modification de la cible pariétale ou intracellulaire de l'antibiotique (CALGAGNO, 2011).

La résistance due à une mutation, se transmet seulement verticalement (d'une bactérie à sa descendance) ; elle ne se transmet pas horizontalement (d'une bactérie à une autre) (ANDREMENT *et al.*, 1997).

## **5. Modes de résistances des bactéries aux antibiotiques**

Les bactéries ont développé différents mécanismes afin de neutraliser l'action des agents antibactériens, les plus répandus étant l'inactivation enzymatique de l'antibiotique, la modification ou le remplacement de la cible de l'antimicrobien, l'efflux actif ou encore la pénétration réduite de la molécule (MUYLAERT et MAINIL, 2012).

### **5.1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique**

L'inactivation enzymatique de l'antibiotique représente le principal mécanisme de résistance des bêta-lactames, des aminoglycosides et des phénicolés. On décrit également ce type de résistance pour le groupe MLS (macrolides, lincosamides, streptogramines), pour les tétracyclines, pour la fosfomycine et plus récemment pour les fluoroquinolones, bien que cette inactivation ne représente pas le mécanisme de résistance qui prévaut pour ces molécules. L'enzyme en modifiant le noyau actif de l'antibiotique par clivage ou par addition d'un groupement chimique, empêche la fixation de l'antimicrobien sur sa cible et provoque une perte d'activité (MUYLAERT et MAINIL, 2012).

Il s'agit d'un mécanisme de résistance courant pour les antibiotiques d'origine naturelle, tels que les aminosides (kanamycine, tobramycine et amikacine), qui sont inactivés par la phosphorylation enzymatique, l'acétylation, ou l'adénylation, et les  $\beta$ -lactamines (pénicillines, les céphalosporines et les carbapénèmes tels que l'imipénème), qui sont inactivés par hydrolyse enzymatique par les  $\beta$ -lactamases, généralement dans le périplasme (NIKAÏDO, 2009). Le tableau suivant illustre quelques exemples d'inactivations enzymatiques.

**Tableau IV** : Modes d'inactivation enzymatique des médicaments antibactériens  
(GUARDABASSI et COURVALIN, 2006)

Classe de l'antibiotique	Mode d'inactivation	Enzymes
Bêta-lactamines	Hydrolyse	Bêta-lactamases, quatre classes (A à D)
Aminoglycosides	Acétylation Phosphorylation Nucléotidylation	Acétyltransférases Phosphotransférases Nucléotidylases
Macrolides	Estérification Phosphorylation	Ere(A) et Ere(B) Mph(A) et Mph(B) Mph(C)
Lincosamides	Acétylation	Lin(A) Lin(B)
Médicaments à base de streptogramine A	Acétylation	TVA(A), TVA(B), TVA(C) Bac(D) et Bac(E)
Médicaments à base de streptogramine B	Hydrolyse	Vgb(A) Vgb(B)
Chloramphénicol	Acétylation Phosphorylation	Chat(A) Chat(B) Non désigné
Tétracycline	Réduction Réduction	Têt(X) Têt(34)
Fosfomycine	Ajout de glutathion Phosphorylation	Lancer (B) Phos(c) Formulaire (A)

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

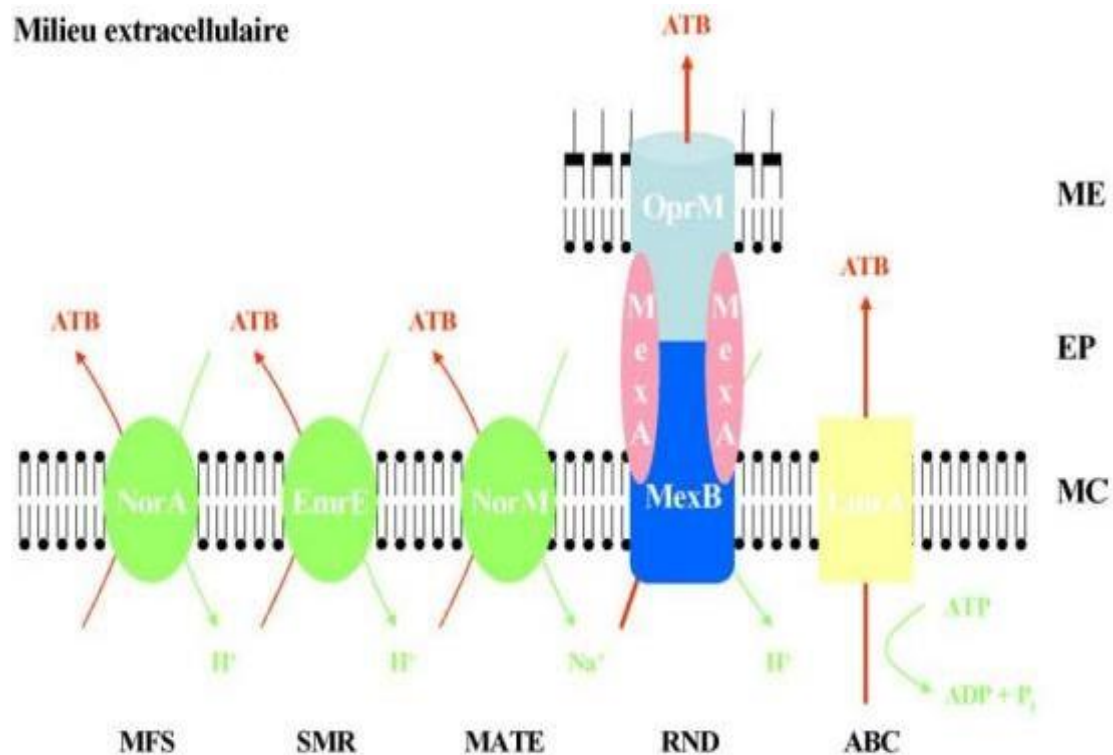
La cible de l'antibiotique peut être structurellement modifiée ou remplacée, de telle sorte que le composé antibactérien ne puisse plus se lier et exercer son activité au niveau de la bactérie. La modification de la cible, mécanisme de résistance décrit pour presque tous les antibiotiques, est particulièrement importante pour les résistances aux pénicillines, aux glycopeptides et aux molécules du groupe MLS chez les bactéries Gram positives, et pour les résistances aux quinolones chez les bactéries Gram positives et Gram négatives. Ce type de résistance peut être la conséquence de l'acquisition de matériel génétique mobile codant pour

une enzyme modifiant la cible de l'antibiotique, ou peut résulter d'une mutation au niveau de la séquence nucléotidique de la cible. Le remplacement de la cible de l'antibiotique est, quant à lui, un mécanisme décrit pour les sulfamidés, les diaminopyrimidines (triméthoprim) et les bêta-lactames dont les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM), ainsi qu'à toutes les bêtalactames d'usage vétérinaire sont un exemple remarquable par la synthèse d'une nouvelle PLP (protéine liant la pénicilline) possédant une affinité moindre pour la Métilcilline (GUARDABASSI et COURVALIN, 2006 ; ALEKSHUN et LEVY, 2007 ; NIKAIDO, 2009).

### 5.3. Pompes à efflux

Les pompes d'efflux sont des protéines utilisées par les bactéries comme mécanisme d'extrusion de composés considérés toxiques. Les gènes codant pour ces structures protéiques sont présents chez presque toutes les bactéries et se localisent sur le chromosome ou sur un plasmide. Selon leur structure, le nombre de domaines transmembranaires, la source d'énergie utilisée, les substrats efflués ainsi que leurs capacités à s'associer à d'autres protéines, les pompes d'efflux bactériennes sont classées en six familles : la superfamille des ABC (Adenosine triphosphate-Binding Cassette), la superfamille des MFS (Major Facilitator Superfamily), la famille des MATE (Multidrug And Toxic compound Extrusion), celle des SMR (Small Multidrug Resistance), celle des RND (Resistance Nodulation cell Division), et enfin la famille des PACE (Proteobacterial Antimicrobial Compounds Efflux) (BOULANT *et al.*, 2020) (Figure 11).

Ces pompes peuvent être des transporteurs de drogue spécifiques et conférer une résistance vis-à-vis d'une seule classe d'antibiotiques. Cependant, la plupart de ces transporteurs peuvent prendre en charge des composés de structure très différente et contribuer ainsi de manière significative à la multirésistance naturelle (intrinsèque) et acquise des bactéries vis-à-vis des antibiotiques (MDR pour multidrug resistance). Les gènes encodant les pompes drogue-spécifiques sont souvent retrouvés sur des éléments génétiques mobiles (plasmides ou transposons) alors que ceux qui encodent les pompes MDR sont pour la plupart chromosomique (CATTOIR, 2004).



**Figure 11 :** Représentation schématique des cinq familles de pompes d'efflux (CATTOIR, 2004)

#### 5.4. Réduction de la perméabilité cellulaire

Les bactéries sont des microorganismes unicellulaires : une membrane cytoplasmique sépare leur cytoplasme du milieu externe. Les bactéries à Gram négatif sont également munies d'une enveloppe additionnelle, la Membrane externe, qui sert de barrière et protège les protéines de liaison aux pénicillines (PLP) du milieu externe. Les nutriments et les antibiotiques doivent traverser cette Membrane pour pénétrer dans la bactérie. Le passage se fait par diffusion passive à travers les canaux que forment les protéines caniculaires nommées porines. La réduction de la perméabilité cellulaire se produit par la diminution de l'entrée de l'antibiotique sur son site, provoquée par une modification de la perméabilité de la membrane interne ou externe de la bactérie. Une altération des porines dans la paroi des bactéries à Gram négatif peut réduire ou bloquer la pénétration de l'antibiotique jusqu'à son site d'action (CARLE, 2009).

## 6. Mécanismes de résistance de *S. aureus* aux antibiotiques

### 6.1. Résistance aux $\beta$ -lactamines

#### 6.1.1. Mécanisme d'action des $\beta$ -lactamines

Les bêta-lactamines ont pour cibles différentes enzymes (protéines liant les pénicillines ou PLP) impliquées dans la formation du peptidoglycane. La fixation des bêta-lactamines à ces cibles entraîne l'absence de polymérisation du peptidoglycane et secondairement la synthèse par la bactérie d'autolysines conduisant à sa mort. Les bêta-lactamines sont donc bactéricides (DAURELA et LECLERCQ, 2008).

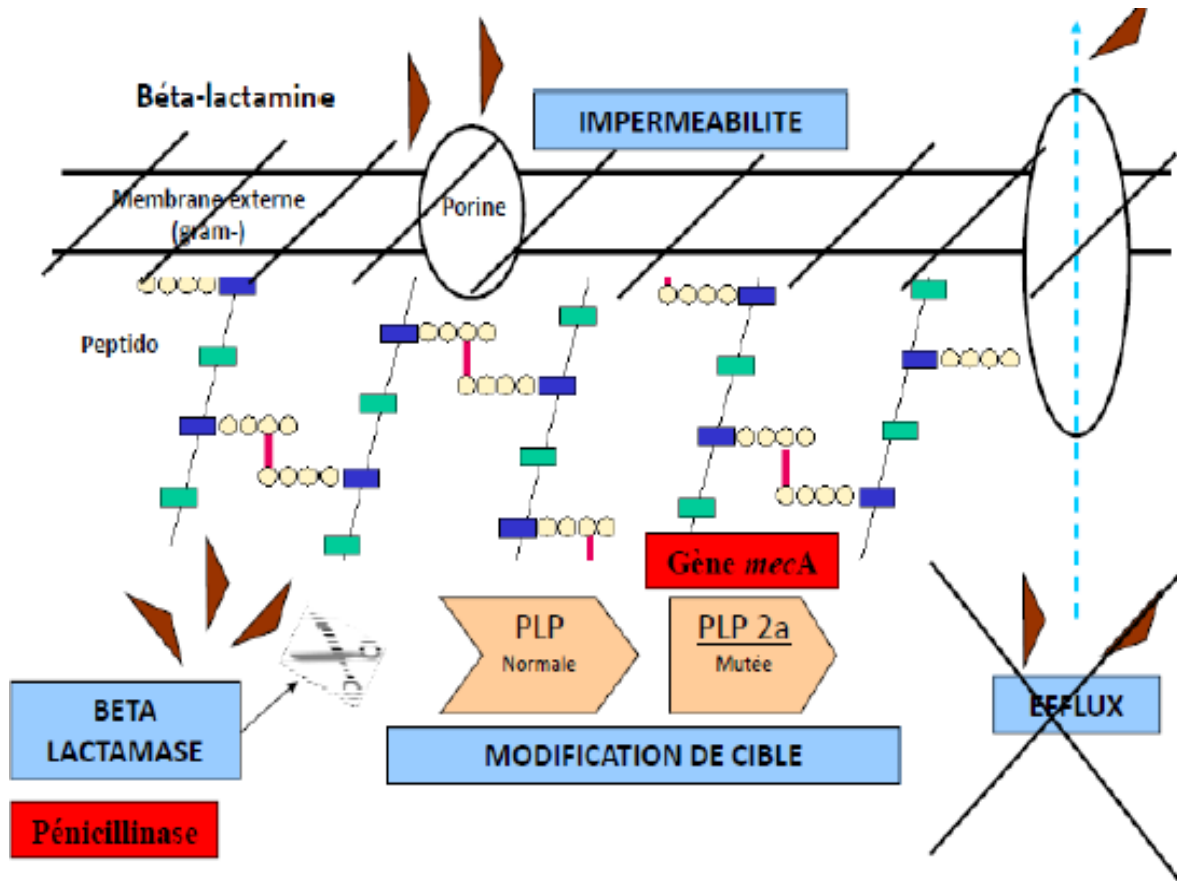
Plus de 90 % des isolats de staphylocoques produisent aujourd'hui de la bêta-lactamase, qui inactive les antibiotiques bêta-lactamines par hydrolyse de leur cycle bêta-lactamines (SCHITO, 2006).

#### 6.1.2. Mécanisme de résistances des bêta-lactamines

##### ➤ Résistance aux pénicillines par production de pénicillinases

La résistance de *Staphylococcus aureus* à la pénicilline par production de pénicillinases est une résistance transférable qui concerne actuellement environs 90% des isolats retrouvés en médecine humaine (LE LOIR et GAUTIER, 2010).

Le gène *blaZ* codant pour les pénicillinases de staphylocoque peut être porté soit par un transposon, soit par le chromosome. La production de bêta-lactamases peut être constitutive ou, le plus souvent, inductible. L'activité des bêta-lactamines est restaurée en présence d'un inhibiteur de bêta-lactamases de type acide clavulanique, tazobactam ou sulbactam (QUINCAMPOIX et MAINARDI, 2001) (Figure 12).



**Figure 12 :** Résistance aux beta-lactamines chez les staphylocoques (QUINCAMPOIX et MAINARDI, 2001).

➤ **Résistance à la méticilline par production de PLP modifiées**

Cette résistance est due chez *S. aureus* et chez les staphylocoques à coagulase négative à la production d'une PLP additionnelle, la PLP2a, qui se rajoute aux PLP « normales » de *S. aureus*. En présence de bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes), les PLP sont inhibées, sauf la PLP2a. Cette protéine est codée par le gène d'expression inductible *mecA*. Ce gène est porté par un élément génétique mobile particulier, une cassette chromosomique appelée *SCCmec* insérée dans un locus spécifique (LECLERQ et DAUREL, 2002).

## 6.2. Résistance aux Glycopeptides

Les glycopeptides, teicoplanine et vancomycine, sont utilisés comme alternative aux bêta-lactamines dans le traitement des infections à SARM ou en cas d'intolérance chez les patients. Ces antibiotiques ont un effet bactéricide s'exerçant lentement. Ils agissent sur la synthèse de la paroi bactérienne au cours de l'élongation, à un stade plus précoce que les bêta-lactamines.

Ces volumineux antibiotiques empêchent par encombrement stérique la polymérisation d'un précurseur de la paroi, le complexe phospho-disaccharide-pentapeptide du fait de leur fixation forte sur l'extrémité D-Ala-D-Ala terminale du pentapeptide (TANKOVIC *et al.*, 1997).

Les glycopeptides ne sont pas des bons antibiotiques qui malgré leur activité sur les souches multi-résistantes présentent plusieurs défauts. Leurs CMI sont élevées (1 à 2 mg·L<sup>-1</sup>), leur vitesse de bactéricidie est lente (48 heures), leur diffusion intracellulaire et tissulaire est faible. La bactéricidie lente est peut être liée à la volumineuse taille de ces molécules qui gêne probablement l'action des autolysines produites par staphylocoque sous l'effet de l'antibiotique et responsable de sa mort (LECLERCQ, 2002).

