



République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان
Université ABOUBEKR BELKAID TLEMEN
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de l'Univers
Département de Biologie

Laboratoire de microbiologie appliquée à l'agroalimentaire, au biomédical et à
l'environnement
« LAMAABE »

Mémoire

Présenté par

BENAHMED Kawther et HACHEMI Zineb

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Biologie

Filière : Science biologique

Option : Microbiologie fondamentale

Thème

**Étude de la résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus*
en milieu hospitalier en Algérie**

Soutenu le 29 juin 2022, devant le jury composé de

Présidente	Mme HASSAINE. H	Professeur	Université de Tlemcen
Encadrant	Mme AYAD. A	Maître de conférences	Université de Tlemcen
Examinatrice	Mme BELLIFA. S	Maître de conférences	Université de Tlemcen

Année universitaire 2021/2022

Remerciements

Avant tout, on remercie **Allah** le tout puissant pour toute la volonté, le courage, la patience et la force qu'il nous a donné pour achever ce travail.

Nos plus vifs remerciements vont à notre encadrant de mémoire Mme **Ayad Amel** maître de conférences au département de biologie à l'université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen pour nous avoir proposé cet agréable sujet et nous a orienté jusqu'à l'achèvement de ce travail. Merci pour le temps consacré à nous encadrer, sa patience, sa gentillesse, sa disponibilité dans les moments difficiles et ses conseils judicieux.

Nous remercions vivement les membres du jury qui ont bien voulu nous honorer de leur présence, Mme **Hassaine Hafida** Professeur au département de Biologie à l'université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen et Mme **Bellifa Samia** maître de conférences au département de Biologie à l'université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen.

Un remerciement particulier à toute l'équipe pédagogique de L'université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen et tout les intervenants professionnels qui ont assuré notre formation le long de ces années et alimenté nos réflexionset à tout ceux qui ont contribué de près ou de loin par leur soutien pour la réalisation de ce modeste travail.

Dédicace...

Je dédie ce modeste travail aux personnes qui sont les plus chères à mon cœur
A *mes chères parents* ; à mon valeureux papa qui à tout donné avec amour et
confiance pour faire de moi la personne que je suis aujourd'hui et à ma douce
maman qui à su me soutenir et m'assister durant mes périodes les plus dures

.Que dieu vous gardes et protèges.

A mes chères petits frères *Nazim* et *Amine* à qui je souhaite toute la réussite et
le bonheur du monde.

A mon adorable grand-mère, et mes précieuses tantes qui sont toujours à mes
cotés.

Sans oublier mes oncles, mes cousins et tous les membres de la famille

Benahmed.

A la famille *Amokrane*, ma chère amie *Ikram* et ses frères, tata *Zohra*, tonton
Nacer.

A ma binôme *Zineb*, qui m'a toujours encouragé le long de ces années et à ma
meilleure amie *Riham.*

Kawther Benahmed

Dédicace...

Je dédie ce modeste travail

A mes chères parents : **Abdelhak et Nafissa** qui ont été mon ombre le long des années de mes études, ont toujours veillé sur moi, couvert de leur affection, chéri et encouragé dès le début.

Je leur remercie pour la confiance qui m'ont accordé, la force d'attendre mes rêves.

Chers parents : Puisse Dieu tout puissant, vous préserve et vous accorde santé, longue vie et beaucoup de bonheur

A ma chère sœur **Asma** et son mari et leurs enfants **Wissem et Mouad**

A ma chère sœur **Meryem** et son mari et leurs enfants **Maissem et Adam**

A mon cher frère **Fayçal**, je te souhaite la réussite et le bonheur dans ta vie

A ma famille **Hachemi** oncles et mes tantes, cousins et cousines sans oublier la petite adorable **INES**

A ma grande mère et tout la famille **Azzouz**, une pieuse pensée à mon grand père puisse Dieu l'accueillir dans son vaste paradis.

A ma partenaire dans ce travail **Kawther** qui a partagé avec moi les moments difficiles, je la remercie pour son engagement et sa sympathie.

A toutesmes amies et camarades de cet adorable parcours universitaire.

Zineb Hachemi

ملخص

تشكل زيادة و انتشار مقاومة المضادات الحيوية لدى المكورات العنقودية الذهبية تهديدا كبيرا للصحة العامة. تهدف الدراسة الحالية إلى تقييم مقاومة المضادات الحيوية للمكورات العنقودية الذهبية في المستشفيات الجزائرية.

الاحدى عشر مقالا التي تطرقت الى مشكلة مقاومة المكورات العنقودية الذهبية للمضادات الحيوية في المستشفيات الجزائرية تمت تحليلها. تظهر نتائج هذه المقالات معدلات متفاوتة بشكل ملحوظ في نسب مقاومة المضادات الحيوية التي تم اختبارها. المضادات الحيوية التي تحتفظ بنشاطها ضد السلالات المدروسة هي فانكوميسين, كلينداميسين, فوسفوميسين و سلفوناميد/ تريميتوبريم. على عكس ذلك, معدلات المقاومة الاكثر ارتفاعا حصلت مع البيتالاكتامين, امينوغلوكوزيد, تتراسيكلين و حمض الفوسيدك. و هكذا فقدت هذه الجزيئات مكانها في الترسانة العلاجية ضد عدوى المكورات العنقودية الذهبية في المستشفيات الجزائرية.

عدة جينات لمقاومة البيتالاكتامين تم الكشف عنها مع هيمنة جين *mecA* الذي يشفر مقاومة الميتيسيلين و جين الكاست *IV SCCmec*. جينات اخرى مسؤولة عن مقاومة الامينوغلوكوزيد (-*ant(9)*, *aphA3*, *aphA*, *aphD*, *aac*) ل *Ia*, *aph-staph*, *aph(30)IIIa* للكينولون (*norA*, *norB*), لتيتراسيكلين (*tetM*, *tetK*, *tet38*, *tet efflux*) ل *MLS(ermA, ermC)* لسلفوناميد/ تريميتوبريم (*dfrC*, *dfrG*, *dfrC*) و للفوسفوميسين (*fosB*) تم ايجادها أيضا.

أخيرا, تسلط هذه الدراسة الضوء على الزيادة في وتيرة سلالات المكورات العنقودية الذهبية متعددة المقاومة مع تراكم العديد من آليات المقاومة في المستشفيات الجزائرية. الأمر يتطلب وضع تدابير رقابية لمنع انتشارها.

الكلمات المفتاحية: المكورات العنقودية الذهبية, SARM, مقاومة المضادات الحيوية, جينات المقاومة, *mecA*, المستشفيات الجزائرية

Résumé

L'augmentation et la propagation de la résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus* constitue une menace majeure pour la santé publique. L'étude actuelle vise à évaluer la résistance aux antibiotiques et l'épidémiologie de *S. aureus* provenant de milieu hospitalier en Algérie.

Les onze articles rapportant des données phénotypiques et/ou moléculaires sur des souches hospitalières de *Staphylococcus aureus* en Algérie, ont été analysés. Leurs résultats révèlent des taux de résistance considérablement variables selon les antibiotiques testés. En effet, les antibiotiques qui gardent leur activité contre les souches étudiées sont : la vancomycine, la clindamycine, la fosfomycine et les sulfamides /triméthoprimes. Cependant, les taux de résistance les plus élevés ont été obtenus avec les β -lactamines, les aminosides, la tétracycline et l'acide fusidique. Ainsi, ces molécules ont perdues leur place dans l'arsenal thérapeutique contre les infections à *staphylococcus aureus* dans les hôpitaux algériens.