### 6.3. Résistance aux aminosides

Les aminoglycosides sont les seuls médicaments bactéricides ciblant le ribosome. Tous les membres de cette classe se lient de manière réversible au site A sur l'ARNr 16S, mais des différences existent dans le nombre et l'emplacement des sites cibles spécifiques (GUARDABASSI et COURVALIN, 2006)

Selon TANKOVIC *et al* (1997), il existe trois enzymes de résistance qui peut attribuer des derésistance spécifique aux aminosides :

- **Aminoglycoside phosphotransférase (3'') -III [APH (3'') -III]** : cette enzyme confère la résistance aux kanamycine et néomycine. Les souches produisant cette enzyme apparaissent sensibles à l'amikacine dont les CMI sont multipliées seulement par trois ; mais cet antibiotique perd son activité bactéricide précoce *in vitro*. Cette enzyme est présente chez moins de 10 % des souches méticillino-sensibles ;
- **Aminoglycoside nucléotidyltransférase (4''-4'') [ANT (4') -(4'')]** : cette enzyme confère la résistance à la kanamycine, néomycine et tobramycine. Comme avec l'enzyme précédente, l'activité bactéricide précoce de l'amikacine est perdue *in vitro*, alors que les CMI n'augmentent que peu. Dans certains hôpitaux français, cette résistance est présente chez environ 1/3 des souches résistantes la méticilline, particulièrement celles qui sont d'expression hétérogène ;
- **Une enzyme bi-fonctionnelle aminoglycoside acétyltransférase (6') - aminoglycoside phosphotransférase (2'') [AAC (6') -APH (2'')]** : Cette enzyme confère la résistance à la kanamycine, gentamicine et tobramycine. L'amikacine et la nétilmicine paraissent actives avec des CMI. Cependant, leurs CMI sont multipliées

par 10 et 15. L'activité bactéricide précoce de ces antibiotiques est supprimée *in vitro*. Cette enzyme est détectée chez 2/3 ou plus chez des souches méticillino-résistantes.

#### 6.4. Résistance aux tétracyclines

Les tétracyclines sont des agents antimicrobiens à large spectre ayant une activité contre un large éventail de bactéries anaérobies et aérobies Gram positives et Gram négatives. Cet antibiotique agit au niveau de la sous-unité 30S du ribosome en inhibant l'élongation peptidique. Ils ont une action bactériostatique envers le *S. aureus* (ROBERTS, 1996).

Deux mécanismes de résistance de *S. aureus* aux tétracyclines ont été décrits : Le premier est lié à un plasmide (le plus connu est pT181), il entraîne un efflux actif des tétracyclines codé par le gène *tetK*. Le second mécanisme de résistance entraîne une protection de la cible codée par les gènes *tetO* ou *tetM* (GRACE et FETSCH, 2018).

#### 6.5. Résistance aux sulfamides

Les sulfamides ont été les premiers médicaments ayant un effet sélectif sur les bactéries et pouvant être utilisés de manière systémique contre les infections bactériennes (SKÖLD, 2000). Ils forment l'une des rares familles d'antibiotiques dont le mécanisme d'action est élucidé à l'échelle moléculaire (BUSHBY, 1983).

La cible des sulfamides et la base de leur sélectivité est l'enzyme dihydroptéroate synthase (DHPS) catalysant la condensation de l'acide paminobenzoïque (PABA) et du 7,8-dihydro-6-hydroxyméthylptérinepyrophosphate (DHPPP) pour former l'acide dihydroptéroïque, qui est l'avant-dernière étape de la formation de l'acide dihydrofolique (SKÖLD, 2000). Chez *S. aureus*, la résistance aux sulfamides est fréquente (30 à 50 % des souches de *S. aureus* sensibles à la méticilline et 80 à 95 % des SARM), souvent par modification de la cible (DAURELA et LECLERCQ, 2008).

#### 6.6. Résistance aux rifamycines

Les antibiotiques de type rifamycine comprennent les médicaments essentiels de l'OMS, la rifampicine, la rifabutine et la rifapentine. Il s'agit de dérivés semi-synthétiques du produit naturel rifamycines, isolé à l'origine de la bactérie du sol *Amiclatopsis rifamycinica*. Ces antibiotiques sont principalement utilisés pour traiter les infections mycobactériennes, y compris la tuberculose (SURETTE *et al.*, 2021).

Les premières expériences ont démontré que les rifamycines interféraient avec la synthèse de l'ARN et impliquaient l'ARN polymérase (ARNp) comme cible principale de la

rifamycine. Structuellement, les rifamycines inhibent la RNAP en se liant à sa sous-unité  $\beta$ , ce qui a été soutenu par la majorité des mutants résistants dont les mutations correspondent à la sous-unité  $\beta$  (ADAMS, 2021).

La résistance à la rifamycine est la conséquence de mutations sur le gène *rpoB* codant la sous unité  $\beta$  de l'ARN polymérase ADN dépendante, la fréquence de mutation peut atteindre  $10^7$  pour les cocci à Gram positif et les mutants sont sélectionnés *in vitro* en une étape, ceci impose l'utilisation de la rifamycine en association avec d'autres antibiotiques afin de prévenir l'émergence des mutants résistants (SCHMITZ *et al.*, 2000).

### 6.7. Résistance à l'acide fusidique

L'acide fusidique a une utilisation topique contre les troubles cutanés associés à *S. aureus*. L'infection chronique à SARM peut également être traitée avec une combinaison d'acide fusidique et de rifampicine (FERNANDES, 2016 ; TOMLINSON *et al.*, 2016). Cet inhibiteur de la synthèse des protéines apparaît capable de bloquer l'étape de translocation car elle stabilise le complexe facteur d'élongation ribosomique G-GDP, qui se dissocie normalement suite à la translocation peptidique (TANKOVIC *et al.*, 1997).

La résistance à cet antibiotique peut être due à une mutation chromosomique au niveau du gène *fusA* codant le facteur EF-G, diminuant l'affinité du facteur pour l'antibiotique, ou à une résistance plasmidique due le plus souvent au déterminant *fusB* entraînant probablement un défaut de pénétration dans la cellule bactérienne (O'Neil *et al.*, 2007).

### 6.8. Résistance aux quinolones

Les quinolones sont des antibiotiques bactéricides très largement utilisés en médecine humaine et vétérinaire. Ces molécules sont généralement classées en générations en fonction de leur spectre d'activité et de leur date de mise sur le marché (CATTOIR, 2012).

Les deux cibles principales des quinolones sont les topo-isomérases bactériennes de classe II, c'est-à-dire l'ADN gyrase et la topoisomérase IV. Selon la molécule et les espèces bactériennes, l'antibiotique peut avoir plus ou moins d'affinité pour l'une des deux enzymes (LABETOULLE et CHIQUET, 2008).

Chez *S. aureus*, la résistance aux quinolones est due à deux mécanismes, dont le premier consiste en la modification de la cible, soit de la topo-isomérase IV par mutation des gènes chromosomiques *griA* ou *griB*, soit des sous unités de la gyrase impliquée dans la synthèse de l'ADN bactérien par mutation du gène *gyrA* ou *gyrB*. Le second mécanisme est un système

d'efflux actif grâce à une protéine transmembranaire codée par le gène chromosomique *norA* (QUINCAMPOIX et MAINARDI, 2001).

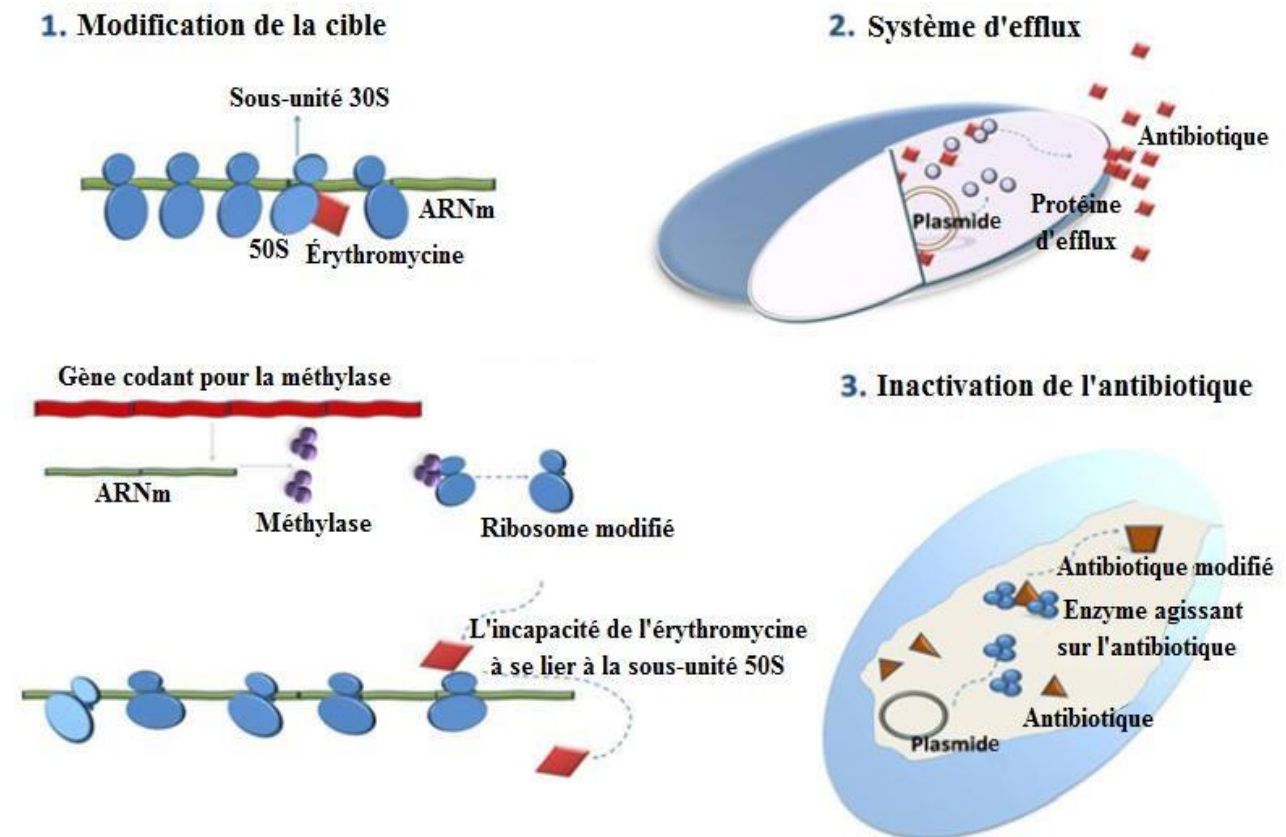
### 6.9. Résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS)

Ces antibiotiques se fixent sur l'ARN 23S de la sous-unité 50S des ribosomes et inhibent ainsi la synthèse protéique (COURVALIN et LECLERCQ, 2012).

Trois mécanismes sont impliqués : une modification de la cible de l'antibiotique, un mécanisme d'efflux et une modification enzymatique de l'antibiotique (Figure 13):

- **Résistance par modification de la cible de l'antibiotique** : le mécanisme repose sur l'action d'une enzyme (méthylase) réalisant la méthylation d'une adénine de la sous-unité 23S de l'ARN ribosomique. Ces méthylases sont codées par les gènes *erm* dont il existe au moins 20 variants. Le support des gènes *erm* peut être chromosomique ou plasmidique (QUINCAMPOIX et MAINARDI, 2001) (Figure 13,1) ;
- **Résistance par efflux** : trois gènes codant pour des systèmes d'efflux ont été décrits chez les cocci à Gram positif. Leur produit forme un transporteur protéique qui diminue l'accumulation de l'antibiotique dans la cellule. Les gènes *msrA* et *msrB* sont responsables d'un phénotype de résistance de type MS, c'est-à-dire d'une résistance inductible vis-à-vis des macrolides dont le noyau comporte 14 et 15 carbones (C14 et C15) et au composé B des streptogramines, après induction par l'érythromycine. Le gène *mef* entraîne un phénotype de résistance nommé M, caractérisé par une résistance limitée aux macrolides en C14 et en C15. Il est localisé sur des éléments chromosomiques transférables par conjugaison et n'a jamais été retrouvé sur un plasmide. Les gènes *vga*, *vgaB* codent pour des protéines d'efflux du seul composé A des synergistines (QUINCAMPOIX et MAINARDI, 2001) (Figure 13, 2) ;
- **Une modification enzymatique de l'antibiotique** : est due à diverses enzymes spécifiques qui confèrent donc un spectre étroit de résistance. L'inactivation enzymatique des macrolides à 14 atomes et à 16 atomes est due à une estérase récemment rapportée chez une souche clinique de *S. aureus*. Par ailleurs, la résistance à l'érythromycine est par efflux actif. Les lincosamides peuvent être inactivés par deux 3-lincomycine, 4-clindamycine O-nucléotidyltransférases (LNT [3,4]) codées par deux gènes plasmidiques très proches, *linA* et *linA'*. Les streptogramines sont touchées par plusieurs enzymes inactivatrices. Le facteur B peut être hydrolysé par une hydrolase codée par le gène *vgb*. Au moins deux gènes, *vat* et *vatB*, sont responsables

d'acétylation des streptogramines A. Le gène *vat* est très souvent associé au gène *vgb* sur le même plasmide (TANKOVIC *et al.*, 1997) (Figure 13, 3).



**Figure 13 :** Mécanismes de résistance bactérienne aux MLS (THUMU et HALAMI, 2012)

## 7. Facteurs contribuant à l'émergence et à la propagation de la résistance

Selon CARLE (2009), Les principaux facteurs contribuant à l'émergence et à la propagation de la résistance bactérienne aux antibiotiques sont :

### ❖ L'usage inapproprié d'antibiotiques

Le nombre croissant de patients plus âgés ou présentant des déficits immunitaires plus marqués, les interventions chirurgicales plus complexes, les systèmes de soutien des fonctions vitales plus avancés favorisent une utilisation fréquente et parfois inappropriée d'antibiotiques à large spectre d'activité.

Les Mesures d'hygiène inadéquates dans les hôpitaux, le non-respect des directives de lutte contre les infections et la promiscuité des patients (transfère des patients colonisés ou infectés entre les hôpitaux et milieu communautaire) permet la propagation de la résistance bactérienne (CARLE, 2009).

Les traitements des patients simplement contaminés constituent un des principaux exemples d'usage abusif des antibiotiques. Paradoxalement, la sous-utilisation par manque d'accès, une posologie insuffisante, la mauvaise observance ou antibiotique non approprié semble jouer un rôle aussi important dans l'accroissement de la résistance que sur l'utilisation (KUIPERS *et al.*, 2016).

Plus un médicament antibactérien s'avère efficace, plus il est prescrit, de sorte que les chances de voir émerger des souches bactériennes qui résistent à ce médicament augmentent (CARLE, 2009).

#### ❖ Usage agricole et vétérinaire des antibiotiques

L'usage abusif d'antibiotique, le traitement d'infections non confirmés par un diagnostic complet, et l'utilisation inadéquate d'antibiotiques, notamment dans les pays en voie de développement, sont parmi les causes majeures de l'émergence des souches résistantes, en milieu vétérinaire, mais aussi en agro-alimentaire, et en aquaculture. L'utilisation des pesticides, de désinfectants, et autres antimicrobiens, dans les élevages d'animaux de rente sont aussi des facteurs qui peuvent jouer un rôle dans l'émergence des bactéries multirésistantes (CARLE, 2009).

Certains antibiotiques sont utilisés pour la préparation de la nourriture des animaux et dans la médecine humaine comme médicaments contre les infections bactériennes et comme promoteurs de croissance, augmentant ainsi le risque de l'émergence et de la propagation des bactéries résistantes, y compris celles qui peuvent causer des infections chez l'homme et l'animal (CARLE, 2009).

L'utilisation massive des antibiotiques au cours des dernières décennies, tant en médecine humaine que vétérinaire semble en avoir accéléré leur émergence et leur diffusion (CARLE, 2009).



**Partie : expérimentale**



**Chapitre I :**  
**Matériels et méthodes**

**1. Matériels****1.1. Matériels de laboratoire****➤ Équipements**

- Autoclave (pbi international, Milano)
- Bain- Marie (Mettler, Germany)
- Balance électronique (Denver instrument, USA)
- Bec Bunsen
- Etuve microbiologique (Mettler, Germany)
- Spectrophotomètre (Medline, United Kingdom)
- Vortex (Heidolph, Germany)

➤ **Verrerie et outils** : boîtes de Pétri, tubes à essai, pipettes Pasteur, anse à boucle, Micropipettes, embouts (0.1 et 1mL), spatules, béchers, cuves de spectrophotomètre, flacons en verre, pince bactériologique, écouvillons, seringues, portoirs.

**➤ Milieux de culture et réactifs (Annexes 01, 02)**

- Plasma humain (CTS, Tizi-Ouzou)
- HCl 2N (MERCK, Germany)
- Peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) (Cosmania, Algérie)
- Eau physiologique stérile
- Eau distillée stérile
- Glycérol
- Tellurite de potassium (Institut Pasteur d'Alger, Algérie)
- Emulsion de jaune d'œuf
- Gélose Mueller-Hinton (Conda Pronadisa, Espagne)
- Gélose à ADN (Conda Pronadisa, Espagne)
- Milieu TSYEA (Conda Pronadisa, Espagne)
- Gélose Baird Parker (Biolife, Italie)
- Gélose BHA (Conda Pronadisa, Espagne)
- Bouillon BHIB (Conda Pronadisa, Espagne)
- Disques d'antibiotiques (Liofilchem, Italy)

**1.2. Matériels de prélèvement**

- Gants chirurgicaux
- Ecouvillons
- Tubes à essai
- Glacière

**1.3. Matériels biologiques**

- Souches de référence : *S. aureus* ATCC 25923 (témoin positif)

**2. Méthodes****2.1. Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de notre étude est l'isolement de souches de *Staphylococcus aureus* du mucus nasal chez les petits veaux et les vaches laitières au niveau de quelques élevages laitiers de la wilaya de Tizi-Ouzou, dans le but de mettre en évidence le risque sanitaire associé à la présence de souches multi-résistantes.