Différents gènes de résistance aux β -lactamines ont été détectés avec la dominance du gène *mecA* codant la résistance à la méticilline et de gène cassette *SCCmecIV*. D'autres gènes de résistance aux aminosides (*aacA-aphD*, *aphA*, *aphA3*, *ant(9)-Ia*, *aph-Stph* et *aph(30)-IIIa*) aux quinolones (*norA*, *norB*), à la tétracycline (*tet38*, *tetK*, *tetM* et *tetEfflux*), aux MLS (*ermC* et *ermA*) au sulfamide/triméthoprimine (*dfrC*, *dfrE* et *dfrG*) et à la fosfomycine (*fosB*) ont été également identifiés.

Enfin, cette étude souligne l'augmentation de la fréquence des souches multirésistantes de *Staphylococcus aureus* avec accumulation de plusieurs mécanismes de résistance dans les hôpitaux algériens, ce qui nécessite d'établir des mesures de contrôle pour éviter leur diffusion.

Mots clés : *S.aureus*, SARM, résistance aux antibiotiques, gènes de résistance, *mecA*, les hôpitaux algériens

Summary

The increase and spread of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* constitutes a major threat to public health. The current study aims to assess the antibiotic resistance and epidemiology of *S. aureus* from hospital in Algeria.

The eleven articles reporting phenotypic and/or molecular data on hospital strains of *Staphylococcus aureus* in Algeria were analyzed. Their results reveal considerably variable resistance rates to the antibiotics tested. Indeed, the antibiotics which retain their activity against the strains studied are: vancomycin, clindamycin, fosfomycin and sulfonamides/trimethoprim. However, the highest resistance rates were obtained with β -lactams, aminoglycosides, tetracycline and fusidic acid. Thus, these molecules have lost their place in the therapeutic arsenal against *Staphylococcus aureus* infections in Algerian hospitals.

Different β -lactam resistance genes were detected with the dominance of the *mecA* gene encoding methicillin resistance and the SCCmecIV cassette gene. Other resistance genes to aminoglycosides (*aacA-aphD*, *aphA*, *aphA3*, *ant(9)-Ia*, *aph-Stph* and *aph(30)-IIIa*) to quinolones (*norA*, *norB*), to tetracycline (*tet38*, *tetK*, *tetM* and *tetEfflux*), to MLS (*ermC* and *ermA*) to sulfonamide/trimethoprim (*dfrC*, *dfrE* and *dfrG*) and to fosfomycin (*fosB*) have also been identified.

Finally, this study highlights the increase in the frequency of multiresistant strains of *Staphylococcus aureus* with the accumulation of several resistance mechanisms in Algerian hospitals, which requires establishing control measures to prevent their spread.

Keywords: *S.aureus*, MRSA, antibiotics resistance, resistance genes, *mecA*, Algerian hospitals

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Résumé	
Introduction.....	02

Première partie : Synthèse bibliographique

Chapitre 1 : *staphylococcus aureus*

1.1. Historique.....	04
1.2. Taxonomie.....	04
1.3. Habitat.....	04
1.4. Caractères morphologie.....	05
1.5. Caractère culturaux.....	05
1.6. Caractères biochimique.....	07
1.7. Pouvoir pathogène.....	08
1.8. Les facteurs de virulences.....	09
1.8.1. Les protéines de surface.....	10
1.8.2. Les protéines sécrétées.....	10
1.8.2.1 . Les toxines.....	10
1.8.2.2 . Les enzymes.....	11
1.8.3. Facteur de persistance (biofilm).....	11

Chapitre 2 : les antibiotiques

2.1. Définition.....	12
2.2. Classification.....	12
2.2.1. Les antibiotiques inhibiteurs de la paroi.....	13
2.2.1.1. β -lactamines.....	13
2.2.1.2. Glycopeptides.....	16
2.2.1.3. Fosfomycine.....	17
2.2.2. Les inhibiteurs de la membrane bactérienne.....	18
2.2.3. Les inhibiteurs de la synthèse protéique.....	18
2.2.2.1. Les Aminosides.....	18
2.2.2.2. Les macrolides, les lincosamides et les streptogramines (MLS).....	19
2.2.2.3. Les Oxazolidinones.....	21
2.2.2.4. Acide fusidique.....	21
2.2.2.5. Tétracycline.....	22
2.2.3. Les inhibiteurs des acides nucléiques.....	23

2.2.3.1. Les Quinolones.....	23
2.2.3.2. Les Sulfamides et les triméthoprimes.....	24

Chapitre 3 : Mécanismes de résistance aux antibiotiques chez *S.aureus*

3.1. Résistance naturelle.....	25
3.2. Résistance acquise.....	25
3.2.1. La résistance aux β -lactamines.....	25
3.2.2. La résistance aux glycopeptides.....	28
3.2.3. La résistance à la fosfomycine.....	29
3.2.4. La résistance aux Aminosides.....	29
3.2.5. La résistance aux MLS.....	31
3.2.6. La résistance à l'acide fusidique.....	32
3.2.7. La résistance à l'oxazolidinone.....	32
3.2.8. La résistance à la tétracycline.....	32
3.2.9. La résistance aux quinolones.....	33
3.2.10. La résistance aux Sulfamides et Triméthoprimes.....	33

Deuxième partie : Matériel et méthodes

1. Les Méthodes d'identification.....	38
1.1. Coloration de Gram.....	38
1.2. Test de catalase.....	39
1.3. Test de coagulase.....	39
1.4. Test d'ADNase.....	40
1.5. Fermentation du Mannitol.....	41
1.6. Identification par galerie Api Staph.....	41
1.7. Identification par la galerie ID 32 Staph.....	42
1.8. MALDI-TOF.....	42
2. L'étude de la résistance aux Antibiotiques.....	43
2.1. Méthodes de diffusion des Disques sur milieux solides (Antibiogramme).....	43
2.2. Détermination des CMI en milieu solide.....	43
2.3. Méthode E-test.....	43
2.4. L'Extraction de l'ADN au phénol-chloroforme.....	44
2.5. PCR (Polymerase Chain Reaction ou réaction de polymérase en chaîne).....	44
2.6. Migration par l'électrophorèse sur gel.....	45

Troisième partie : Résultat et Discussion

1. Les souches de <i>S.aureus</i> étudiées.....	47
2. La Résistance aux antibiotiques.....	47
2.1. La Résistance aux β -lactamines.....	47
2.2. La Résistance aux aminosides.....	49
2.3. La résistance aux MLS.....	49

2.4. La résistance à la tétracycline.....	50
2.5. La résistance à l'acide fusidique.....	51
Conclusion.....	53
Références bibliographiques.....	55
Annexes.....	71

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique
ADNase : La désoxyribonucléase
Ala : Alanine
ARNm : Acide ribonucléique messenger
ARNr : Acide ribonucléique ribosomiques
ARNt : acides ribonucléiques de transfert
ATP : Adénosine triphosphate
CMH II : complexe majeur d'histocompatibilité de classe II
CMI : Concentration minimale inhibitrice
E. faecalis : *Enterococcus faecalis*
EF-G : facteur d'élongation G
GC% : coefficient de Chargaff
Ig: Immunoglobulin
IgG: Immunoglobulines G
K: kanamycine
KDa: kilodalton
KT: kanamycine, tobramycine
KTG: kanamycine, tobramycine, gentamycine
LPS: lipopolysaccharides
MFS : Major facilitator superfamily
MLS : macrolide, lincosamides et streptogramines
MS : macrolide, streptogramines
OMS : organisation mondiale de la santé
P : plasmide
PABA : Acide para-aminobenzoïque
Pb : paires de bases
Ph : potentiel hydrogène
PLP : protéine de liaison à la pénicilline
QRDR : quinolone resistance-determining regions
S.aureus : *Staphylococcus aureus*
SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.
SASM : *Staphylococcus aureus*sensible à la méticilline
SCC*mec* : Staphylococcal chromosomal cassette
TMP : Triméthoprim
Tn : Transposon
TSST-1 : toxine du choc toxique staphylococcique.
VISA : Vancomycine intermédiaire *S.aureus*
VRSA : Vancomycine résistant *S.aureus*

Liste des figures

Figure 1. Les principaux sites du portage de <i>S. aureus</i> chez l'homme	05
Figure 2. <i>S. aureus</i> sur gélose au mannitol-sel	06
Figure 3. <i>S. aureus</i> sur gélose au sang	06
Figure 4. <i>Staphylococcus aureus</i> sur Baird Parker.....	07
Figure 5. Les sites communs d'infection et les maladies causées par <i>S. aureus</i>	08
Figure 6. Les infections staphylococciques de la peau.....	09
Figure 7. Facteurs de virulence exprimés à la surface ou excrétés par <i>S. aureus</i>	09
Figure 8. Représentation schématique de la fixation de la protéine A à la fraction Fc des immunoglobulines.....	10
Figure 9. Micrographies au microscope électronique à balayage de la structure du biofilm de <i>S. aureus</i>	11
Figure 10. Cible des principales familles d'antibiotiques	13
Figure 11. Noyau β -lactame.....	13
Figure 12. Classes d'antibiotiques à base d'anneau β -lactame	14
Figure 13. Structure des glycopeptides	16
Figure 14. La structure de la fosfomycine	17
Figure 15. Structure de la daptomycine.....	18
Figure 16. Structure de quelques Aminosides.....	19
Figure 17. Structure de l'Erythromycine.....	20
Figure 18. Structure de la clindamycine	20
Figure 19. Structure de la pristinamycine.....	20
Figure 20. La structure de linézolide.....	21
Figure 21. Structure chimique de l'acide fusidique.....	22
Figure 22. Structure chimique de tétracycline.....	22
Figure 23. Structure de différentes générations de quinolones.....	23
Figure 24. La Structure des sulfamides et des triméthoprimes.....	24
Figure 25. Mécanisme d'hydrolyse d'une β -lactamine par une β -lactamase.....	26
Figure 26. Induction de la synthèse de β -lactamase staphylococcique en présence de l'antibiotique β -lactame pénicilline.....	26
Figure 27. Représentation schématique des types SCCmec chez <i>S. aureus</i>	27
Figure 28. Comparaison de paroi entre SARM et VISA.....	28

Figure 29. Mécanismes de résistance de <i>S. aureus</i> à la vancomycine : souches VRSA	29
Figure 30. Structure de Tn1546.....	29
Figure 31. Coloration de Gram de <i>S. aureus</i> sous microscope optique (Gx100).....	38
Figure 32. Catalase positive de <i>S. aureus</i>	39
Figure 33. A- <i>S.aureus</i> coagulase positive ; B- <i>S.epidermidis</i> coagulase négative.....	40
Figure 34. À gauche <i>S.epidermidis</i> ADNase négative, à droite <i>S. aureus</i> ADNase positive.....	40
Figure 35. Fermentation du mannitol par des souches de <i>S. aureus</i>	41
Figure 36. Résultats d'identification d'une souche <i>S. aureus</i> par galerie API STAPH.....	41
Figure 37. Résultats d'identification d'une souche <i>S.aureus</i> par galerie ID 32 staph.....	42
Figure 38. Mesure de la CMI par la méthode E-Test.....	44
Figure 39. La fréquence des souches de <i>S. aureus</i> en milieu hospitalier en Algérie.....	47
Figure 40. Taux de SARM en milieu hospitalier en Algérie.....	48
Figure 41. Taux de résistance aux Aminosides chez <i>S. aureus</i> en milieu hospitalier en Algérie.....	49
Figure 42. Taux de résistance aux MLS chez <i>S. aureus</i> en milieu hospitalier en Algérie.....	50
Figure 43. Taux de résistance à la tétracycline chez <i>S. aureus</i> en milieu hospitalier en Algérie.....	50
Figure 44. Taux de résistance a l'acide fusidique chez <i>S.aureus</i> en milieu hospitalier en Algérie.....	51

Tableau 1. Les caractères biochimiques des principales espèces de <i>Staphylococcus</i> isolées chez l'homme.....	07
Tableau 2. Antibiotiques produits par divers micro-organismes avec date de découverte.....	12
Tableau 3. La classification des pénicillines.....	15
Tableau 4. Enzymes inactivatrices des aminosides et phénotypes de résistance.....	30
Tableau 5. Les articles reportant des données phénotypiques et /ou moléculaires sur des souches de <i>s.aureus</i> multirésistantes aux antibiotiques	35



Introduction

Vaincre définitivement les épidémies et les maladies, est une ambition qui anime les chercheurs et les médecins depuis des siècles, si seulement il existait un remède capable de venir à bout à des germes pathogènes responsable des infections (**Pasteur, 1878**) telle que la tuberculose, la pneumonie et autant de maladies qui firent tous des ravages au cours de l'histoire de l'humanité.

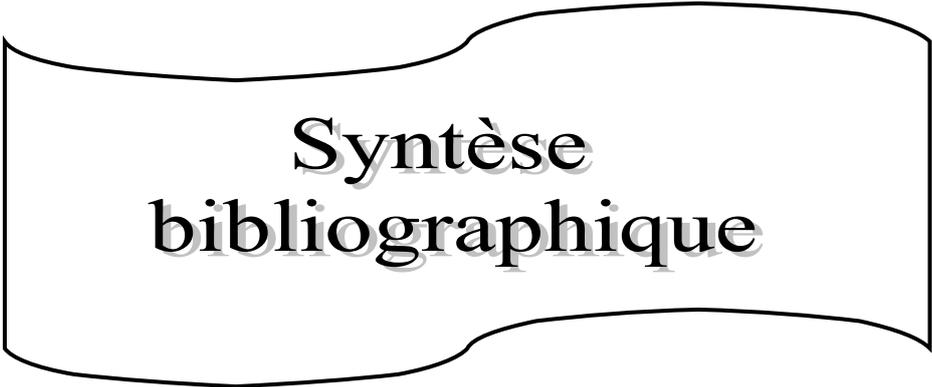
À cette époque la connaissance d'un pouvoir bactéricide était impossible jusqu'à la découverte accidentelle de la pénicilline en 1929 par Alexander Fleming (**Harley et al., 2003**). Plus tard de nombreux autres antibiotiques ont été découverts qui ont permis de sauver des millions de vies et faire reculer le taux de mortalité. En effet les médecins ont croyait que le combat contre les infections bactériennes était gagné et ils contribuent à donner à ce médicament une image d'un remède miracle.