**2.2. Durée et lieu de l'étude**

Notre étude a été réalisée durant la période allant du mois de février au mois de mai 2023, au niveau du laboratoire de recherche de Biochimie Analytique et de Biotechnologie (LABAB) de l'université MOULOUD MAMMERI, Tizi-Ouzou. Les prélèvements ont été effectués au sein de plusieurs élevages laitiers dans des différentes régions de la Wilaya de Tizi-Ouzou.

**2.3. Nature et nombre de prélèvements**

Au cours de notre étude, 131 prélèvements nasaux ont été réalisés et soumis à la recherche et l'identification de *S. aureus*. Ces prélèvements ont été collectés à travers 23 élevages de tailles petites et moyennes, situés dans différentes régions de la Wilaya de Tizi-Ouzou (Ait-Ouchene, Tirmitine, Chaoufa, Oued-Aissi). Ils comprennent 121 prélèvements de la cavité nasale chez des petits veaux sains, 7 prélèvements de la cavité nasale chez des petits veaux malades et 3 prélèvements de la cavité nasale chez des vaches laitières saines. Ces prélèvements sont ensuite transportés au laboratoire dans une glacière empilée de pochettes de glace. La période entre chaque échantillonnage est de deux à trois semaines. Plus d'informations sont présentés dans le tableau ci-dessus (Tableau V).

**Tableau V** : Nature et nombre d'échantillons

<b>Prélèvement</b>	<b>Elevage</b>	<b>Nombre de bovins</b>	<b>Types de prélèvement</b>	<b>Age</b>	<b>Nombre</b>	<b>Localisation</b>
<b>Premier Echantillonnage</b>	1	52	PV	[3jours-8mois]	14	Ait-Ouchene
	2	49	PV	[7jours-6mois]	12	Ait-Ouchene
	3	48	PV	[5jours-6mois]	14	Ait-Ouchene
	4	2	PV	2mois	1	Ait-Ouchene
	5	32	PV	[2jours-8mois]	9	Tirmitine
			VL	2ans	3	Tirmitine
<b>Deuxième Echantillonnage</b>	1	18	PV	[25jours-5mois]	4	Ait-Ouchene
	2	27	PV	[40jours-7mois]	5	Ait-Ouchene
	3	6	PV	7mois	1	Ait-Ouchene
	4	14	PV	[2mois-5mois]	4	Ait-Ouchene
	5	15	PV	[2mois-9mois]	3	Ait-Ouchene
	6	42	PV	[1mois-3mois]	2	Ait-Ouchene
	7	3	PV	8mois	1	Ait-Ouchene
	8	53	PV	[26jours-7mois]	6	Ait-Ouchene
	9	13	PV	[36jours-2mois]	2	Ait-Ouchene
	10	30	PV	[6jours-8mois]	7	Ait-Ouchene
<b>Troisième Echantillonnage</b>	1	26	PV	[27jours-4mois]	7	Chaoufa
	2	12	PV	[23jours-1mois]	3	Chaoufa
	3	17	PV	[1mois-5mois]	5	Chaoufa
	4	45	PV	[23jours-6mois]	10	Chaoufa
	5	60	PV	[15jours-9mois]	12	Ait-Ouchene
	6	10	PV	13 jours	1	Oued-Aissi
	7	5	PV	1mois	1	Oued-Aissi
	8	15	PV	[10jours-5mois]	4	Oued-Aissi

PV : petit veau ; VL : vache laitière

### 3. Protocol expérimental du prélèvement

#### 3.1. Prélèvement nasal et enrichissement

Les prélèvements nasaux chez les bovins (vaches laitières et petits veaux) ont été effectués à l'aide des écouvillons, en suivant les étapes suivantes :

- Laver les mains et porter des gants chirurgicaux ;
- Contentionner l'animal ;
- Préparer les écouvillons et les tubes contenant le bouillon Mueller Hinton + 6,5% de NaCl ;
- Introduire délicatement l'écouvillon dans l'une des deux narines de l'animal et l'insérer à une distance de 10 cm pour atteindre les meatus ventral et recueillir les sécrétions nasales en effectuant des mouvements rotatoires dans la cavité nasale, avant le retrait de l'écouvillon (Figure 14) ;
- Répéter la même procédure dans l'autre narine de l'animal sans changer d'écouvillon ;
- Introduire l'écouvillon directement dans un tube contenant le bouillon Mueller Hinton + 6,5% de NaCl pour favoriser le développement de *S. aureus* (enrichissement) ;
- Etiqueter les tubes ;
- Placer les tubes dans une glacière afin d'assurer leur transport au laboratoire.



**Figure 14 :** Ecouvillonnage nasal chez le bovin (photo personnelle)

**3.2. Transport des échantillons**

Le transport des échantillons s'effectue dans une glacière pour assurer leur conservation jusqu'au laboratoire, afin d'effectuer les analyses microbiologiques nécessaires pour la recherche de *S. aureus*.

**3.3. Analyses microbiologiques des prélèvements**

Après incubation des prélèvements à 37°C pendant 24 heures, la sélection des tubes a été faite en prenant en considération uniquement ceux ayant un trouble microbien, qui ont fait l'objet d'une confirmation par un isolement sélectif sur la gélose Baird Parker.

**3.3.1. Isolement**

L'isolement se fait sur la gélose Baird Parker (BP) additionnée de l'émulsion de jaune d'œufs et de tellurite de potassium, cette gélose est le milieu de choix en bactériologie car il permet une meilleure sélectivité vis-à-vis des *S.aureus*.

L'isolement est réalisé par l'ensemencement d'un volume de 50µl du bouillon Mueller-Hinton présumé positif à la surface de la gélose Baird Parker. Ce volume est ensuite étalé à l'aide d'un râteau stérile. Les boîtes ainsi obtenues sont incubées à 37°C pendant 24 h à 48h.

Après incubation, les boîtes sont considérées positives s'elles présentent des colonies caractéristiques de *S.aureus* (colonies rondes à bords réguliers, lisses, bombées, d'un diamètre de 1 à 3mm, noires et entourées d'une zone blanche et ayant un halo clair).

**3.3.2. Purification des souches isolées**

A partir des boîtes de Baird-Parker (BP) présentant des colonies caractéristiques de *S.aureus*, deux à trois colonies sont prélevées puis ensemencées chacune par la technique des trois quadrants sur des boîtes contenant de la gélose cœur cerveau (BHA) ou TSYEA (Tryptone Soja Yeast Extract Agar). L'incubation est réalisée à 37°C/24 h. Les cultures pures obtenues feront l'objet d'une identification biochimique.

**3.3.3. Identification biochimique**

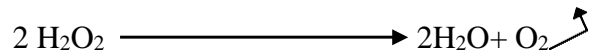
L'identification des souches de *S.aureus* est réalisée par l'utilisation de trois tests biochimiques principaux : test de la catalase, test de la coagulase et test de l'ADNase.

Une souche doit présenter un résultat positif à tous ces tests pour confirmer son appartenance à l'espèce *S. aureus*. Une souche de référence : *S. aureus* ATCC 25923 est utilisée comme témoin positif pour ces tests biochimiques.

### ➤ Test de la catalase

La recherche de la catalase est un test fondamental pour l'identification des bactéries à Gram positif, et permet de différencier les staphylocoques des streptocoques.

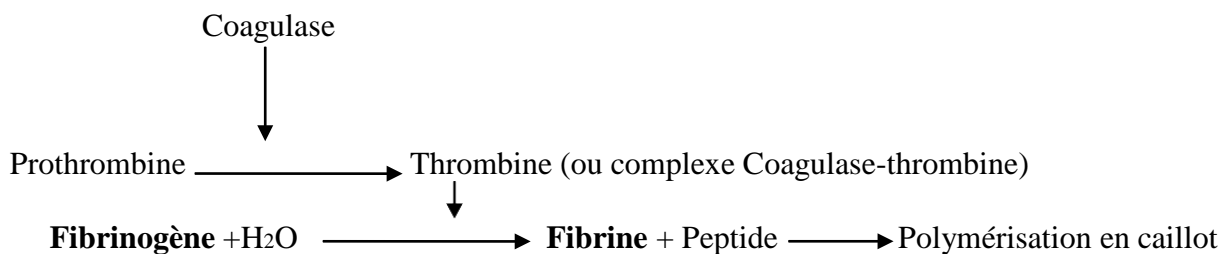
La catalase est une oxydoréductase présente chez la plupart des bactéries aérobies strictes et anaérobies facultatives y compris *S. aureus*. La catalase a la propriété de décomposer le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$  avec dégagement d' $O_2$ ) sous forme gazeuse selon la réaction suivante :



Une goutte d'eau oxygénée est mélangée avec quelques colonies prélevées préalablement sur la surface d'une lame. La présence d'une catalase se traduit par le dégagement de bulles de gaz (effervescence).

### ➤ Test de la coagulase

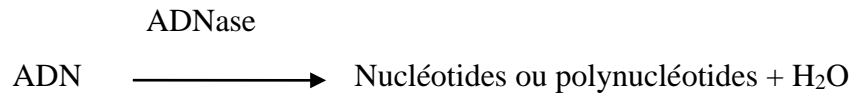
La coagulase est une protéine extracellulaire capable de coaguler le plasma de l'Homme. Sa mise en évidence permet l'identification de l'espèce *Staphylococcus aureus*. Cette protéine thermostable, active la prothrombine et la transforme en thrombine, qui à son tour, transforme le fibrinogène en fibrine



Une culture bactérienne est préparée dans un bouillon BHIB, en prélevant quelques colonies caractéristiques de *S. aureus*. Dans un tube à hémolyse, 0,5ml de cette suspension bactérienne est mélangé avec le même volume du plasma de lapin (ou à défaut du plasma humain). Le mélange est ensuite incubé à 37°C pendant 4 heures et la lecture est faite chaque heure. La présence d'une coagulase se manifeste par la prise en masse du plasma (apparition d'un caillot).

### ➤ Test de l'ADNase

Certaines bactéries comme *S. aureus* sont capables d'hydrolyser l'ADN grâce à une enzyme : l'ADNase. Ce dernier est une enzyme qui décompose l'ADN (Acide Désoxyribonucléique) en  $H_2O$  et nucléotides et l'utilise comme source de carbone et d'énergie pour la croissance. La réaction catalysée est la suivante :



Quelques colonies issues d'une culture sur la gélose BHA sont prélevées à l'aide d'une pipette Pasteur et sont ensemencées en stries large et centrale sur la surface de la gélose à ADN. Les boîtes sont ensuite incubées à 37°C pendant 24h. Après l'incubation, la révélation de l'ADNase est réalisée par ajout d'une solution d'HCl à 2N.

La souche est considérée ADNase + si une zone claire apparaît tout autour de la strie. Un témoin positif est réalisé en faisant recours à la souche de référence *S. aureus* ATCC25923.

### 3.3.4. Antibiogramme (Test de la sensibilité aux antibiotiques)

C'est un examen *in vitro* qui permet d'évaluer la sensibilité d'une souche bactérienne vis-à-vis des antibiotiques, en appliquant la méthode de diffusion de disques sur la gélose Muller Hinton (MH). Les souches de *S. aureus* isolées durant notre étude ont été testées vis-à-vis de huit molécules d'antibiotiques listés dans le tableau ci-dessous (Tableau VI).

Cette méthode passe principalement par trois étapes, à savoir ; la Préparation de l'inoculum, l'ensemencement des boîtes contenant la gélose MH par écouvillonnage et l'application des disques d'antibiotiques. La lecture est faite par la mesure des différents diamètres des zones d'inhibition, en comparant les résultats obtenus aux valeurs critiques établies par le CLSI (2020).

Un contrôle de qualité a été réalisé au préalable de chaque antibiogramme en utilisant la souche de référence: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

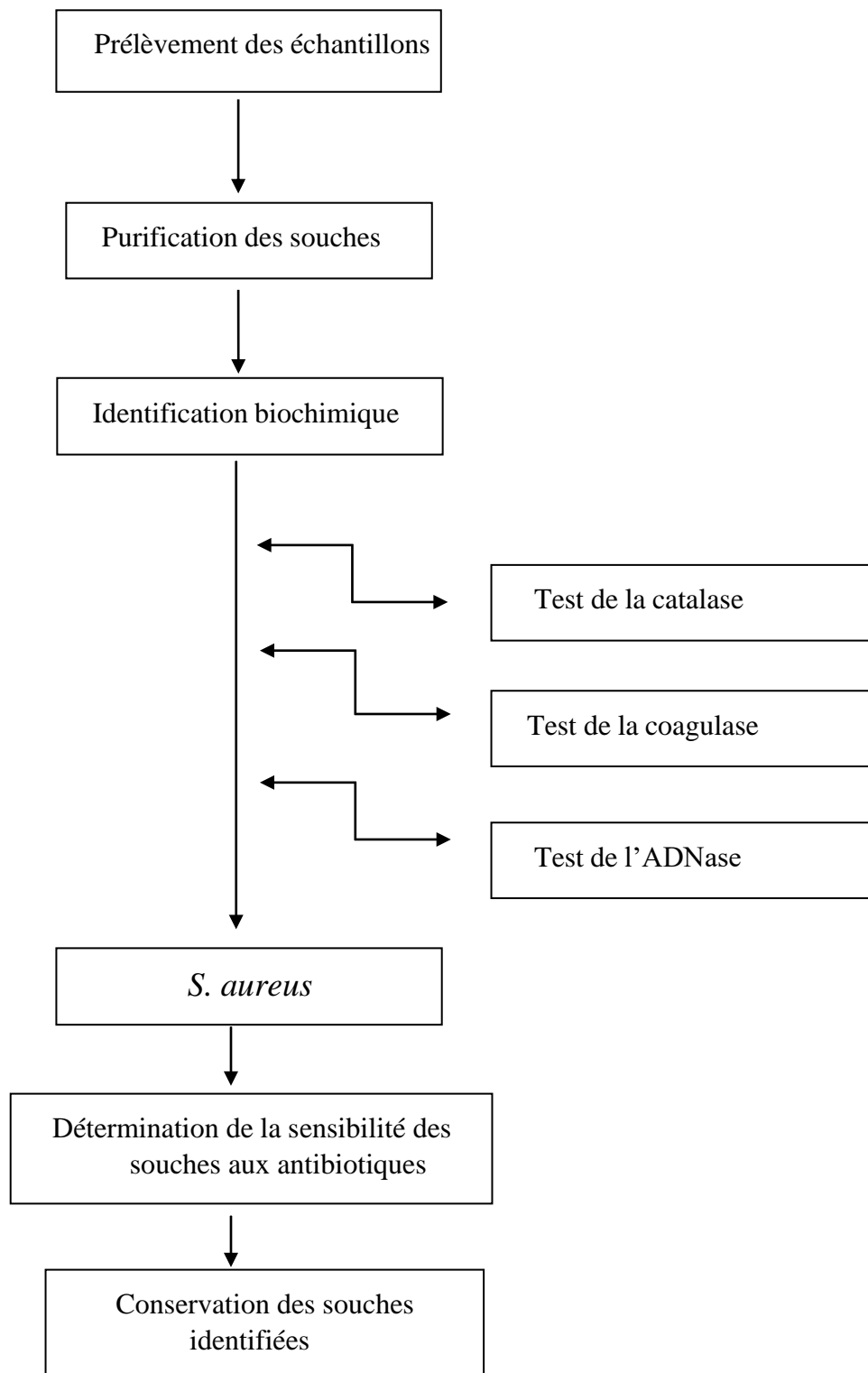
Tableau VI : Liste des molécules d'antibiotiques testés

Familles	Antibiotiques	Abréviations	Charge en µg	Marque
<b>β-lactamines</b>	Pénicilline G	P	10	Liofilchem, Italie
	Céfoxitine	FOX	30	Liofilchem, Italie
<b>Aminosides</b>	Gentamycine	CEN	10	Liofilchem, Italie
<b>Macrolides</b>	Erythromycine	E	15	Liofilchem, Italie
<b>Fluoroquinolones</b>	Ciprofloxacine	CIP	5	Liofilchem, Italie
<b>Tétracyclines</b>	Tétracycline	TE	30	Liofilchem, Italie
<b>Phénicolés</b>	Chloramphénicol	C	30	Liofilchem, Italie
<b>Sulfamides</b>	Triméthoprim- Sulfamethoxazole	SXT/COT	25	Liofilchem, Italie

Les souches à étudier sont repiquées sur la gélose BHA ou TSYEA, afin d'avoir des cultures jeunes. Une suspension bactérienne d'une densité optique comprise entre 0,08 et 0,1 est préparée à partir de cette culture jeune. L'antibiogramme est réalisé par la technique d'écouvillonnage, en appliquant des stries serrées sur toute la surface de la gélose Mueller Hinton. Ensuite, des disques d'antibiotiques sont appliqués à l'aide d'une pince stérile. L'incubation est faite à 37°C pendant 24 heures. Après la lecture des zones d'inhibition, les souches sont classées en : souches sensibles, souches intermédiaires et souches résistantes, selon les recommandations du CLSI (2020) (Annexe 04).