Pour chaque nouvelle classe d'antibiotiques développée et commercialisée, des souches bactériennes résistantes ont émergé. Ce phénomène a été amplifié par l'utilisation abusive des antibiotiques depuis un demi-siècle. En effet, des consommations élevées et un mésusage de ces molécules sont à l'origine de l'émergence et de la diffusion de résistances qui entraine une baisse générale de l'efficacité thérapeutique. Ces bactéries résistent soit naturellement ou peuvent subir des mutations génétiques et acquérir des nouveaux gènes de résistance.

La résistance de *Staphylococcus aureus* à la méticilline (SARM), est apparue pour la première fois en 1961 (**Ji, 2016**). Cette bactériea émergé comme l'un des agents pathogènes humains les plus importants. En 2019 le journal scientifique "*The Lancet* " annonce 100 000 décès dans 204 pays suite à desinfections nosocomiales par SARM (**Christopher et al., 2022**).Ceci et d'autant plusinquiétant que la consommation mondiale d'antibiotiques ne cesse de croitre alors que l'offre de molécules nouvelles et innovantes est très limitée.

L'émergence et la diffusion de *S.aureus* résistante aux antibiotiques est un sujet très préoccupant. Pour cela plusieurs études à l'échelle nationale et internationale se sont intéressées à l'étude des mécanismes de résistance aux antibiotiques de cette bactérie. Notre étude qui rentre dans ce cadre, a pour but de mettre le point sur l'état actuel de la résistance aux antibiotiques chez *S. aureus* en milieu hospitalier en Algérie, en analysant onze articles traitant cette problématique.

Ce mémoire est divisé en trois parties : la première c'est une synthèse bibliographique donnant des notions générales sur les *Staphylococcus aureus*, les antibiotiques et les mécanismes de résistance aux antibiotiques chez cette espèce. Ensuite, la deuxième partie présentant les principales méthodes utilisées dans les articles analysés. Enfin, une synthèse et discussion des résultats trouvés dans les articles étudiés.



**Synthèse
bibliographique**

1.1. Historique

Les Staphylocoques sont isolés pour la première fois à partir de pus de furoncle et de l'ostéomyélite par Louis Pasteur en 1878 qui les nomma *vibrion pyogénique* (**Kolle et Hetsch, 1911**). Plus tard, en 1883, Alexandre Ogoston isola la bactérie à partir d'abcès et proposa le nom staphylocoques pour décrire ces grains (kokkos) groupés en amas irréguliers sous forme d'une grappe de raisin (staphylos) (**Avril et al., 1992**). Ensuite la première description taxonomique est faite par Anton Rosenbach en 1884, après une division du genre *Staphylococcus* en deux groupes *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus albus* maintenant appelées *Staphylococcus epidermidis*, selon la pigmentation blanche ou dorée (**Peacock, 2006 ; Bose, 2016**)

1.2. Taxonomie

Plusieurs études ont entraîné une reclassification de la bactérie. L'analyse des ARNr 16S et d'autres analyses génétiques (l'hybridation ADN-ADN) ont permis la suppression de la bactérie de la famille des *Micrococcaceae* pour la classer dans une famille à son nom, celle des *Staphylococcaceae*, qui regroupe 4 autres genres *Gemella*, *Jeotgalicoccus*, *Salinicoccus* et *Macrococcus* (**le loir et Gautier, 2010**). Le genre *Staphylococcus* appartient aux bactéries à Gram positives dont le GC% est entre 30 et 39% (**Bes et Brun, 2002**). Actuellement le genre comprend plus de 50 espèces parmi lesquels les plus virulentes *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* et *Staphylococcus saprophyticus* (**Avril et al., 1992; Fetsch, 2018**).

Règne : Bacteria

Phylum : Firmicute

Classe : Bacilli

Ordre : Bacillales

Famille : *Staphylococcaceae*

Genre : *Staphylococcus*

Espèce : *Staphylococcus aureus* (**Crossley et al., 2009 ; Harley et al., 2010**)

1.3. Habitat

S.aureus est une bactérie ubiquiste très répandue dans la nature (air, eau, sol), commensale de l'hôte humain et de différentes espèces animales à sang chaud (oiseaux, mammifères) (**Fetsch, 2018**). Chez l'homme les principaux sites de colonisation des staphylocoques sont classés par ordre décroissant de fréquence (figure 1): les fosses nasales, les mains, la peau, le périnée, le pharynx, le tractus gastro-intestinal, la bouche, les aisselles et les muqueuses vaginales (**Avril et al., 1992 ; Daurel et Leclercq, 2008**). *S.aureus* résiste relativement bien à la chaleur et aux effets de nombreux désinfectants, elle peut survivre longtemps sur les objets secs et inanimés et reste également viable après des mois de séchage à l'air (**Bourhy et al., 1999 ; Talaro et Chess, 2018**).

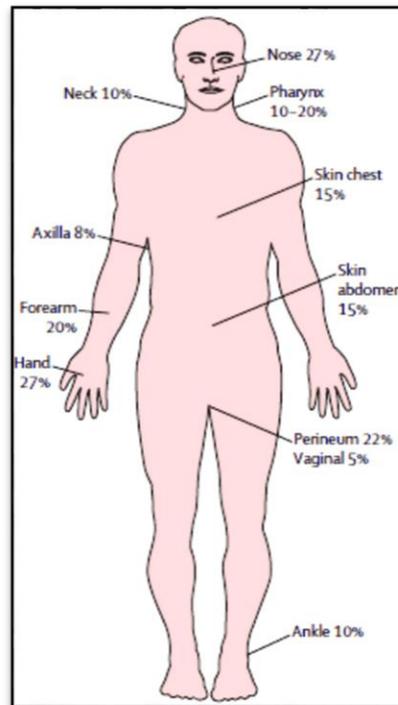


Figure 1 : les principaux sites du portage de *S. aureus* chez l'homme (Wertheim et al., 2005)

1.4. Caractères morphologiques

S. aureus sont des cocci à Gram positif de 0,5 à 1 µm de diamètre, sous microscope optique elles apparaissent le plus souvent en amas dit « grappes de raisin », elles peuvent être isolées par paires ou en très courte chaîne (3 à 5 coques). Elles sont immobiles et dépourvues des spores (Milotis et Bier, 2003 ; Freeman-cook et al., 2006).

La plupart des souches de *S. aureus* expriment une microcapsule polysaccharidique de sérotype 5 et 8, la couche de la capsule est très fine qui peut être perdue à la phase stationnaire (Foster, 2009).

1.5. Caractères cultureux

S. aureus est une bactérie non exigeante, capable de croître dans une large gamme de températures de 7 à 48,5 °C avec un optimum de 37 °C (Schmitt et al., 1990). Elle pousse à un pH de 4,2 à 9,3 avec un optimum de 7,5 (Bergdoll, 1989). *S. aureus* se cultive en milieu Chapman à 7,5 % de NaCl contenant du mannitol qui est un milieu sélectif et différentiel et qui permet une culture abondante après une incubation de 24 à 48 h. Ce milieu a un intérêt limité par manque de spécificité et un retard de croissance, Sur ce milieu les colonies sont entourées d'un halo jaune (figure 2) (Denis et al., 2007).