### 3.3.5. Conservation des souches identifiées

Une fois que toutes les souches sont identifiées, elles sont repiquées sur le bouillon BHIB et incubées à 37°C/24 h. La conservation s'effectue en versant un volume de la suspension bactérienne et deux volumes de glycérol dans un cryotube codifié, qui sera maintenu dans un congélateur à une température de -20°C.



**Figure 15 :** Schéma récapitulatif de la méthodologie suivie pour la recherche et l'identification de *S. aureus*



**Chapitre II :**  
**Résultats et discussion**

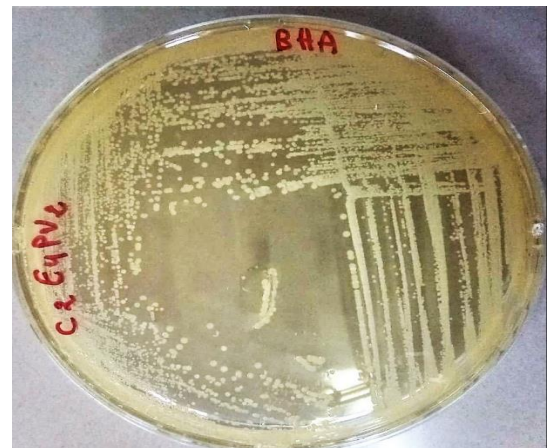
1. Résultats

1.1. Prévalence de *S. aureus*

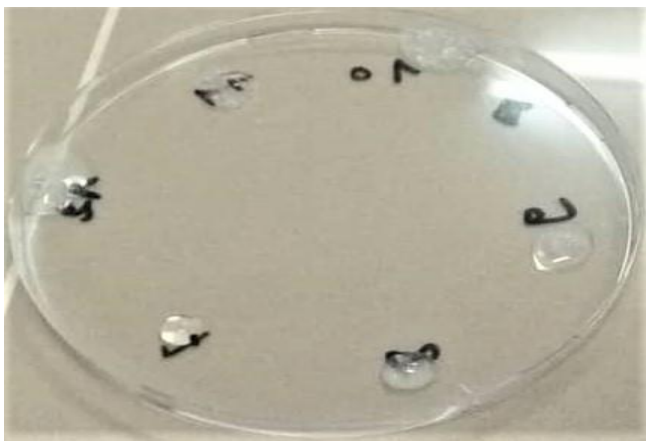
Au cours de notre étude, 131 prélèvements nasaux ont été effectués à travers 23 élevages laitiers, situés dans la région d'Ait Ouchene, Tirmatine, Chaoufa et Oued- Aissi (Tizi-Ouzou). Sur ce nombre total de prélèvements, 61 colonies caractéristiques du genre *Staphylococcus* (Figure 16, Figure 17) ont été soumises aux différents tests biochimiques pour l'identification de l'espèce de *S. aureus* (Figure 18, 19, 20) (Annexe 03). Ainsi, 53 souches de *S. aureus* ont été confirmées à partir de 31 prélèvements positifs, ce qui fait une prévalence totale de 23,7 % (31/131). Ces prélèvements positifs incluent uniquement 31 prélèvements chez les petits veaux (24,22%). Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau VII.



**Figure 16 :** Aspect des colonies caractéristiques de *S. aureus* sur milieu Baird Parker (Photo personnelle prise au laboratoire)



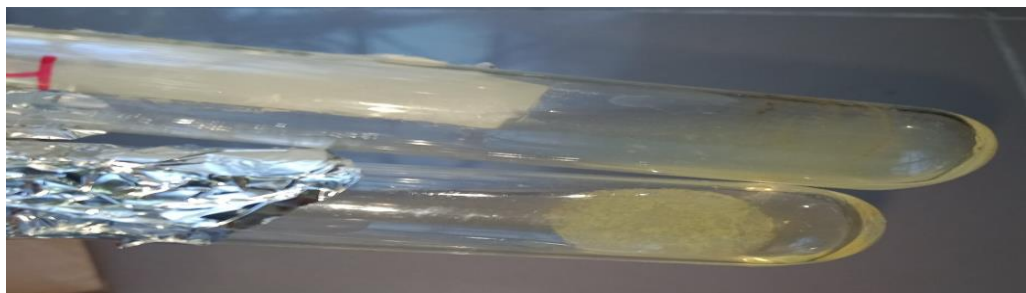
**Figure 17:** Colonies pures du *S. aureus* sur milieu BHA (Photo personnelle prise au laboratoire)



**Figure 18 :** Test de la catalase (Photo personnelle prise au laboratoire)



**Figure 19 :** Test de l'ADNase (Photo personnelle prise au laboratoire)



**Figure 20** : Test de la coagulase (Photo personnelle prise au laboratoire)

**Tableau VII** : Prévalence de *S. aureus*

Type de prélèvements	Nombre de prélèvements	Nombre de prélèvements positifs	Nombre de souches isolées	Fréquence d'isolement (%)
Petits veaux	128	31	53	24,22%
Vaches laitières	3	0	0	0%
<b>Total</b>	131	31	53	23,7%

### 1.2. Résistance des souches de *S. aureus* isolées aux antibiotiques

Les résultats obtenus montrent l'existence des résistances avec des taux variables, selon les molécules d'antibiotiques testées. En effet, le taux de résistance le plus élevé a été observé vis-à-vis de la pénicilline (37,7%). En outre, le taux de résistance le plus faible a été enregistré pour le Triméthoprime/Sulfaméthoxazole (1,9%). Tandis que, aucune résistance n'a été enregistrée à l'encontre des autres molécules, à savoir la ciprofloxacine, la céfoxitine la gentamicine et le chloramphénicol (Annexe 05 et 06). Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau VIII : Taux de résistance des souches de *S. aureus* isolées aux antibiotiques (n= 53)

Antibiotiques	Nombre et Taux de résistance (%)	Nombre et Taux de sensibilité (%)
<b>CIP</b>	0 (0%)	53 (100%)
<b>P</b>	20 (37,7%)	33 (62,3%)
<b>FOX</b>	0 (0%)	53 (100%)
<b>CN</b>	0 (0%)	53 (100%)
<b>TE</b>	6 (11,3%)	47 (88,7%)
<b>C</b>	0 (0%)	53 (100%)
<b>E</b>	2 (3,8%)	51 (96,2%)
<b>COT/SXT</b>	1 (1,9%)	52 (98,1%)

**CIP** : Ciprofloxacine, **P** : Pénicilline G, **FOX** : Céfoxitine **CN** : Gentamycine **TE** : Tétracycline, **C** : Chloramphénicol, **E** : Erythromycine, **SXT** : Triméthoprim/Sulfaméthoxazole

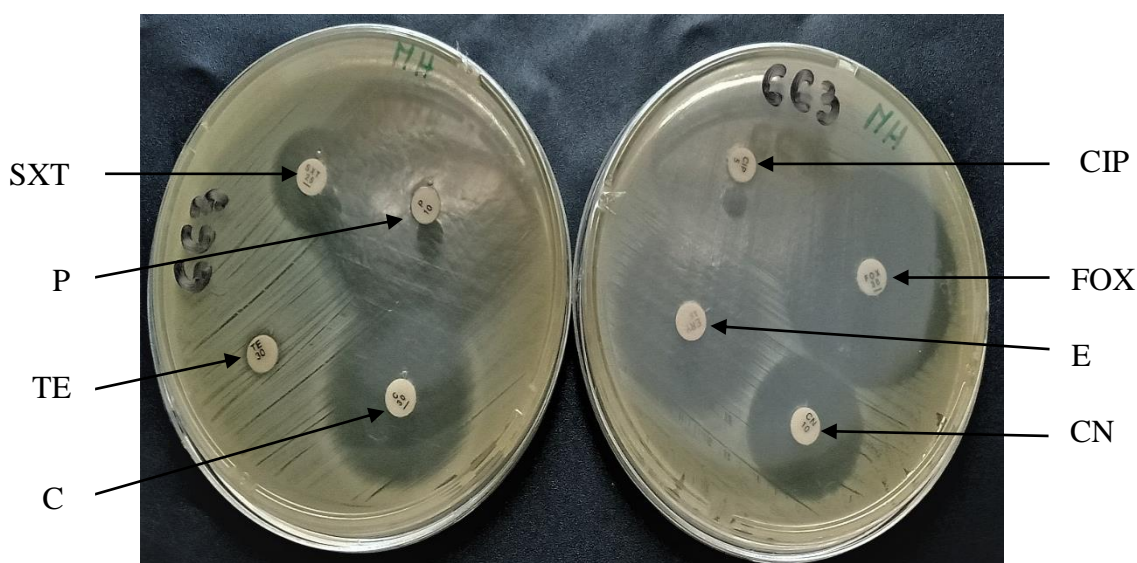
### 1.2.1. Profil d'antibiorésistance des souches de *S. aureus* isolées

Vingt souches (86,95%) présentent une résistance vis-à-vis une seule molécule d'antibiotique, une seule souche (4,35%) est résistante vis-à-vis deux molécules d'antibiotiques, deux souches (8,7%) sont résistantes vis-à-vis plus de trois molécules d'antibiotiques. Les profils de résistance des souches isolées sont résumés dans le tableau IX.

Tableau IX: Profil d'antibiorésistance des souches de *S. aureus* isolées

Souche	Profil de résistance	Souche	Profil de résistance
615	P	648	P
617	P	651	P
618	P	652	P
619	P	653	P
629	P	654	P
630	P/TE/E/COT	657	P
632	P/TE/E	658	P
634	P	659	P/TE
635	P	662	TE
640	P	663	TE
644	P	666	TE
646	P		

**P** : Pénicilline G, **TE** : Tétracycline, **E** : Erythromycine, **COT**: Triméthoprim/Sulfaméthoxazole



**Figure 21** : profil de résistance de la souche **663** (photo prise au laboratoire)

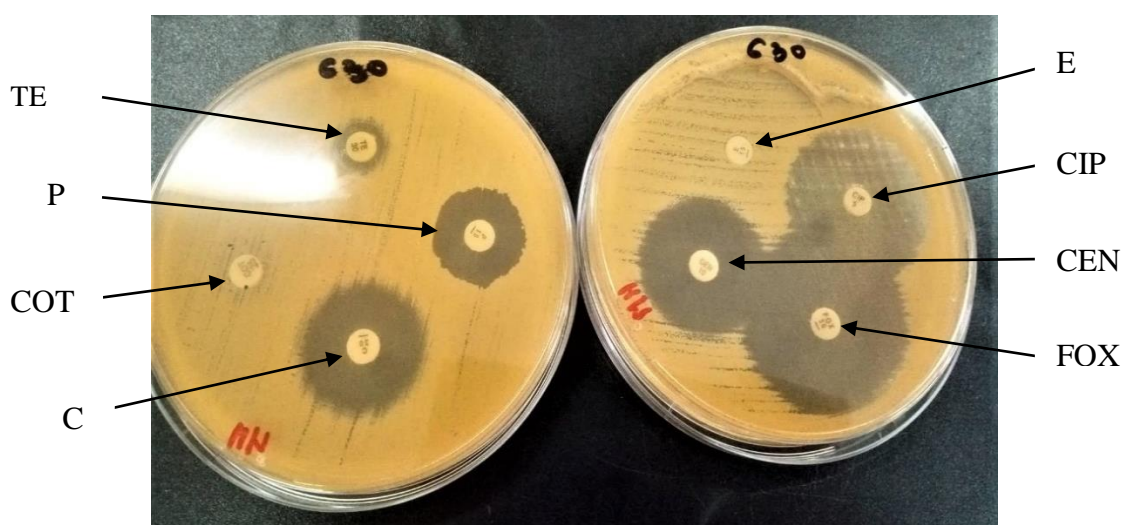
### 1.2.2. Profils de multi-résistances des souches de *S. aureus* isolées

Dans cette étude, deux souches (3,77%) multirésistantes ont été isolées sur un total de 53 souches isolées et deux phénotypes de multirésistance ont été observés. Les phénotypes de multirésistance sont résumés dans le tableau X.

Tableau X : Phénotypes de multi- résistances

Phénotypes de multirésistance	Nombre de souches
P /TE/E/COT	1
P/TE/E	1
<b>Total</b>	<b>2</b>

**P** : Pénicilline G, **TE** : Tétracycline, **E** : Erythromycine, **COT**: Triméthoprim/Sulfaméthoxazole



**Figure 22** : profil de multirésistance de la souche 630 (photo prise au laboratoire)

### 1.2.3. Prévalence de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM)

Dans cette étude, la prévalence de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) est nulle, sur un total de 53 souches de *S. aureus* isolées. Toutes les souches étaient des SASM.

## 2. Discussion

*Staphylococcus aureus* est une bactérie opportuniste chez l'animal et l'homme, capable de provoquer un large éventail de maladies graves (AGABOU *et al.*, 2017). Au cours de ces dernières années, cet organisme s'est imposé comme une bactérie multirésistante commune aux antibiotiques (BOUCHER et COREY, 2008). *Staphylococcus aureus* est actuellement l'une des principales causes d'infection chez les vaches laitières et les petits veaux.

En Algérie, peu d'études sont réalisées concernant le portage nasal de *S. aureus* chez les animaux de rente, particulièrement chez les veaux. De telles études pourraient fournir des informations importantes sur le plan épidémiologique. Dans notre étude, nous sommes

intéressés à l'isolement et à la caractérisation phénotypique de *S. aureus* isolé du portage nasal chez les petits veaux et les vaches laitières dans des régions distinctes de la wilaya de Tizi-Ouzou.

Sur un total de 131 prélèvements nasaux (128 petites veaux et 3 vaches laitières), 31 étaient contaminées par le *S. aureus*, soit une prévalence de 23,7%. Tous les prélèvements positifs proviennent de la cavité nasale des petits veaux. Des fréquences d'isolement variables selon les différents pays ont été rapportées par plusieurs auteurs. Nos résultats concordent avec ceux de plusieurs auteurs qui ont rapporté de faibles fréquences d'isolement de *S. aureus* chez des vaches laitières et des veaux. De faibles taux d'isolement de *S. aureus* chez des vaches laitières ont été rapportés par AGABOU *et al* (2017) et AISSANI et AIT IDIR(2018), qui sont de l'ordre de 15% et 8,3%, respectivement. En revanche, une fréquence relativement élevée a été rapportée par KECHIH-BOUNAR *et al* (2018), de l'ordre de 55%. La prévalence de *S. aureus* chez les petits veaux est relativement supérieure à celle obtenu par MALLEK *et al* (2022), dans une étude menée dans la même région.

Des faibles fréquences d'isolement de *S. aureus* ont été enregistrées en Tunisie (KHEMIRI *et al.*, 2018), Turquie (GARIPCIN et SEKER, 2015) et en Iran (RAHIMI *et al.*, 2015), qui sont de l'ordre de 11,53%, 1,2% et de 5,06%, respectivement. En revanche, une haute prévalence a été enregistrée par EL-ASHKER *et al* (2022) en Égypte, qui est de l'ordre de 42,9%.

La non concordance dans les fréquences d'isolement de *S. aureus* pourrait être due aux différences dans la densité des élevages, des méthodes d'isolement, des pratiques d'élevage et des conditions géographiques (EL-ASHKER *et al.*, 2022).

Nous avons testé 53 isolats contre huit molécules d'antibiotique, dans le but de déterminer leurs profils d'antibiorésistance et de prédire la présence des souches multirésistantes. Les résultats obtenus révèlent la sensibilité de la plupart des souches isolées contre la plupart des molécules d'antibiotiques testées. En effet, de faibles résistances ont été enregistrées à l'encontre de la pénicilline G et de la tétracycline, qui sont de l'ordre 37,7% et 11,3%, respectivement. Nos résultats ne rejoignent pas ceux de plusieurs auteurs, qui ont observé de fortes résistances vis-à-vis de la pénicilline G et de la tétracycline en Algérie (BOUNAR-KECHIH *et al.*, 2018 ; MEDINI et MEKAOUI, 2019 ; MALLEK *et al.*, 2022). Des taux élevés de résistance vis-à-vis ces deux molécules ont été reportés par KHEMIRI *et al* (2018) et MAIRI *et al* (2019). L'augmentation des niveaux de résistances dérive de l'utilisation accrue des antibiotiques dans divers secteurs, tels qu'en communauté, dans les

hôpitaux, dans les élevages et chez les animaux de compagnie (GONZALEZ-CANDELAS *et al.*, 2017).

De faibles résistances ont été observées à l'encontre de l'érythromycine et de l'association triméthoprim/sulfaméthoxazole. Nos résultats rejoignent ceux de MEDINI et MEKAOUI (2019) et MALLEK *et al* (2022) concernant des souches de *S. aureus* isolées de la cavité nasale chez des vaches laitières et des petits veaux, respectivement. En revanche, BOUNAR-KECHIH *et al* (2018) ont rapporté de fortes résistances vis-à-vis de l'érythromycine et de l'enrofloxacin.

Dans notre étude, aucune résistance n'a été enregistrée à l'encontre de la céfoxitine, la gentamicine, la ciprofloxacine et le chloramphénicol.

Toutes les souches isolées étaient des SASM. Nos résultats rejoignent ceux de MOURABIT *et al* (2020) et KHEMIRI *et al* (2018). Cependant, plusieurs auteurs ont rapporté la présence des SARM parmi les souches isolées du portage nasal chez le bovin laitier (NEMEGHAIRE *et al.*, 2014 ; GARIPICIN et SEKER, 2015 ; BOUNAR-KECHIH *et al.*, 2018 ; MAIRI *et al.*, 2019). La présence des SARM chez les animaux d'élevages pourrait constituer un réservoir potentiel d'infections aux humains (FITZGERALD, 2012). La transmission possible inclut le contact direct de l'éleveur avec l'animal, mais aussi le contact de l'éleveur avec l'environnement contaminé (LOCATELLI *et al.*, 2017). Les personnes les plus exposées sont les éleveurs et leurs familles, les vétérinaires et les ouvriers d'abattoirs (CONCEIÇÃO *et al.*, 2017).

Dans notre étude, deux souches (3,77%) multirésistantes ont été isolées sur un total de 53 souches isolées et deux phénotypes de multirésistance ont été observés. Notre résultat concorde avec ceux de MALLEK *et al* (2022), qui ont signalé la présence d'une seule souche multirésistante parmi les souches isolées du portage nasal chez des petits veaux. En revanche, un nombre élevé de souches multirésistantes a été rapporté par MEDINI et MEKAOUI (2019).

Selon l'OMS, plus de la moitié des antibiotiques produits dans le monde sont destinés aux animaux. L'usage systématique de ces antibiotiques en tant que promoteurs de croissance entraîne l'apparition de bactéries multirésistantes qui peuvent se transmettre à l'homme directement ou via la chaîne alimentaire.



**Conclusion générale**

## Conclusion générale

---

Au cours de cette étude, des souches de *S. aureus* ont été isolées à partir des petits veaux venant de différents élevages laitiers de la wilaya de Tizi-Ouzou avec une prévalence de 24,22%.

L'étude de la résistance des isolats aux antibiotiques montre de faibles résistances vis-à-vis de l'ensemble des molécules testées. En effet, des taux de l'ordre de 37,7%, 11,3%, 3,8% et 1,9% ont été observés vis-à-vis de la pénicilline G, la tétracycline, l'érythromycine, triméthoprime/sulfaméthoxazole, respectivement. Toutes les souches étaient sensibles vis-à-vis de la ciprofloxacine, la gentamicine, le chloramphénicol et de la céfoxitine.

Le développement de la résistance aux antibiotiques constitue un problème global qui est étroitement lié à la surconsommation des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire. Ce phénomène peut conduire à des difficultés de prise en charge des infections humaines et animales, pour cela des actions de recherche, de surveillance et d'éducation sont nécessaires pour développer un usage prudent des agents antimicrobiens. Cette étude aura comme perspectives :

- La caractérisation génotypique des souches isolées, par le biais de la recherche de certains facteurs de virulence (gènes codants pour certaines toxines) ;
- L'étude de la capacité des souches à former des biofilms *in vitro* ;
- L'isolement et la caractérisation phéno-génotypique du *S. aureus* des autres espèces animales (animaux domestiques).

## Références Bibliographiques

---

### A

- **ACCARIAS S. 2014.** Impact du phénotype des macrophages résidents sur la nature de la réponse inflammatoire précoce lors d'une infection par *Staphylococcus aureus*. Thèse de doctorat en Immunologie et Maladies infectieuses .UNIVERSITÉ DE TOULOUSE, France. 212p.
- **ADAMS RA, LEON G, MILLER NM, REYES SP, THANTRONG CH, THOKKADAM AM, LEMMA AS, SIVALOGANATHAN DM, WAN X, BRYNILDSEN MP. 2021.** Rifamycin antibiotics and the mechanisms of their failure. *The Journal of Antibiotics*, 74(11):786-798.
- **AGABOU A, OUCHENANE Z, NGBA ESSEBE C, KHEMISSI S, CHEHBOUB MTE, CHEHBOUB IB, SOTTO A, DUNYACH-REMY C, LAVIGNE JP. 2017.** Emergence of Nasal carriage of ST80 and ST152PVL+ *Staphylococcus aureus* isolates from livestock in Algeria. *Toxin*, 9(10) : 303.
- **AISSANI DM, AIT IDIR T. 2018.** Prévalence et résistance des souches de *Staphylococcus aureus* isolées d'animaux de la ferme. Mémoire de MASTER en Microbiologie. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. Université A. MIRA – Bejaia, 37p.
- **ALEKSHUN MN, LEVY SB. 2007.** Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell*, 128(6): 1037-1050.
- **AMIR LH, GARLAND SM, LUMLEY JA. 2006.** case-control study of mastitis: nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *BMC Fam Pract*, 7 (57).
- **ANANTHANARAYAN R, PANIKER CKJ, 2006.** Textbook of Microbiology .Seventh Edition, India. P 665.
- **ANDERSON JE, BEELMAN RR, DOORES S. 1996.** Persistence of serological and biological activities of staphylococcal enterotoxin A in canned mushrooms. *Journal of Food Protection*, 59(12) : 1292– 1299.
- **ANDREMENT A, CORPET D, COURVALIN P. 1997.** La résistance des bactéries aux antibiotiques. *Pour la science*, 232 : 66-73.
- **ARCHAMBAUD M. 2009.** Les antibiotiques : Mode d'action, Mécanismes de Résistance, Les principales familles. Laboratoire Bactériologie-Hygiène. CHU Rangueil Toulouse.

## Références Bibliographiques

---

- **ASTLEY R, MILLER FC, MURSALIN MH, COBURN PS, CALLEGAN MC. 2019.** An Eye on *Staphylococcus aureus* Toxins: Roles in Ocular Damage and Inflammation. *Toxins*, 11(6) : 356.
- **AUBRY H, GRENET K, SALL NP, CHE D, CORDEIRO E, BOUGNOUX ME, RIGAUD E. 2004.** Antimicrobial resistance in commensal flora of pig farmers. *Emergency infection diseases* .10(5): 873-879.
- **AVRIL JL, DABERNAT H, DENIS F, MONTEIL H. 2003.** *Bactériologie clinique*. 3<sup>ème</sup> Ed. Ellipses, Paris, pp: 8-28.

### B

- **BAGGETT HC, Hennessy TW, Rudolph K, Bruden D, Reasonover A, Parkinson A, Sparks R, Donlan RM, Martinez P, Mongkolrattanothai K, Butler JC. 2004.** Community-Onset Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Associated with Antibiotic Use and the Cytotoxin Panton-Valentine Leukocidin during a Furunculosis Outbreak in Rural Alaska. *The Journal of Infectious Diseases*, 189(9):1565–1573.
- **BALABAN N, RASOOLY A. 2000.** *Staphylococcal enterotoxins*. *International Journal of Food Microbiology*, 61(1): 1-10.
- **BARZIC AT, IOAN S. 2015.** Antimicrobial drugs from basic concepts to complex therapeutic mechanism of polymer systems. Edition concepts Compounds and the Alternatives of Antibacterial.
- **BATARD E, EL KOURI D, POTEL G. 2007.** Infections à staphylocoques : aspects cliniques et bactériologiques. *EMC - Maladies Infectieuses*, 4(3) : 1-8.
- **BELLINI C, TROILET N. 2016.** Résistance aux antibiotiques : état des lieux en Europe et en Suisse et impact pour le praticien. *Rev Med Suisse*, 12 : 1699-1702.
- **BERCHE P, GAILLARD JL, SIMONET M. 1988.** Collection de la biologie à la clinique. Bactériologie : les bactéries des infections humaines. Flammarion Médecine-Sciences, Paris. p 122 ; 267-277.
- **BHUNIA AK. 2008.** Foodborne Microbial Pathogens: Mechanisms and Pathogenesis. Second Edition. Springer, New York.
- **BIEN J, SOKOLOVA O, BOZKO P. 2011.** Characterization of Virulence Factors of *Staphylococcus aureus*: Novel Function of Known Virulence Factors That Are Implicated in

## Références Bibliographiques

---

Activation of Airway Epithelial Pro-inflammatory Response, *Journal of Pathogens*, Volume 2011:13 p. Article ID 601905.

- **BILJANA MS, DINIC M, ORLOVIC J, BABIC T. 2015.** *Staphylococcus aureus*: immunopathogenesis and human immunity. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*, 32(4): 243-257.
- **BLAIR JM, WEBBER MA, BAYLAY AJ, OGBOLU DO, PIDDOCK, LJ. 2015.** Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 13(1) : 42-51.
- **BOISSET S, VANDENESCH F, 2010.** Les facteurs de virulence autres que les entérotoxines, in *Staphylococcus aureus* .TEC et DOC, Paris. France.
- **BOUCHER HW, COREY GR. 2008.**Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases*, 46(5) :S344-S349.
- **BOULANT E, REGLI AD, PAGES JM, BOLLA JM. 2020.** Les pompes d'efflux, mécanisme de résistance bactérien. *Revue Francophone des Laboratoires* ,2020(519):38-49.
- **BOUZIDI S. 2022.** Caractérisation des souches de *Staphylococcus aureus* impliquées dans les mammites bovines. Doctorat en Sciences Vétérinaires. Institut Des Sciences Vétérinaires. Université Ibn Khaldoune-TIARET. 624p.
- **BRISABOIS A, LAFARGE V, BROUILLAUD A, DE BUYSER ML, COLLETTE C, GARIN-BASTUJI B, THOREL M F. 1997.** Les germes pathogènes dans le lait et les produits laitiers : Situation en France et en Europe, *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 16 (1) : 452-471, Paris.
- **BRUN Y, BES M. 2000.** Précis de bactériologie clinique. FRENEY J, RENAUD F, HANSEN W ET BOLLET C. Edition ESKA, Paris, p.783-830.
- **BUCKINGHAM SC, MCDUGAL LK, CATHEY LD, COMEAUX K, CRAIG AS, FRIDKIN SK, TENOVER FC. 2004.** Emergence of community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a Memphis, Tennessee Children's Hospital. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 23(7):619-624.
- **BUKOWSKI M, WLADYKA B, DUBIN G. 2010.** Exfoliative toxins of *Staphylococcus aureus*. *Toxins*, 2 (5): 1148-1165.
- **BUSHBY SRM. 1983.** Antibacterial Activity, in Handbook of Experimental Pharmacology, 64. Springer, New York.

## Références Bibliographiques

---

### C

- **CALGAGNO F, LACROIX R. 2011.** *Pharma-memo Infectiologie*. Editions Vernazobres Greco. Paris, France. 246 p.
- **CARFORA V, GIACINTI G, SAGRAFOLI D, MARRI N, GIANGOLINI G, ALBAP, FELTRIN F, SORBARA L, AMORUSO R, CAPRIOLI A, AMATISTE S, BATTIST A. 2016.** Methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in dairy sheep and in-contact humans: An intra-farm study. *Journal of Dairy Science*, 99 : 4251–4258.
- **CARLE S. 2009.** La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important. *Pharmactuel*, 42(2).
- **CASTRO A, SILVA J, TEIXEIRA P. 2018.** *Staphylococcus aureus*, a Food pathogen: Virulence Factors and Antibiotic Resistance. *Foodborne Diseases*, 15: 214.
- **CATHY B, VAN DUIJKEREN E, POMBA MC, GREKO C, MORENO MA, PYÖRÄLÄ S, RUŽAUSKAS M, SANDERS P, THRELFALL E J, UNGEMACH F, TÖRNEKE K, MUÑOZ-MADERO C, TORREN-EDO J. 2010.** Reflection paper on MRSA in food producing and companion animals: epidemiology and control options for human and animal health. *Epidemiology & Infection journal*, 138(5): 626-644.
- **CATTOIR V. 2004.** Pompes d’efflux et résistance aux antibiotiques chez les bactéries. *Pathologie Biologie*, 52(10) :607–616.
- **CATTOIR V. 2012.** Quinolones : de l’antibiogramme aux phénotypes de résistance. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2012(445) : 79-87.
- **CHABENAT H. 2017.** Potentialité in vitro de 10 huiles essentielles, seules ou en association dans les traitements des infections bactériennes cutanées. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges : Université de Limoges. 137p.
- **CHABY R, 2010.** des endotoxine aux lipopolysaccharides : structure activité cellulaire et effets physiopathologiques, édition Lavoisier, Paris .France.
- **CHARLIER C, MONTEL MC, BEUVIER E, LE LOIR Y. 2010.** Les Entérotoxines. In « *Staphylococcus aureus* ». Édition TEC et DOC, Paris. France.
- **CHARLIER C, MONTEL MC, BEUVIER E, LE LOIR Y. 2010.** Mécanismes moléculaires de pathogénicité. In. *Staphylococcus aureus*. Le Loir Y, Gautier M. Ed TEC &

## Références Bibliographiques

---

Doc, Lavoisier. France. p 233-244.

- **CHEN S, YU K, LING Q, HUANG C, ZHENG J, CHENG Q, ZHU M, LI N, CHEN M. 2014.** One Case about the Diagnosis and Treatment of Right-Sided Infective Endocarditis without Any Inducement. *Case Reports in Clinical Medicine*, 3: 631-635.
- **CHEUNG GYC, BAE JS, OTTO M. 2021.** Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence*, 12(1):547-569.
- **CLSI. 2020.** *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 30th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020,332p.
- **COHEN P R. 2007.** Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections: a review of epidemiology, clinical features, management, and prevention. *International Journal of Dermatology*, 46(2) : 230-230.
- **COLLOMB A. 2011.** Caractérisation de la différence de sensibilité à l'infection par *Staphylococcus aureus* de deux lignées de souris. Thèse de doctorat. Université Paul Sabatier de Toulouse. France.
- **CONCEIÇÃO TH, DE LENCASTRE M, AIRES-DE-SOUSA M. 2017.** Healthy bovines as reservoirs of major pathogenic lineages of *Staphylococcus aureus* in Portugal. *Microbial Drug Resistance*, 23(7): 845-851.
- **CORNE P. 2004.** *Staphylococcus aureus* dans un service de réanimation : étude génétique phénotypique et épidémiologique. Thèse de doctorat en sciences chimiques et biologiques pour la santé. Université Montpellier 1. France.
- **COUTURE B. 1990.** Bactériologie médicale « Etude et méthode d'identification des bactéries aérobies et facultatives d'intérêt médicale ». Vigot, Paris.15-32.
- **COURVALIN P et LECLERCQ R. 2012.** « Antibiogramme », 3<sup>ème</sup> édition, Eska, Paris. France.
- **CROSSLEY K B, JEFFERSON KK, ARCHER GL, FOWLER VG. 2009.** *Staphylococci in Human Disease: Second Edition*. John Wiley and Sons. 623p.
- **CUNNINGHAM L, CATLIN BW, PRIVAT DE GARILHE M. 1956.** A deoxyribonuclease of *Micrococcus pyogenes*. *Journal of the American Chemical Society*, 78(18): 4642.-4645.

## Références Bibliographiques

---

- **CUNY C, WIELER LH, WITTE W. 2015.** Livestock-Associated MRSA: The Impact on Humans. *Antibiotics (Basel)*, 4(4) : 521–543.

### D

- **DAVIDO B. 2010.** Etude de la prise en charge ambulatoire des infections cutanées communautaires à *staphylocoque* doré. Thèse de doctorat en médecine. Université Denis Diderot (Paris VII). Faculté de médecine Paris : p 7, 61.
- **DAUREL C, LECLERCQ R. 2008.** L'antibiogramme de *staphylococcus aureus*. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2008(407) : 81-90.
- **DAVIES J. 1994.** Inactivation of Antibiotics and the Dissemination of Resistance Genes. *SCIENCE*, 264 (5157) : 375-382.
- **DE BUYSER ML, SUTRAT L. 2005.** *Staphylococcus aureus*, In Bactériologie Alimentaire : Compendium d'Hygiène des Aliments, 2<sup>ème</sup> édition, *Economica*, Paris.
- **DELBES C. 2010.** Habitat in. *Staphylococcus aureus*. Le Loir Y, Gautier, M. Tec & Doc, Lavoisier. France. p 58-64.
- **DEN HEIJER CDJ, VAN BIJNEN EM E, PAGET WJ, PRINGLE M, GOOSSENS H, BRUGGEMAN CA, SCHELLEVIS FG, STOBBERINGH EE, APRES STUDY TEAM. 2013.** Prevalence and resistance of commensal *Staphylococcus aureus*, including meticillin-resistant *S aureus*, in nine European countries: a cross-sectional study. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(5):409-415.
- **DENIS F, PLOY MC, MARTIN C, CATTOIR V et al. 2016.** *Bactériologie médicale : techniques usuelles*. 3<sup>ème</sup> édition. Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux.
- **DINGES MM, ORWIN PM, SCHLIEVERT PM. 2000.** Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology Reviews*, 13(1): 16-34.
- **DUBAS M. 2008.** virulence de *Staphylococcus aureus* et des *Listeria*, Association des anciens élèves de l'institut Pasteur, 50<sup>ème</sup> année, numéro 195.