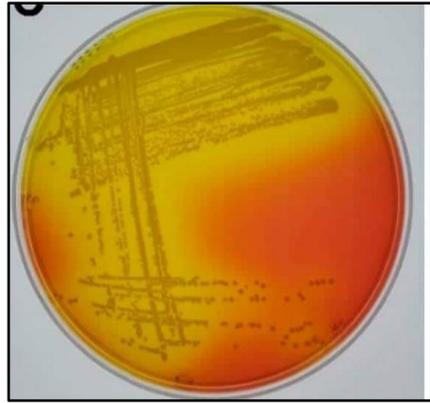


Figure 2 : *S. aureus* sur gélose au mannitol-sel (Astley et al., 2019)

En bouillon, la culture est rapide, en quelques heures on obtient un trouble homogène parfois un dépôt et un voile en surface et aucune pigmentation (Kloos et Shleifer, 1975). Elles se développent aussi sur gélose au sang pendant 18 à 24h dont les colonies apparaissent brillantes lisses et translucides, souvent avec une pigmentation dorée (figure 3) (Pagnoli et al., 2017).

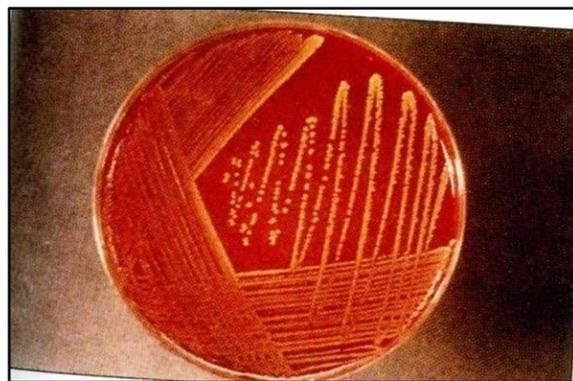


Figure 3: *S. aureus* sur gélose au sang (Hart et Shears, 1997)

En Gélose nutritive : Après une incubation aérobie de 24h à 37°C les colonies sont circulaires, de 1 à 3 mm avec un bord entier convexe, rondes, bombées, lisses et opaques qui s'émulsifient facilement, de couleur jaune doré. Leur croissance confluite ressemble à une peinture à l'huile (kumar, 2012).

S.aureus se développe aussi bien dans une variété de bouillons commerciaux, y compris le bouillon trypticase soja, le bouillon d'infusion cerveau-cœur, le bouillon tryptose phosphate avec ou sans addition de sang, et sur gélose Baird-Parker complétée par un enrichissement en tellurite de jaune d'œuf (Gillespie et Hawkey, 2006).

La Gélose Baird-Parker est un milieu sélectif pour le dénombrement de *S.aureus* dans les aliments. Sur ce milieu, *S. aureus* se présente sous forme de colonies noires (réduction du tellurite) avec un halo clair autour (protéolyse) suivi d'une opacification tardive du halo (lipase) (figure 4) (Denis et al., 2007).

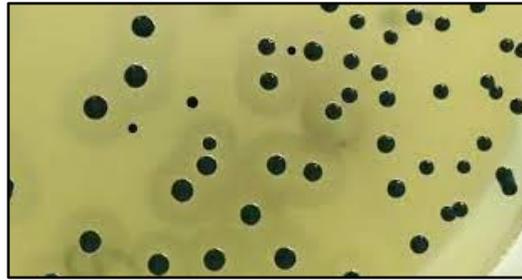


Figure 4 : *Staphylococcus aureus* sur Baird Parker

(<https://microbiologie-clinique.com/Baird-Parker-Agar.html>)

1.6. Caractères biochimiques

Les staphylocoques sont chimioorganotrophe, aérobie-anaérobie facultatif, avec quelques souches exigeantes du CO₂ pour leur croissance (Le loir et Gautier, 2010). Ils sont caractérisés par un test positif du catalase. L'espèce *S. aureus* produit également une coagulase ce qui la distingue de la plupart des autres espèces de staphylocoques comme *S. epidermidis* et *S. saprophyticus*. Mais elle ne produit pas d'oxydase (Mainous III et Pomeroy, 2001).

La plupart des staphylocoques sont métaboliquement polyvalentes, elles peuvent fermenter une variété de sucres. La capacité de *S. aureus* à fermenter le mannitol est utilisée pour la différencier de *S. epidermidis* et *S. saprophyticus*. En plus du mannitol, *S. aureus* métabolise d'autres sucres (tableau 1) (Crossley et al., 2009).

Tableau 1 : Les caractères biochimiques des principales espèces de *Staphylococcus* isolées chez l'homme (Denis et al, 2007)

Espèces / Test biochimiques	<i>S.aureus</i>	<i>S.epidermidis</i>	<i>S.haemolyticus</i>	<i>S.saprophyticus</i>	Autres Staphylocoques
Coagulase	+	-	-	-	-
Clumping factor	+	-	-	-	-
Glucose	+	+	+	+	+
Mannitol	+	-	V	+	V
Xylitol	-	-	-	+	-
Phosphatase	+	+	-	-	V
ADNase	+	-	-	-	V

(+) : souches positives ; (-) : souches négatives ; V : variable

1.7. Pouvoir pathogène

Les infections à *S. aureus* sont très fréquentes et répandues dans le monde entier aussi bien chez les humains que chez les animaux. Elles sont souvent d'origine endogène, mais peut aussi être exogène dans le cas des toxi-infections alimentaires. La transmission de ces infections est soit directe (contact interhumain) ou indirecte (par les vêtements, la literie etc.) (Nauciel et Vildé, 2007).

S. aureus provoque un très large éventail d'infections (figure 5), notamment l'impétigo, la folliculite, les abcès cutanés superficiels et profonds (figure 6), les infections de plaies, l'ostéomyélite, sinusites ou des otites, conjonctivite, la pleurésie, la péritonite, l'arthrite suppurée, la pneumonie, l'emphysème pleural, la méningite et l'endocardite et les infections urogénitales (Crossley et al., 2009). Elle est également responsable de plusieurs infections nosocomiales : infections du site opératoire, ostéoarticulaires, neurochirurgicales ou endophtalmiques, infections cutanées associées à la présence de cathéters ou en cas d'hygiène hospitalière défectueuse et septicémies (Denis et al., 2007). Cependant, le syndrome de choc toxique staphylococcique (SCT) est provoqué par la diffusion dans l'organisme de la toxine (TSST-1) ou de certaines entérotoxines (B, C, etc.) (Vincenot et al., 2008), qui aboutit dans les cas les plus avancés à une défaillance multi-viscérale par anoxie tissulaire suivie d'une mort quasi-certaine (Roumani, 2007).

S. aureus est impliquée aussi dans les intoxications alimentaires qui surviennent après l'ingestion d'entérotoxines thermostables dans les aliments contaminés par cette bactérie productrice d'entérotoxines. Elle peut causer des nausées, des vomissements, des crampes abdominales, des diarrhées en absence de fièvre. L'évolution est la plus souvent spontanément favorable sans traitement.