### E

- **EL-ANZI O. 2014.** Profil de sensibilité aux antibiotiques des souches de *Staphylococcus aureus* isolées au centre hospitalier ibn sina de rabat. Thèse de doctorat en médecine. Faculté de médecine et de pharmacie Rabat. Université Mohammed V– Souissi, Maroc, 146p.

## Références Bibliographiques

---

- **EL-ASHKER M, MONECKE S, GWIDA M, SAAD T, EL-GOHARY A, MOHAMED A, REIBIG A, FRANKENFELD K, GARY D, MÜLLER E, EHRLICH R. 2022.**

Molecular characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* clones isolated from healthy dairy animals and their caretakers in Egypt. *Veterinary Microbiology*, 267: 109374.

- **EVEILLARD M. 2007.** Politique de dépistage de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline à l'admission : adaptation à la diversification des facteurs de risque de portage, conséquences de cette politique pour les indicateurs de surveillance et la transmission. Thèse de doctorat en biologie cellulaire. Université d'engers, France, 123p.

- **European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). 2008.** EARSS Annual Report.

### F

- **FANNY V, MAHER S, PREVOST G. 2008.** Les facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus*. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2008(407) : 61-69.

- **FEDERIGHI MM. 2005.** Bactériologie alimentaire, Compendium d'hygiène des aliments. 2<sup>ème</sup> édition. Lavoisier.

- **FERNANDEZ LG, TURNER MC. 2017.** « The chronicles of incision management: clinical insights, perspectives, and treatment approaches ». Duke University Medical Center and University of Texas Medical Center. Volume 1.

- **FERNANDES P. 2016.** Fusidic Acid: A Bacterial Elongation Factor Inhibitor for the Oral Treatment of Acute and Chronic Staphylococcal Infections. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6: a025437.

- **FIQUET A. 2009.** Le Staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*) : un état des lieux. Cours international francophone de vaccinologie ; Université Victor Segalon Bordeaux 2.

- **FITZGERALD J R. 2012.** Livestock-associated *Staphylococcus aureus*: origin, evolution and public health threat. *Trends in Microbiology*, 20(4) : 192-198.

- **FLORET D, LINA G. 2000.** Les toxines staphylococciques et leur pathologie chez l'enfant. *Lettre de l'Infectiologue*, 9:406–413.

- **FOSTER AP. 2012.** Staphylococcal skin disease in livestock. *Veterinary Dermatology*. 23:342-351.

## Références Bibliographiques

---

- **FOSTER TJ. 2005.** Immune evasion by staphylococci. *Nature Review Microbiology*, 3 (12), 948-958.
- **FRASER JD, PROFT T. 2008.** The bacterial superantigen and superantigen-like proteins. *Immunological Reviews*, 225(1): 226-243.
- **FRENEY J, RENAUD F, LECLERCQ R, RIEGEL P, MONTEIL H, ÉTIENNE J. 2007.** Précis de bactériologie clinique. 2<sup>ème</sup> édition. Éditions ESKA: Éditions Alexandre Lacassagne. Volume 1. Lyon, Paris.

### G

- **GALMICHE A, BOQUET P. 2001.** Toxines bactériennes : facteurs de virulence et outils de biologie cellulaire. *Revue médecine/sciences(Paris)*, 17(6-7): 691-700.
- **GANSMANDEL T. 2011.** Etude épidémiologique des résistances d'Escherichia Coli BLSE au centre hospitalier de Valenciennes en 2006. Thèse de doctorat en Biologie médicale. Lille : Université de Lille 2, 145p.
- **GARIPCIN M, SEKER E. 2015.** Nasal Carriage Of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* In Cattle And Farm Workers In Turkey. *Veterinarski Arhiv*, 85 (2) : 117-129.
- **GAUDY C, BUXERAUD J. 2005.** Antibiotiques: Pharmacologie et thérapeutique. Collection pharma. Edition Campus Médecine. Publisher Elsevier Masson, 1 : 15-20. Paris, France.
- **GENESTIER AL, MICHALLET MC, PREVOST G, BELLOT G, CHALLABREYSSE L, PEYROL S, THIVOLET F, ETIENNE J, LINA G, VALLETTE FM, VANDENESH F, GENESTIER L. 2005.** *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin directly targets mitochondria and induces bax-independent apoptosis of human neutrophils. *Journal of Clinical Investigation*, 115 (11) : 3117-3127.
- **GERALDINE D. 2009.** Caractérisation, épidémiologie et pathogénie d'un clone de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline portant le gène de la toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1). Thèse de Doctorat en Sciences agricoles. Université Claude Bernard - Lyon I, France. 220 p.
- **GILLET Y, ISSARTEL B, VANHEMS P, FOURNET JC, LINA G, BES M, VANDENESH F, PIEMONT Y, BROUSSE N, FLORET D, ETIENNE J. 2002.** Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for panton-valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *The*

## Références Bibliographiques

---

*Lancet* , 359 (9308): 753-759.

- **GOMEZ-SANZ E, TORRES C, LOZANO C, FERNANDEZ-PEREZ C, ASPIROZ C, GONZALEZ-CANDELAS F, COMAS I, MARTINEZ JL, GALAN JC, BAQUERO F. 2010.** The evolution of antibiotic resistance. In : Genetics and Evolution of Infectious Diseases. 2<sup>nd</sup> éd. M. Tibayrenc, ed. Elsevier, Amsterdam, the Netherlands. P 257–284.
- **GRACE D, FETSCH A. 2018.** *Staphylococcus aureus*-A foodborne pathogen: Epidemiology, detection, characterization, prevention, and control: An overview. In: Fetsch, A. (Ed), *Staphylococcus aureus*. Academic Press. Amsterdam, Netherlands, Elsevier: 3-10.
- **GRAS D. 2006.** Etude des interactions entre les cellules épithéliales respiratoires humaines normales et mucoviscidique et *Staphylococcus aureus*. Thèse de doctorat : Université de REIMS Champagne Ardenne U.F.R. de médecine. 185 p.
- **GUARDABASSI L, COURVALIN P. 2006.** Modes of antimicrobial action and mechanisms of bacterial resistance. Aarestrup F.M. (Ed), Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. American Society for Microbiology Press, Washington: 1-18.
- **GUERIN-FAUBLEE V. 2010.** Les mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques. In : Journées Nationales des GTV, Lille, 26-27-28 (juillet 2010), Lille : pp 93-101.
- **GUIRAUD JP, ROSEC JP. 2004.** Pratique des normes en microbiologie alimentaire .Edition AFNOR, Paris, France. ISBN 2-12-445211-8.
- **GUTIERREZ D, DELGADO S, VAZQUEZ-SANCHEZ D, MARTINEZ B, CABO M L, RODRIGUEZ A, HERRERA JJ, GARCIA P. 2012.** Incidence of *Staphylococcus aureus* and Analysis of Associated Bacterial Communities on Food Industry Surfaces. *Applied and Environmental Microbiology*, 78(24).
- **GUSTAFSON JE, MUTHAIYAN A, DUPRE JM, RICKE SC. 2014.** *Staphylococcus aureus* and understanding the factors that impact enterotoxin production in foods. *Food Control Review*: 1-14.

### H

- **HAAG AF, FITZGERALD JR, PENADES JR. 2019.** *Staphylococcus aureus* in Animals. *Microbiology Spectrum*, 7(3).
- **HARDY KJ, HAWKEY PM, GAO F, OPPENHEIM BA. 2004.** Methicillin resistant

## Références Bibliographiques

---

*Staphylococcus aureus* in the critically ill. *British Journal of Anaesthesia*, 92(1): 121-130.

- **HENNEKINNE JA, OSTYN A, GUILLIER F, HERBIN S, PRUFER AL, DRAGACCI S. 2010.** How should staphylococcal food poisoning outbreaks be characterized? *ToxinReviews*, 2(8): 2106-2116.
- **HENNEKINNE JA, DE BUYSER ML, DRAGACCI S. 2012.** *Staphylococcus aureus* and its food poisoning toxins: characterization and outbreak investigation. *FEMS Microbiology Reviews*, 36(4):815-836.
- **HENNEKINNE JA, KEROUANTON A, BRISABOIS A, DE BUYSER ML. 2003.** Discrimination of *Staphylococcus aureus* biotypes by pulsed-field gel electrophoresis of DNA macro-restriction fragments. *Journal of Applied Microbiology*, 94(2): 321-329.
- **HIRAMATSU K, KATAYAMA Y, MATSUO M, SASAKI T, MORIMOTO Y, SEKIGUCHI A, BABA T. 2014.** Multi-drug resistant *Staphylococcus aureus* and future chemotherapy. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 20(10): 593–601.
- HIRAMATSU K, KATAYAMA Y, YUZAWA H, ITO T. 2002.** Molecular genetics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Medical Microbiology*, 292:67–74.

### I

- **ISSARTEL B, TRISTAN A, LECHEVALLIER S, BRUYÈRE F, LINA G, GARIN B, LACASSIN F, BES M, VANDENESCH F, ETIENNE J. 2005.** Frequent Carriage of Panton-Valentine Leucocidin Genes by *Staphylococcus aureus* Isolates from Surgically Drained Abscesses. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(7): 3203–3207.
- **ITO A, SATO Y, KUDO S, SATO S, NAKAJIMA H, TOBA T. 2003.** The screening of hydrogen peroxide-producing lactic acid bacteria and their application to inactivating psychrotrophic foodborne pathogens. *Current Microbiology*, 47: 231–236.

### J

- **JARRAUD S, PEYRAT MA, LIM A, TRISTAN A, BES M, MOUGEL C, ETIENNE J, VANDENESCH F, BONNEVILLE M, LINA G. 2001.** *Egc*, A Highly Prevalent Operon of Enterotoxin Gene, Forms a Putative Nursery of Superantigens in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Immunology*, 166(1): 669–677.
- **JAY JM, LOESSNER MJ, Golden DA. 2005.** Staphylococcal gastroenteritis. In: Modern

## Références Bibliographiques

---

food microbiology. 7<sup>ème</sup> édition. Springer (New York). P 545–566.

- **JOFFIN C, JOFFIN JN. 2010.** Microbiologie alimentaire, 6<sup>ème</sup> édition. SCÉRÉN-CRDP Aquitaine. P40.
- **JOLY B, 1989.** Données générales sur les antibiotiques, in « Biotechnologie des Antibiotiques». Biotechnologie, Masson, Paris.
- **JOO HS, OTTO M. 2015.** Mechanisms of resistance to antimicrobial peptides in staphylococci. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1848(11): 3055-3061.

### K

- **KAUR DC, CHATE SS. 2015.** Study of Antibiotic Resistance Pattern in Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* with Special Reference to Newer Antibiotic. *Journal of Global Infectious Diseases*, 7(2): 78–84.
- **KECHIH B S, HAMDI MT, AGGAD H, MEGUENNI N, CANTEKIN Z. 2018.** Carriage *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* in Poultry and Cattle in Northern Algeria. *Veterinary Medicine International*, 2018:p5.
- **KHAN MF. 2017.** Brief History of *Staphylococcus aureus*: A Focus to Antibiotic Resistance. *EC Microbiology*, 5(2): 36-39.
- **KHEMIRI M, ABBASSI MS, COUTO N, MANSOURI R, HAMMAMI S, POMBA C. 2018.** Genetic characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from milk and nasal samples of healthy cows in Tunisia: First report of ST97 t267-*agrI*-SCC*mecV* MRSA of bovine origin in Tunisia. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 14: 161-165
- **KLUYTMANS J, VAN BELKUM A, VERBRUGH H. 1997.** Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clinical Microbiology Reviews*, 10(3): 505-520.
- **KOBAYASHI SD, DeLeo FR. 2013.** *Staphylococcus aureus* Protein A Promotes Immune Suppression. *MBio*, 4(5):e00764-13.
- **KONG EF, JOHNSON JK, JABRA-RIZK MA. 2016.** Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An Enemy amidst Us. *PLOS Pathogens*, 12(10): e1005837, 165.
- **KUIPERS P A, KOOPS W J, WEMMENHOVE H. 2016.** Antibiotic use in dairy herds in the Netherlands from 2005 to 2012. *Journal of Dairy Science*, 99(2) : 1632-1648.

## Références Bibliographiques

---

### L

- **LABETOULLE M, CHIQUET C. 2008.** Les fluoroquinolones en ophtalmologie : modes d'actions et mécanismes de résistance. *Journal Français D'ophtalmologie*, 31(8): 795-801.
- **LADHANI S. 2003.** Understanding the mechanism of action of the exfoliative toxins of *Staphylococcus aureus*. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 39(2):181-189.
- **LAVIGNE JP, LECHICHE C, SOTTO A. 2007.** Diarrhées bactériennes nosocomiales de l'adulte. *Hygiènes*, 15(3) : 233-236.
- **LAYS C. 2012.** ARN régulateurs de *Staphylococcus aureus*: Rôle de RsaA dans la formation du biofilm et de la capsule, niveaux d'expression des ARN dans les prélèvements cliniques. Thèse de doctorat en Sciences agricoles. Ecole doctorale évolution écosystème microbiologie modélisation. Université de Lyon, France. p 221.
- **LECLERCQ R. 2002.** Resistance des staphylocoques aux antibiotiques. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*, 21(5) : 375-383.
- **LECLERCQ R. 2002.** Mechanisms of Resistance to Macrolides and Lincosamides: Nature of the Resistance Elements and Their Clinical Implications. *Clinical Infectious Diseases*, 34(4), 482-492.
- **LEE A S, DE LENCASTRE H, GARAU J, KLUYTMANS J, MALHOTRA-KUMAR S, PESCHEL A, HARBARTH S. 2018.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(18033).
- **LE LOIR Y, GAUTIER M. 2010.** Identification de l'Espèce au Sein du Genre. In : *Staphylococcus aureus*. Paris : Tec et Doc, p: 8-207.
- **LE LOIRE Y, GAUTIER M. 2010.** Monographie de la microbiologie : *Staphylococcus aureus*. Edition TEC & DOC. Eminter, Lavoisier, Paris. France. p1-3 ; 4-7 ; 66 ; 252.
- **LE LOIR Y, BARON F, GAUTIER M. 2003.** *Staphylococcus aureus* and food poisoning. *Genetics and Molecular Research*, 2 (1): 63-76.
- **LE MINOR L, VERON M. 1982.** Bactériologie Médicale. *Medicine/sciences*, 1<sup>ère</sup> édition, Flammarion, Paris. France.
- **LE MINOR L, VERON M. 1990.** Bactériologie Médicale «*Staphylococcus* et *Micrococcus*». J.Fleurette 2<sup>ème</sup> édition. Flammarion Médecine-Sciences, Paris. 773-794.
- **LETERTRE C, PERELLE S, DILASSER F et FACH P. 2003.** Identification of a new

## Références Bibliographiques

---

putative enterotoxin SEU encoded by the *egc* cluster of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Applied Microbiology*, 95(1): 38–43.

- **LIU CM, PRICE LB, HUNGATEB A, ABRAHAM AG, LARSEN LA, CHRISTENSEN K, STEGGER M, SKOV R, ANDERSEN PS. 2015.** *Staphylococcus aureus* and the ecology of the nasal microbiome. *Science Advances*, 1(5): e1400216.

- **LOCATELLI C, CREMONESI P, CAPRIOLI A, CARFORA V, IANZANO A, BARBERIO A, MORANDI S, CASULA A, CASTIGLIONI B, BRONZO V. MORONILL P. 2017.** Occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in dairy cattle herds, related swine farms, and humans in contact with herd. *Journal of Dairy Science*, 100(1) : 608-619.

- **LONG J P, HART J, ALBERS W, KARPAL FA. 2010.** « Les Facteurs de Virulence Autres que les Entérotoxines », in « *Staphylococcus aureus* », Tec ET Doc, Paris.

- **LOULERGUE P, TOURET S. 2003.** Le staphylocoque doré résistant à la pénicilline d'origine communautaire. Lyon. Mémoire de DES.

- **LOWY FD. 1998.** *Staphylococcus aureus* infections. *New England Journal of Medicine*, 339: 520-532.

### M

- **MADIGAN M, MARTINKO J. 2007.** « Biologie des microorganismes ». 11<sup>ème</sup> édition, Pearson, Paris.

- **MAIRI A, TOUATI A, PANTEL A, ZENATI K, MARTINEZ AY, DUNYACH-REMY C, SOTTO A, LAVIGNE JP. 2019.** Distribution of Toxinogenic Methicillin Resistant and Methicillin Susceptible *Staphylococcus aureus* from Different Ecological Niches in Algeria. *Toxins*, 11(9) : 500.

- **MALLEK T, MOKRANI K, RAHALI S. 2022.** Portage nasal des *Staphylococcus aureus* chez les veaux et les vaches laitières, leur antibiorésistance et formation de biofilms sur microplaques. Mémoire de Master en Biologie. Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, 86p.

- **MANGIN L. 2016.** Antibiotiques et résistances : enquête sur les connaissances et les comportements du grand public. Thèse de doctorat en Sciences pharmaceutiques. Faculté De Pharmacie. Université de Lorraine, France. p128.