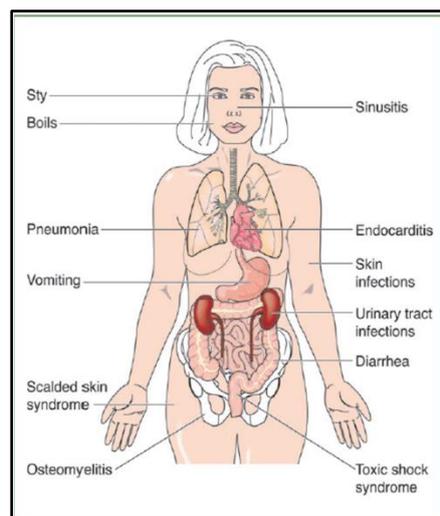


Figure 5 : Les sites communs d'infection et les maladies causées par *S. aureus* (Freeman-Cook et al., 2006)



Figure 6 : les infections staphylococciques de la peau. (a) folliculite superficielle, (b) Folliculite profond, (c) furoncle, (d) L’anthrax, (e) impétigo, (f) syndrome de la peau (Prescott et al., 2003)

1.8. Les Facteurs de virulences

La pathogénicité et la virulence de *S. aureus* sont associées à la capacité de ce microorganisme à produire plusieurs facteurs de virulence notamment des protéines de surface qui sont synthétisées pendant la phase exponentielle de croissance et les protéine sécrétées pendant la phase stationnaire (figure 7) .

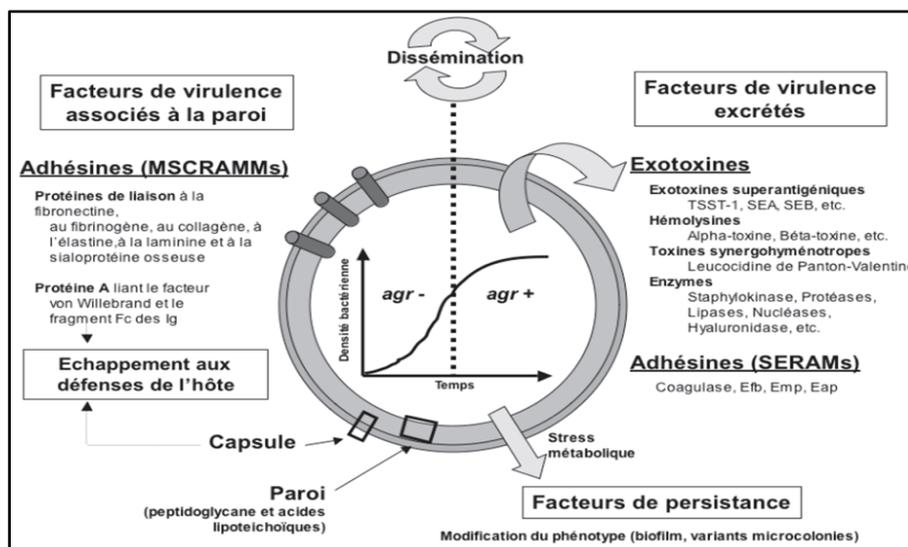


Figure 7:Facteurs de virulence exprimés à la surface ou excrétés par *S. aureus* (Ferry et al., 2005)

1.8.1. Les protéines de surface

S. aureus possède de nombreuses protéines de surface, appelées adhésines ou MSCRAMM (microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules) qui se lient à des molécules telles que le collagène, la fibronectine et le fibrinogène qui assurent l'adhérence aux tissus hôtes (Lowy et Gordon, 2008).

* Protéine A

Il s'agit d'une protéine antigénique, insoluble à l'état natif, elle se fixe aux immunoglobulines G par leur extrémité Fc (figure 8) empêchant ainsi l'interaction du complément avec les IgG fixées, un peu comme ferait un macrophage. Exerçant un effet anti-opsonine (et donc fortement antiphagocytaire) (Avril et al., 1992).

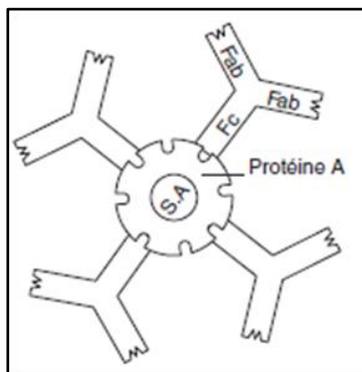


Figure 8 : Représentation schématique de la fixation de la protéine A à la fraction Fc des immunoglobulines (Denis et al., 2007)

* La coagulase

S. aureus possède des enzymes appelées coagulases. Celles-ci ont la capacité de faire coaguler le fibrinogène dans le plasma. Le caillot formé protège la bactérie contre la phagocytose et l'isole des autres défenses du corps. Deux types de coagulase peuvent être présentes chez *S. aureus*, soit la coagulase libre (staphylocoagulase) et la coagulase liée (Clumping factor) (Mainous III et Pomeroy, 2001).

1.8.2. Protéines sécrétées

1.8.2.1. Les Toxines

- * Les Hémolysines : Plusieurs ont été décrites (alpha, bêta, gamma, delta), elles ont une action cytolytique attaquant les membranes des cellules de mammifères (y compris les globules rouges).
- * La leucocidine : appelée aussi toxine Pantan-Valentine (PVL), un membre de la famille récemment décrite des toxines synergohyménotropes. Le PVL endommage les membranes des cellules de défense de l'hôte par l'activité synergique de deux protéines

sécrétées séparément mais non associées, LukS et LukF, provoquant une nécrose tissulaire.

- * Les superantigènes : Ce sont des toxines pyrogènes qui se lient au CMH II et causent une prolifération majeure des LT, parmi lesquelles les entérotoxines (A, B, C, D, E et G), Toxine du syndrome de choc toxique (TSST –1) et l'exfoliatine (**Harvey et al., 2007**) .

1.8.2.2. Les enzymes

- * Staphylokinase : Cette enzyme est un activateur du plasminogène antigénique, thermolabile, agissant sur le plasma humain et de lapin, elle joue un rôle dans la formation d'embolie septiques et dissout les caillots (**avril et al., 1992**).
- * Les sérines protéases: elles clivent spécifiquement les liaisons peptidiques au niveau des résidus aspartate et glutamate, et elles peuvent cliver les chaînes lourdes des Ig.
- * la métalloprotéase : elle joue plusieurs rôles en complément de la coagulase, elle détruit les inhibiteurs de protéases et modifie les protéines bactériennes de surface (**Vincenot et al., 2008**).

1.8.3. Facteur de persistance (Biofilm)

Une fois que *S. aureus* s'adhère aux tissus hôtes ou aux matériaux, elle est capable de se développer en biofilm (figure 9) et de persister en s'échappant aux défenses de l'hôte et aux antimicrobiens (**Lowy et Gordon, 2008**).

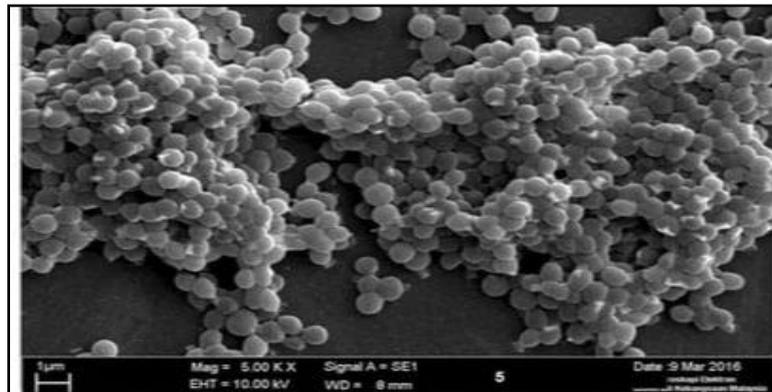


Figure 9 : Micrographies au microscope électronique à balayage de la structure du biofilm de *S. aureus* (**Kong et al., 2017**).