## Références Bibliographiques

---

- **MCCORMICK JK, YARWOOD JM, SCHLIEVERT PM. 2001.** Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. *Annual Review of Microbiology*, 55: 77-104.
- **MEDINI L, MEKAOUI K. 2019.** Portage de *Staphylococcus aureus* chez les bovins laitiers, éleveurs ainsi que le lait produit de ces élevages laitiers et la résistance des isolats aux antibiotiques (Région de Tizirt, Tizi-Ouzou). Mémoire de Master en Sciences Biologiques. Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, 75p.
- **MERLET A. 2010.** Implication de la leucocidine de Panton et Valentine dans les infections sévères à *Staphylococcus aureus* en Nouvelle-Calédonie. Thèse de doctorat : Université Bordeaux 2 des sciences médicales. p117.
- **MILES G, JAYASINGHE L, BAYLEY H. 2006.** Assembly of the bi-component leukocidin pore examined by truncation mutagenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 281 (4): 2205-2214.
- **MORANDI S, BRASCA M, LODI R, BRUSETTI L, ANDRIGHETTO C, LOMBARDI A. 2010.** Biochemical profiles, restriction fragment length polymorphism (RFLP), random amplified polymorphic DNA (RAPD) and multilocus variable number tandem repeat analysis (MLVA) for typing *Staphylococcus aureus* isolated from dairy products. *Research in Veterinary Science*, 88(3): 427-435.
- **MORGAN M. 2008.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and animals: zoonosis or humanosis? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62(6): 1181-1187.
- **MOULIN M, COQUEREL A. 2002.** Pharmacologie connaissance et pratique. 2<sup>ème</sup> Ed. Paris: Masson, pp35- 62.
- **MOURABIT N, ARAKRAK A, BAKKALI M, ZIAN Z, BAKKACH J, LAGLAOUI A. 2020.** Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in farm animals and breeders in north of Morocco. *BMC Infectious Diseases*, 20(602).
- **MUYIWA AA, KUMAR A, ATEBA CN. 2015.** Genetic characterization of antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* from milk in the North-West Province, South Africa. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 25(7):1348-1355.
- **MUYLAERT A, MAINIL JG. 2012.** Résistances bactériennes aux antibiotiques: les mécanismes et leur « contagiosité ». *Annales de Médecine Vétérinaire*, 156: 109- 123.

## Références Bibliographiques

---

### N

- **NAGASE N, SASAKI A, YAMASHITA K, SHIMIZU A, WAKITA Y, KITAI S, KAWANO J. 2002.** Isolation and species distribution of staphylococci from animal and human skin. *Journal of Veterinary Medical Science*, 64(3):245–250.
- **NAGASE N, SHIMIZU A, KAWANO J, YAMASHITA K, YOSHIMURA H, ISHIMARU M, KOJIMA A. 2002.** Characterization of *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Bovine Mastitis in Japan. *Journal of Veterinary Medical Science*. 64(12): 1169–1172.
- **NAUCIEL C, VILDE JL. 2005.** Bactériologie médicale. 2<sup>ème</sup> Edition, Masson. Paris.
- **NIKAIDO H. 2009.** Multidrug resistance in bacteria. *Annual Review of Biochemistry*, 78: 119-146.
- **NEMEGHAIRE S, ARGUDIN M A, HAESEBROUCK F, BUTAYE P. 2014.** Epidemiology and molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage isolates from bovines. *BMC Veterinary Research*, 10:153.

### O

- **O'BRIEN FG, PEARMAN JW, GRACEY M, RILEY TV, GRUBB WB. 1999.** Community strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* involved in a hospital outbreak. *Journal of Clinical Microbiology*, 37(9): 2858-2862.
- **OMOE K, HU DL, TAKAHASHI-OMOE H, NAKANE A, SHINAGAWA K. 2003.** Identification and characterization of a new staphylococcal enterotoxin-related putative toxin encoded by two kinds of plasmids. *Infection and Immunity* , 71(10): 6088–6094.
- **OMOE K, IMANISHI K, HU DL, KATO H, FUGANE Y, ABE Y, HAMAOKA S, WATANABE Y, NAKANE A, UCHIYAMA T, SHINAGAWA K. 2005.** Characterization of novel staphylococcal enterotoxin-like toxin type P. *Infection and Immunity*, 73(9): 5540–5546.
- **O'NEIL AJ, MCLAWS F, KAHLMETER G, HENRIKSEN AS, CHOPRA I. 2007.** Genetic basic of resistance of fusidic acid in Staphylococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(5): 1737-1740.
- **ONO HK, OMOE K, IMANISHI K, IWAKABE Y, HU DL, KATO H, SAITO N, NAKANE A, UCHIYAMA T, SHINAGAWA K. 2008.** Identification and characterization

## Références Bibliographiques

---

of two novel staphylococcal enterotoxins types S and T. *Infection and Immunity*, 76(11): 4999–5005.

- **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS). 2017.** Résistance aux antibiotiques. [En ligne], <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>. Consulté le [06/04/2020].
- **ORWIN PM, LEUNG DY, DONAHUE HL, NOVICK RP, SCHLIEVERT PM. 2001.** Biochemical and Biological properties of staphylococcal enterotoxin K. *Infection and Immunity*, 69(1): 360–366.
- **ORWIN PM, LEUNG DYM, TRIPP TJ, BOHACH GA, EARHART CA, OHLENDORF DH, SCHLIEVERT PM. 2002.** Characterization of a novel staphylococcal enterotoxin-like superantigen, a member of the group V subfamily of pyrogenic toxins ». *Biochemistry*, 41(47): 14033–14040.
- **O’RIORDAN K, LEE JC. 2004.** *Staphylococcus aureus* Capsular Polysaccharides. *Clinical Microbiology Reviews*, 17(1): 218– 234.

### P

- **PASCALE L. 2014.** Antibiotiques : modes d'action, mécanismes de la résistance, pharmacien, Paris.
- **PATERSON GK, HARRISON EM, HOLMES MA. 2014.** The emergence of mecC methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends in Microbiology*, 22(1): 42-47.
- **PELLERIN JL, GAUTIER M, LE LOIR Y. 2010.** Identification de l’Espèce au Sein du Genre, in *Staphylococcus aureus*. TEC et DOC, Paris. France.
- **PEREZ P. 2013.** Typage de *Staphylococcus aureus* par MLVA : étude de faisabilité de la détection par HRM. Thèse de doctorat en Sciences du Vivant [q-bio]. Faculté de médecine de Nancy. Université de Lorraine, France.132p.
- **PHILIPPE C. 2004.** *Staphylococcus aureus* dans un service de réanimation : étude génétique, phénotypiques et épidémiologique. Thèse de doctorat en Sciences Biologiques et Chimiques de la Santé. Université Montpellier 1 U.F.I de Médecine, France.174p.
- **PODBIELSKA A, GAŁKOWSKA H, OLSZEWSKI WL. 2011.** Review paper Staphylococcal and enterococcal virulence- a review. *Central European Journal of Immunology*, 36 (1): 56-64.

## Références Bibliographiques

---

- **PREVOST G. 2004.** Toxins in *staphylococcus aureus* pathogenesis. Proft (Ed), Microbial toxins: Molecular and Cellular Biology, *Horizon bioscience*, 243-284.
- **PRICE JR, COLE K, BEXLEY A, KOSTIOU V, EYRE DW, GOLUBCHIK T, WILSON D, CROOK DW, WALKER S, PETO TEA, LLEWELYN MJ, PAUL J, LLEWELYN MJ. 2016.** Transmission of *Staphylococcus aureus* between health-care workers, the environment, and patients in an intensive care unit: a longitudinal cohort study based on whole-genome sequencing. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(2): 207-214.
- **PROCTOR RA, KAHL B, VON EIFF C, VAUDAUX PE, LEW DP, PETERS G. 1998.** Staphylococcal Small Colony Variants Have Novel Mechanisms for Antibiotic Resistance. *Clinical Infectious Diseases*, 27(1): S68-S74.

### Q

- **QUINCAMPOIX JC, MAINARDI JL. 2001.** Mécanismes de résistance des cocci à gram positif. Editions Scientifiques et Médicales ELSEVIER SAS. *Réanimation*, 10(3) : 267-275.

### R

- **RAHIMI H, SAEI HD, AHMADI M. 2015.** Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus*: Frequency and Antibiotic Resistance in Healthy Ruminants. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 8(10): e22413: 6.
- **REBIAHI SA. 2012.** Caractérisation de souches de *Staphylococcus aureus* et étude de leur antibiorésistance au niveau de Centre Hospitalo-universitaire de Tlemcen. Thèse de doctorat. LAMMB, Université de Tlemcen.
- **ROBERT D. 2013.** *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) : généralités, antibiotiques actifs, résistances acquises, et implication en pathologie communautaire illustrée par l'exemple des infections acquises au cours de la pratique sportive. Thèse de doctorat en Pharmacie. Université d'Angers, France.126p.
- **ROBERTS MC. 1996.** Tetracycline resistance determinants: mechanisms of action, regulation of expression, genetic mobility, and distribution. *FEMS Microbiology Reviews* ,19(1) : 1-24.
- **RUIZ-LARREA F, ZARAZAGA M. 2010.** Detection, Molecular Characterization, and Clonal Diversity of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* CC398 and CC97 in Spanish Slaughter Pigs of Different Age Groups. *Foodborne Pathogens and Disease*, 7(10):1269- 1277.

## Références Bibliographiques

---

### S

- **SCHITO GC. 2006.** The importance of the development of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology and Infection*, 12 (1): 3–8.
- **SCHLEIFER KH, BELL JA. 2009.** Staphylococcaceae in: Bergy's Manual of Systematic Bacteriology, Second Edition Volume 3(The Firmicutes), Springer, New York.p392.
- **SCHLIEVERT PM, CAS LC. 2007.** Molecular analysis of staphylococcal superantigens. *Methods in Molecular Biology*, 391:113-126.
- **SCHLIEVERT PM, STRANDBERG KL, LIN YC, PETERSON ML, LEUNG DYM. 2010.** Secreted virulence factor comparison between methicillin resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, and its relevance to atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(1): 39-49.
- **SCHMITZ FJ, FLUIT AC, HAFNER D, BEECK A, PERDIKOULI M, BOOS M, SCHEURING S, VERHOEF J, KÖHRER K, VON EIFF C. 2000.** Development of resistance to ciprofloxacin, rifampin, and mupirocin in methicillin-susceptible and-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44(11): 3229-3231.
- **SINGLETON P. 2005.** Bactériologie pour la médecine, la Biologie et les biotechnologies, 6<sup>ème</sup> édition. Dunod, Paris. 542p.
- **SKÖLD O. 2000.** Sulfonamide resistance: mechanisms and trends. *Drug Resistance Updates*, 3(3) : 155–160.
- **SMELTZER HN, HART ME MS, LEE CY. 2009.** Base moléculaire de la pathogénicité, in *Staphylococci in Human Disease*, 2nd Edn, eds Crossley KB, Jefferson K., Archer GL, Fowler VG (Singapour: Wiley-Blackwell), p: 65–108.
- **SMELTZER MS, LEE CY, HARIK N, HART ME. 2009.** Molecular Basis of Pathogenicity. In: *Staphylococci in Human Disease*, Wiley-Blackwell Oxford, Singapore.
- **SOARES MJ, TOKUMARU-MIYAZAKI NH, NOLETO AL, FIGUIEREDO AM. 1997.** Enterotoxin production by *Staphylococcus aureus* clones and detection of Brazilian epidemic MRSA clone (III: B: A) among isolates from food handlers. *Journal of Medical Microbiology*, 46(3): 214-221.
- **SONGER JG, POST KW, 2005.** Gram-positive aerobic Cocci. In: *Veterinary microbiology. Bacterial and fungal agents of animal disease. Illustrated edition (KW editor)*, Elsevier

## Références Bibliographiques

---

Saunders, St. Louis, p: 35-42.

- **SONG L, HOBAUGH MR, SHUSTAK C, CHELEY S, BAYLEY H, GOUAUX JE. 1996.** Structure of staphylococcal alpha-hemolysin, a heptameric transmembrane pore. *Science*, 274 (5294): 1859-1866.
- **SURETTE M D, SPANOGIANNOPOULOS P, WRIGHT GD. 2021.** The Enzymes of the Rifamycin Antibiotic Resistome. *Accounts of Chemical Research*, 54(9): 2065–2075.

### T

- **TAM K, TORRES VJ. 2019.** *Staphylococcus aureus* Toxines sécrétées et Enzymes extracellulaires. *Microbiology Spectrum* , 7(2) : p34.
- **TANKOVIC J, AUBRY-DAMON H, LECLERCQ R. 1997.** Résistance aux antibiotiques autres que les bêta-lactamines chez *Staphylococcus aureus*. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 27(4): 207-216.
- **TCHOUGOUNE ML. 2007.** Prévalence des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline au CHU du Point G. Thèse de doctorat en Pharmacie (Diplôme D'Etat). Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'odontostomatologie. Université de Bamako. Mali. p 89.
- **TENOVER FC. 2006.** Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *The American Journal of Medicine*, 119(6): 3-10.
- **THOMAS DY, JARRAUD S, LEMERCIER B, COZON G, ECHASSERIEAU K, ETIENNE J, GOUGEON ML, LINA G, VANDENESCH F. 2006.** Staphylococcal enterotoxin-like toxins U2 and V, two new staphylococcal superantigens arising from recombination within the enterotoxin gene cluster. *Infection and Immunity*, 74(8): 4724–4734.
- **THUMU SCR, HALAMI PM. 2012.** Acquired resistance to macrolide-lincosamide-streptogramin antibiotics in lactic Acid bacteria of food origin. *Indian Journal of Microbiology*, 52(4) : 530-537.
- **TROUILLET. 2011.** Physiopathologie des infections ostéo-articulaires à *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*. Mémoire en Sciences de la Vie et de la Terre. École pratique des hautes études .Université de Lyon. p31.
- **TRISTAN A, RASIGADE J P. 2019.** *Staphylococcus spp.* 10p.
- **TODAR K. 2005.** *Staphylococcus aureus*. Editor. Todar's online textbook of bacteriologie.

## Références Bibliographiques

---

- **TOMASSEN P, VAN ZELE T, GEVAERT P, ZHANG N, PEREZ NOVO C, VAN BRUAENE N, BACHERT C. 2010.** “*Staphylococcus aureus*-Derived Superantigens in Nasal Polyp Disease.” In *Nasal Polyposis : Pathogenesis, Medical and Surgical Treatment*, ed by. Önerci T M and Ferguson B J. Berlin, Germany: Springer, pp 83–94.

- **TOMLINSON J H, THOMPSON G S, KALVERDA A P, ZHURAVLEVA A, O’NEILL AJ. 2016.** A target-protection mechanism of antibiotic resistance at atomic resolution: in sights into FusB-type fusidic acid resistance. *Scientific Reports*, 6:19524.

### V

- **VINCENOT F, SALEH M, PREVOST G. 2008.** Les facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus*. Infection à Pneumocoque et *Staphylococcus aureus*. *Revue Francophone des Laboratoires*, 38 (407) : 61-67.

### W

- **WALANA W, BERNARD PB, EUGENE DK, SAMUEL A, VICAR KE, IDDRISU BY, ALHASSAN AM, JUVENTUS BZ. 2020.** *Staphylococcus aureus* nasal carriage among health care workers, inpatients and care takers in the Tamale Teaching Hospital, Ghana. *Scientific African*, 8, e00325.

- **WERTHEIM HF, MELLES DC, VOS MC, VAN LEEUWEN W, VAN BELKUM A, VERBRUGH HA, NOUWEN JL. 2005.** Le rôle du portage nasal dans les infections à *Staphylococcus aureus*. *The Lancet Infectious Diseases*, 5 (12) : 751-762.

### X

- **XIA G, KOHLER T, PESCHEL A. 2010.** The wall teichoic acid and lipoteichoic acid polymers of *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Medical Microbiology*, 300(2-3):148-154.

### Y

- **YALA D, MERAD AS, MOHAMEDI D, OUAR KORICHE MN. 2001.** Classification et mode d’action des antibiotiques. Médecine du Maghreb, n°91. *Encyclopédie médicale chirurgicale, Maladies infectieuses*, 7 : 12.

- **YAMASHITA SK, LOUIE M, SIMOR AE, RACHLIS A. 2000.** Microbiological surveillance and parenteral antibiotic use in a critical care unit. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 11(2):107-11.

## Références Bibliographiques

---

### Z

- **ZANG S, STEWART GC. 2001.** Staphylococcal Enterotoxins *in Staphylococcus aureus*. *Infectious Diseases*. Ed. Springer (New York). 342p.

## Annexes

---

### Annexe 01 : Composition chimique des milieux de culture

#### Gélose de Baird-Parker

##### - Composition

Peptone pancréatique de caséine .....	10g
Extrait de levure .....	1g
Extrait de viande.....	5g
Pyruvate de sodium .....	10g
Chlorure de lithium .....	5g
Glycine .....	12g
Gélose.....	15g
Eau distillée .....	1000ml
PH du milieu prêt à l'emploi à 25°C	7,2 +/- 0,2.

- **Préparation:** Mettre en suspension 60g de milieu BP déshydraté dans 950ml d'eau distillée. Porter à ébullition lentement en agitant jusqu'à dissolution complète, puis répartir en flacons en raison de 95ml par flacon. Stériliser à l'autoclave pendant 15 minutes à 120°C.

##### ➤ Préparation de l'émulsion de jaune d'œuf

- Utiliser des œufs frais de poule dont la coquille est intacte.
- Nettoyer les œufs avec de l'eau courante et essuyer.
- Désinfecter l'œuf en le plongeant dans une solution d'éthanol à 70% pendant 30s, puis en les laissant sécher à l'air libre ou réaliser un flambage.
- Aseptiquement, casser chaque œuf et séparer le blanc du jaune par transferts répétés de demi-coquille à l'autre.
- Recueillir les jaunes d'œufs dans un Becher stérile pour 100ml de jaune et compléter avec quatre fois leur volume d'eau distillée stérile. Homogénéiser vigoureusement.
- Chauffer le mélange dans le Bain-marie réglé à 47°C pendant 2h.
- Entreposer au réfrigérateur à 3°C ± 2°C pendant 18 à 24h, le temps nécessaire pour la formation d'un précipité.
- Recueillir stérilement dans un flacon le surnageant constituant l'émulsion (Durée de conservation est au maximum 72h à 3°C ± 2°C).

### Composition du milieu complet

Milieu de base (Baird- Parker). .....	100ml
Solution de tellurite de potassium .....	1ml
Émulsion de jaune d'œuf.....	5ml

### ❖ Bouillon cœur-cervele (BHIB)

Le bouillon cœur-cervele, milieu nutritif tamponné, est utilisé pour la culture d'une très grande variété de microorganismes aérobies ou anaérobies, incluant les levures et les moisissures. Ce milieu peut être utilisé comme bouillon d'enrichissement pour les organismes exigeants. Sa richesse en éléments nutritifs permet aux bactéries exigeantes d'atteindre rapidement la phase stationnaire de croissance. Il convient aussi pour la mise en évidence de la staphylocoagulase et de la thermonucléase des Staphylocoques.

### - Composition

Infusion de cervelle de veau. ....	12,5g
Infusion de cœur de bœuf.....	5g
Peptone pancréatique de gélatine .....	10g
Glucose.....	2g
Chlorure de sodium. ....	50g
Phosphatase di sodique.....	2,5g
PH du milieu prêt à l'emploi	7,4 +/- 0,2 à 25°C.

**- Préparation:** Mettre en solution 37g de milieu BHI déshydraté dans 1l d'eau distillée. Agiter lentement jusqu'à dissolution complète, répartir le milieu dans des flacons puis stériliser à l'autoclave pendant 15 minute à 120°C.

Pour l'obtention du milieu solide BHI (Gélose BHA), on ajoute 15g d'agar bactériologique dans 1l de bouillon BHIB lors de sa préparation.

### ❖ Gélose Mueller Hinton

La gélose Mueller Hinton est un milieu solide standardisé recommandé pour l'étude de la sensibilité des bactéries peu exigeantes aux agents antimicrobiens par la méthode de diffusion ou de dilution en gélose. C'est un Milieu de base non sélectif pour la culture des bactéries (antibiogramme).

## Annexes

---

Hydrolysate acide de caséine ..... 17,5g

Extrait de viande de bœuf..... 2g

Amidon soluble ..... 1,5g

Agar bactériologique ..... 17g

PH du milieu prêt à l'emploi 7,3 +/- 0,1 à 25°C.

- **Préparation** : Mettre en suspension 38g de milieu déshydraté dans 1l d'eau distillée, puis stériliser à l'autoclave à 120°C pendant 15 mn.

### ❖ **Gélose à ADN**

La Gélose à l'acide désoxyribonucléique permet la recherche de la désoxyribonucléase des bactéries, particulièrement des staphylocoques pathogènes ainsi que l'isolement et la différenciation de *Serratia marcescens*.

### - **Composition**

Hydrolysate trypsique de caséine..... 20g

Acide Désoxyribonucléique ..... 2g

Chlorure de sodium. .... 5g

Gélose..... 12g

Eau distillée ..... 1000ml

PH du milieu prêt à l'emploi 7,3 +/- 0,2 à 25°C.

- **Préparation**: Dissoudre 39 g de poudre dans 1l d'eau distillée puis stériliser à l'autoclave pendant 15 minutes à 120°C.

### ❖ **Milieu TSYEA (Trypton Soja Yeast Extract Agar)**

La gélose Tryptone-Soja (TSA) est un milieu d'utilisation générale, permettant la croissance et l'isolement d'une grande variété de microorganismes.

## Annexes

---

### - Composition

Tryptone .....	17g
Chlorure de sodium. ....	5g
Peptone de soja.....	3g
Phosphate di potassique.....	2,5g
Glucose monohydrate.....	2,5g
Extrait de levure .....	6g
Agar bactériologique. ....	15g
PH du milieu prêt à l'emploi	7,3 +/- 0,2 à 25°C

- **Préparation** : Mettre en suspension 51g dans 1l d'eau distillée. Bien mélanger chauffer légèrement si nécessaire jusqu'à dissolution. Répartir en flacons puis stériliser à l'autoclave pendant 15 minutes à 120°C.

### Annexe 02 : Réactifs et solutions.

#### + Eau physiologique

Chlorure de Sodium.....	9g
Eau distillée .....	1000ml

#### + Solution de Tellurite

Tellurite de potassium .....	1g
Eau.....	100ml

#### + Plasma de lapin

Plasma de lapin lyophilisé. ....	1 flacon: 10ml
Diluant (oxalate de sodium). ....	1 ampoule: 10ml

### Préparation

10ml de solvant additionné stérilement dans le flacon de plasma de lapin lyophilisé. Agiter pour favoriser la dissolution en évitant la formation de mousse.

## Annexes

**Annexe 03 : Résultats de l'identification biochimique des colonies caractéristiques**

Nombre de prélèvement	Souche	Catalase	ADNase	Coagulase	Code
<b>Premier prélèvement</b>	<b>C1E2PV12</b>	+	+	+	615
	<b>C2E1PV5</b>	+	+	+	616
	<b>C1E2PV4</b>	+	+	+	617
	<b>C2E2PV12</b>	+	+	+	618
	<b>C2E1PV9</b>	+	+	+	619
	<b>C2E2PV6</b>	+	+	+	620
	<b>C1E1PV5</b>	+	+	+	621
	<b>C1E3PV8</b>	+	+	+	622
	<b>C1E3PV9</b>	+	+	+	623
	<b>C2E3PV9</b>	+	+	+	624
	<b>C2E3PV12</b>	+	+	+	625
	<b>C1E3PV12</b>	NT	+	+	626
	<b>C2E3PV10</b>	NT	+	+	627
	<b>C2E3PV11</b>	NT	+	+	628
	<b>C2E1PV8</b>	NT	+	+	629
	<b>C2E3PV13</b>	NT	+	+	630
	<b>C2E2PV10</b>	NT	+	+	631
	<b>C1E1PV9</b>	NT	+	+	632
	<b>C1E2PV1</b>	NT	+	+	633
	<b>C2E1PV7</b>	NT	+	+	634
	<b>C1E1PV4</b>	NT	+	+	635
	<b>C2E3PV6</b>	NT	+	+	636
	<b>C1E3PV13</b>	NT	+	+	637
	<b>C1E1PV7</b>	NT	+	+	638
	<b>C2E3PV1</b>	NT	+	+	639
	<b>C1E2PV10</b>	NT	+	+	640
	<b>C1E3PV1</b>	NT	+	+	641
	<b>C1E3PV6</b>	NT	+	+	642
	<b>C1E3PV11</b>	NT	+	+	643
	<b>C1E1PV8</b>	NT	+	+	644
	<b>C1E2PV6</b>	NT	+	+	645
	<b>C1E3PV10</b>	NT	+	+	646
	<b>C2E3PV8</b>	NT	+	+	647
	<b>C2E2PV1</b>	NT	+	+	648
	<b>C2E2PV4</b>	NT	+	+	649
<b>C2E1PV4</b>	NT	+	+	650	
<b>Deuxième prélèvement</b>	<b>C1E3PV1</b>	NT	+	+	651
	<b>C2E1PV2</b>	NT	+	+	652
	<b>C2E9PV2</b>	NT	+	+	653
	<b>C1E9PV2</b>	NT	+	+	654
	<b>C1E2PV5</b>	NT	+	+	655
	<b>C1E10PV4</b>	NT	+	+	656
	<b>C2E10PV4</b>	NT	+	+	657
	<b>C3E3PV1</b>	NT	+	+	658

## Annexes

<b>Troisième prélèvement</b>	<b>C1E4PV6</b>	NT	+	+	659
	<b>C2E6PV1</b>	NT	+	+	660
	<b>C1E6PV1</b>	NT	+	+	661
	<b>C1E4PV2</b>	NT	+	+	662
	<b>C1E4PV9</b>	NT	+	+	663
	<b>C2E4PV9</b>	NT	+	+	664
	<b>C2E4PV2</b>	NT	+	+	665
	<b>C2E1PV7</b>	NT	+	+	666
	<b>C1E4PV6</b>	NT	+	+	667

(+) : test positif ; (-) : test négatif ; **NT** : non testé ; **C** : colonie ; **E** : Elevage ; **PV** : petit veau

### Annexe 04 : Valeurs des diamètres de zone d'inhibition selon le CLSI 2020

Familie	Antibiotiques	Diamètre critique			Références
		Sensible	Intermédiaire	Résistant	
<b>β-lactamines</b>	Pénicilline G	$\geq 29$	-	$\leq 28$	CLSI2020
	Céfoxitine	$\geq 22$	-	$\leq 21$	CLSI 2020
<b>Aminoglycoside</b>	Gentamycine	$\geq 15$	13-14	$\leq 12$	CLSI 2020
<b>Macrolides</b>	Erythromycine	$\geq 23$	14-22	$\leq 13$	CLSI 2020
<b>Tétracyclines</b>	Tétracycline	$\geq 19$	15-18	$\leq 14$	CLSI 2020
<b>Quinolones</b>	Ciprofloxacine	$\geq 21$	16-20	$\leq 15$	CLSI 2020
<b>Phénicol</b>	Chloramphénicol	$\geq 18$	13-17	$\leq 12$	CLSI 2020
<b>Inhibiteurs de synthèse de l'acide folique</b>	Triméthoprim- Sulfaméthoxazole	$\geq 16$	11-15	$\leq 10$	CLSI 2020

## Annexes

**Annexe 05 : résultats de l'antibiogramme des souches de *S. aureus* isolées**

ATB Souche	CIP	P	FOX	CN	TE	C	E	COT/SXT
615	29 (S)	17 (R)	29 (S)	21 (S)	23 (S)	23 (S)	24 (S)	32 (S)
616	28 (S)	41 (S)	28 (S)	22 (S)	26 (S)	25 (S)	26 (S)	32 (S)
617	27 (S)	18 (R)	28 (S)	24 (S)	23 (S)	24 (S)	24 (S)	32 (S)
618	30 (S)	18 (R)	27 (S)	21 (S)	22 (S)	24 (S)	25 (S)	32 (S)
619	32 (S)	19 (R)	30 (S)	23 (S)	26 (S)	25 (S)	25 (S)	34 (S)
620	35 (S)	31 (S)	32 (S)	27 (S)	22 (S)	29 (S)	26 (S)	32 (S)
621	27 (S)	41 (S)	30 (S)	21 (S)	25 (S)	25 (S)	26 (S)	31 (S)
622	32 (S)	46 (S)	30 (S)	24 (S)	24 (S)	25 (S)	31 (S)	33 (S)
623	28 (S)	40 (S)	26 (S)	24 (S)	21 (S)	20 (S)	26 (S)	32 (S)
624	35 (S)	43 (S)	30 (S)	26 (S)	23 (S)	25 (S)	32 (S)	39 (S)
625	31 (S)	42 (S)	28 (S)	25 (S)	22 (S)	25 (S)	29 (S)	33 (S)
626	30 (S)	47 (S)	27 (S)	21 (S)	21 (S)	28 (S)	27 (S)	34 (S)
627	31 (S)	50 (S)	31 (S)	26 (S)	22 (S)	28 (S)	30 (S)	33 (S)
628	27 (S)	47 (S)	26 (S)	22 (S)	21 (S)	25 (S)	26 (S)	28 (S)
629	26 (S)	19 (R)	29 (S)	28 (S)	24 (S)	26 (S)	25 (S)	32 (S)
630	33 (S)	18 (R)	38 (S)	28 (S)	10 (R)	23 (S)	6 (R)	6 (R)
631	28 (S)	48 (S)	32 (S)	23 (S)	23 (S)	26 (S)	26 (S)	34 (S)
632	31 (S)	17 (R)	30 (S)	21 (S)	14 (R)	28 (S)	6 (R)	31 (S)
633	28 (S)	45 (S)	29 (S)	25 (S)	21 (S)	26 (S)	29 (S)	29 (S)
634	30 (S)	20 (R)	28 (S)	26 (S)	26 (S)	27 (S)	28 (S)	22 (S)
635	30 (S)	28 (R)	26 (S)	25 (S)	20 (S)	24 (S)	28 (S)	31 (S)
636	30 (S)	41 (S)	32 (S)	21 (S)	25 (S)	30 (S)	26 (S)	36 (S)
637	26 (S)	42 (S)	31 (S)	21 (S)	25 (S)	26 (S)	26 (S)	34 (S)
638	28 (S)	34 (S)	25 (S)	27 (S)	25 (S)	36 (S)	25 (S)	32 (S)
639	39 (S)	43 (S)	45 (S)	31 (S)	33 (S)	35 (S)	31 (S)	37 (S)
640	31 (S)	20 (R)	30 (S)	22 (S)	26 (S)	26 (S)	26 (S)	33 (S)
641	28 (S)	42 (S)	29 (S)	23 (S)	21 (S)	23 (S)	38 (S)	30 (S)

## Annexes

642	29 (S)	43 (S)	30 (S)	22 (S)	21 (S)	23 (S)	27 (S)	32 (S)
643	28 (S)	41 (S)	26 (S)	23 (S)	22 (S)	23 (S)	28 (S)	30 (S)
644	27 (S)	15 (R)	27 (S)	24 (S)	20 (S)	22 (S)	29 (S)	28 (S)
645	36 (S)	42 (S)	40 (S)	26 (S)	27 (S)	27 (S)	30 (S)	32 (S)
646	30 (S)	16 (R)	29(S)	22 (S)	26 (S)	25 (S)	27 (S)	26 (S)
647	31 (S)	29 (S)	27 (S)	22 (S)	22 (S)	23 (S)	27 (S)	29 (S)
648	28 (S)	16 (R)	26 (S)	24 (S)	19 (S)	22 (S)	28 (S)	27 (S)
649	31 (S)	29 (S)	33 (S)	23 (S)	21 (S)	26 (S)	28 (S)	23 (S)
650	33 (S)	44 (S)	35 (S)	25 (S)	25 (S)	25 (S)	28 (S)	25 (S)
651	28 (S)	14 (R)	28 (S)	24 (S)	27 (S)	23 (S)	30 (S)	31 (S)
652	30 (S)	13 (R)	27 (S)	25 (S)	26 (S)	26 (S)	27 (S)	31 (S)
653	33 (S)	16 (R)	32 (S)	24 (S)	28 (S)	25 (S)	26 (S)	30 (S)
654	31 (S)	15 (R)	28 (S)	28 (S)	28 (S)	24 (S)	27 (S)	25 (S)
655	35 (S)	40 (S)	35 (S)	26 (S)	22 (S)	28 (S)	29 (S)	30 (S)
656	35 (S)	40 (S)	33 (S)	30 (S)	28 (S)	26 (S)	28 (S)	26 (S)
657	32 (S)	28 (R)	37 (S)	29 (S)	22 (S)	30 (S)	29 (S)	27 (S)
658	32 (S)	18 (R)	30 (S)	20 (S)	27 (S)	27 (S)	28 (S)	31 (S)
659	30 (S)	25 (R)	27 (S)	25 (S)	6 (R)	25 (S)	28 (S)	28 (S)
660	26 (S)	35 (S)	26 (S)	18 (S)	27 (S)	25 (S)	28 (S)	28 (S)
661	30 (S)	38 (S)	25 (S)	24 (S)	26 (S)	26 (S)	30 (S)	30 (S)
662	29 (S)	38 (S)	32 (S)	24 (S)	6 (R)	28 (S)	32 (S)	27 (S)
663	38 (S)	40 (S)	38 (S)	24 (S)	6 (R)	30 (S)	30 (S)	19 (S)
664	31 (S)	30 (S)	33 (S)	27 (S)	29 (S)	30 (S)	30 (S)	32 (S)
665	33 (S)	30 (S)	31 (S)	20 (S)	28 (S)	27 (S)	28 (S)	31 (S)
666	38 (S)	46 (S)	31 (S)	21 (S)	6 (R)	28 (S)	37 (S)	18 (S)
667	31 (S)	43 (S)	33 (S)	20 (S)	28 (S)	28 (S)	29 (S)	30 (S)

(S): Sensible ; (R) : Résistant

**CIP** : Ciprofloxacine, **P** : Pénicilline G, **FOX** : Céfoxitine **CN** : Gentamycine **TE** : Tétracycline, **C** : Chloramphénicol, **E** : Erythromycine, **SXT** : Triméthoprime/Sulfaméthoxazole.