2.1. Définition

Les antibiotiques sont des substances élaborées par un organisme vivant (champignon ou bactérie) (tableau 2) ou produites par synthèse chimique, qui tuent d'autres bactéries (effet bactéricide) ou qui inhibent leur prolifération (effet bactériostatique) sans avoir un effet toxique pour l'hôte (**Guardabassi et Courvalin, 2006**). Qui ont les propriétés suivantes : Activité en milieu organique, Bonne absorption, diffusion dans l'organisme, ils agissent à faible dose et interagissent efficacement avec la cible en l'inactivant (**Rahal, 2013**).

Tableau 2 : Antibiotiques produits par divers micro-organismes avec date de découverte (**Hashmi et al., 2017**).

Antibiotiques	Micro-organismes/sources	Année découverte
Pénicilline	<i>Penicillium notatum</i>	1929
Griséofulvine	<i>Penicillium griseojitlvum</i>	1939
Tyrosine	<i>Bacillus brevis</i>	1939
Streptomycine	<i>Streptomyces griseus</i>	1944
Bacitracine	<i>Bacillus subtilis</i>	1945
Céphalosporines	<i>Streptomyces clavuligerus</i>	1945
Chloramphénicol	<i>Streptomyces venezualae</i>	1947
Néomycine	<i>Streptomyces fradiae</i>	1949
Tétracyclines	<i>Streptomyces aureofaciens</i>	1952
Viomycine	<i>Streptomyces vinaceus</i>	1951
Vancomycine	<i>Streptomyces orientalis</i>	1956
Kanamycine	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>	1957
Rifamycine	<i>Amycolatopsis mediterranea</i>	1957
Acide fusidique	<i>Fusidium coccineum</i>	1963
Gentamicine	<i>Micromonospora purpurea</i>	1963
Fosfomycine	<i>Streptomyces fradiae</i>	1969
Ribostamycine	<i>Streptomyces ribosidificus</i>	1970
Mupirocine	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1985
Biapénem	Actinomycète	2002
Doripénème	Actinomycète	2005
rétafamuline	Champignon	2007
Ceftobiprole Médocaril	Champignon	2008
Ceftaroline fosamil	Champignon	2010

2.3. Classification

La classification des antibiotiques la plus courante est la classification par familles, possédant un certain nombre de caractères communs : Composition chimique ou origine, spectre d'action similaire ou très rapproché, cibles bactériennes identiques. Les cibles décrites jusqu'à présent sont la paroi, la membrane, l'acide nucléique et les ribosomes des micro-organismes (figure 10) (**Neuman, 1990**).

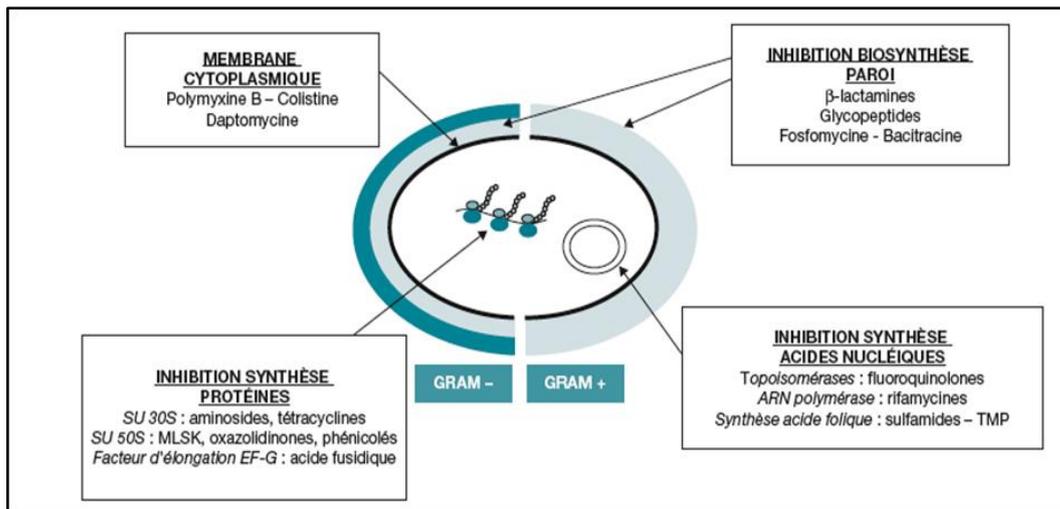


Figure 10: Cibles des principales familles d'antibiotiques (Demoré et al., 2018)

2.4.1. Les antibiotiques inhibiteurs de la paroi

2.4.1.1 β-lactamines

Les β-lactamines constituent l'une des classes d'agents antibactériens les plus anciennes et les plus populaires avec une faible toxicité, présentant en commun le cycle tétragonal de l'azétidin-2-one appelé également bêta lactame (amide cyclique à quatre chaînons) (figure 11) indispensable à l'activité antibiotique. Ils sont indiqués pour la prophylaxie et le traitement des infections bactériennes en thérapeutique humaine (Dougherty et Pucci, 2012). Ils sont inactifs sur les germes sans paroi, et à localisation intracellulaire : *Chlamydia*, *Mycoplasma* et *Rickettsia* (Neuman, 1990).

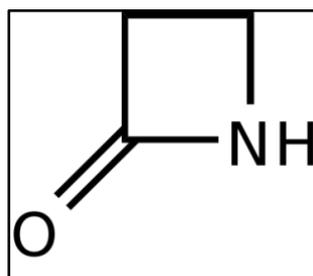


Figure 11 : Noyau β-lactame (Neuman, 1990).

* Mode d'action

Toutes les β -lactamines bloquent la synthèse du peptidoglycane, qui est le polymère majeur spécifique de la paroi des bactéries à Gram négatif et à Gram positif. Les β -lactamines se fixent de manière covalente sur des protéines membranaires, appelées protéines de liaison à la pénicilline (PLP), qui sont des enzymes impliquées dans la phase finale de la synthèse du peptidoglycane. Les β -lactamines inhibent cette réaction de transpeptidation par une analogie structurale entre le cycle β -lactame et le dipeptide D-Alanyl-D-alanine à l'extrémité du peptide réticulant (Skold, 2011), ce qui empêche ainsi le développement de la structure peptidoglycane et un arrêt de la croissance bactérienne (Demoré *et al.*, 2018).

* Classification

Il existe 5 classes majeures de β -lactamines qui ont un mode d'action similaire mais ils se distinguent par leur structure, leur spectre d'activité et leurs propriétés pharmacologiques (figure 12) : les pénèmes, les pénèmes, les céphèmes, les monobactames et les inhibiteurs de β -lactamases (Nauciel et Vildé, 2007).

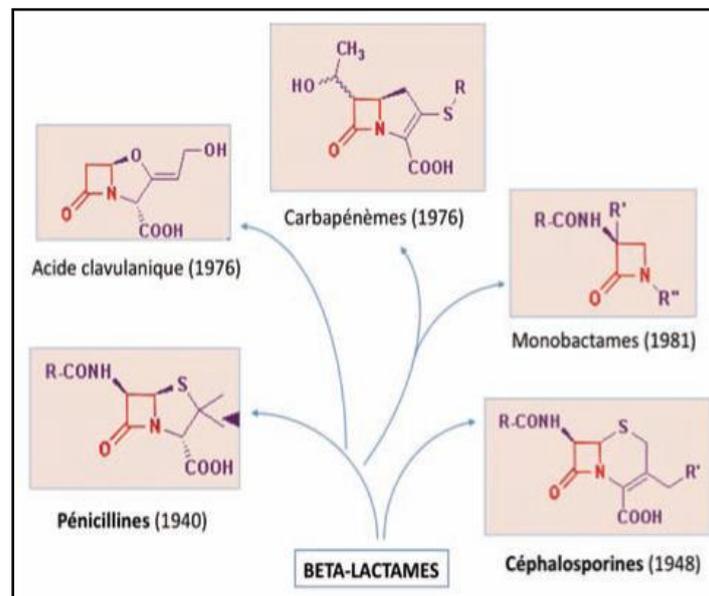


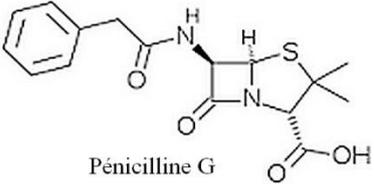
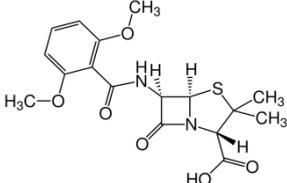
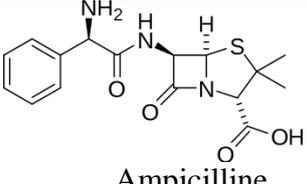
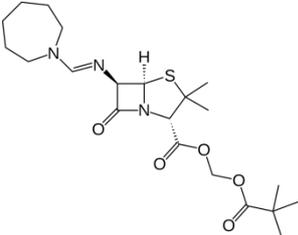
Figure 12: Classes d'antibiotiques à base d'anneau β -lactame (Comte *et al.*, 2012)

Les β -lactamines les plus testés pour étudier la résistance chez *S.aureus* sont : La pénicilline G, la pénicilline M, l'ampicilline, l'oxacilline, la céfoxitine et les céphalosporines de 5^{ème} génération.

Les pénames

Il s'agit d'une classe de produits ayant en commun le noyau péname qui est caractérisé par un pentacycle saturé thiazolidine associé au noyau β -lactame. Les produits de cette classe se distinguent par la nature du radical fixé sur le carbone en position 6 (Gallagher et MacDougall, 2012), Ils se répartissent en cinq principaux sous-classes (tableau 3) (cavallo et al., 2004)

Tableau 3 : la classification des pénicillines (Neuman, 1990 ; Demoré et al., 2018)

Les sous-classes	Spectre d'action	Exemple
Pénicilline naturel (G et V)	cocci à Gram positif et négatif bacilles à Gram positif les anaérobies	 Pénicilline G
Pénicilline M (Les antistaphylococciques)	Cocci à Gram positif (<i>streptococcus</i> Spp et <i>staphylococcus</i> Spp)	 Méticilline
Aminopénicillines	Bacilles à Gram négatifs et positifs Cocci à Gram négatifs Les anaérobies	 Ampicilline
Amidinopénicillines	certaines entérobactéries des bactéries à Gram positifs	 Le Pivmécillinam

Les céphèmes

Leur noyau de base associe un cycle bêta lactame à un cycle dihydrothiazine pour former l'acide 7-aminocéphalosporanique (noyau céphèmes), Les nombreux radicaux de substitution proposés expliquent les propriétés antibactériennes différentes des céphalosporines, justifiant leur distinction fonctionnelle en plusieurs générations de spectre et d'intérêt clinique variable

(Cavallo *et al.*, 2007; Nauciel et Vildé, 2007):

- ✓ Les céphalosporines de 1^{ère} génération : céfazoline, céphalexine, céfadroxil, céphalothine.
- ✓ Les céphalosporines de 2^{ème} génération : céfamandole et céfuroxime et céfoxitine.
- ✓ Les céphalosporines de 3^{ème} génération : céfotaxime, ceftazidime et ceftriaxone.
- ✓ Les céphalosporines de 4^{ème} génération : céfépime et cefpirome.
- ✓ Les céphalosporines de 5^{ème} génération (antistaphylococciques) : (ceftaroline, ceftobiprole): ces deux nouvelles céphalosporines ont récemment été développées avec des caractéristiques uniques à cause de leur activité contre les SARM. Contrairement aux autres céphalosporines, ces molécules ont une activité modeste contre *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* et *Pseudomonas aeruginosa* (Hauser, 2013 ; Boisson et Mimoz, 2018).

2.4.1.2. Glycopeptides

Deux glycopeptides semi-synthétiques sont commercialisés, la vancomycine avec un tripeptide N-terminal Leu-β-hydroxy-3-chloroTyr-Asn et la teicoplanine avec un N-terminal hydroxyphénylglycine [HPG]-3-chloroTyr-3,5-dihydroxyphénylglycine [DHPG] tripeptide, (figure 13). Ils sont utilisés dans le traitement des infections sévères à SARM, et à d'autres cocci à Gram positif (entérocoques, streptocoques, pneumocoques) ou chez des patients allergiques aux β-lactamines (kalan *et al.*, 2012).

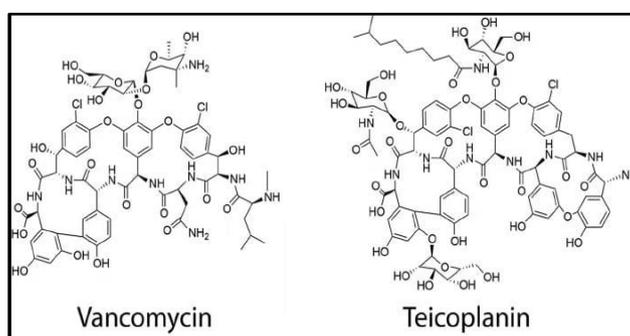


Figure 13 : Structures des glycopeptides (kalan *et al.*, 2012)

* Mode d'action

Les glycopeptides sont des Inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane, ils se lient de façon non covalente aux D-Alanyl-D-Alanine qui est le substrat de la réaction transpeptidase réticulant les chaînes polysaccharidiques de la paroi cellulaire. Les glycopeptides ne pénètrent pas dans le cytoplasme et l'interaction avec la cible ne peut avoir lieu que lorsque le peptide précurseur a été transloqué vers la surface externe de la membrane cytoplasmique (Skold , 2011), ils bloquent l'élongation de peptidoglycane naissant et prévenant les étapes ultérieures de polymérisation, la paroi cellulaire devient instable et les cellules bactériennes affectées deviennent sujette a la lyse (effet bactéricide) (Schwalbe et al., 2007 ; Daurel et Leclercq, 2008).

2.4.1.3. Fosfomycine

La fosfomycine est un antibiotique unique chimiquement, qui contient un groupement époxyde (figure 14), Son effet est bactéricide avec un large spectre d'activité contre un large éventail de bactéries Gram positives (*Staphylococcus* spp, *Streptococcus pneumoniae*) et Gram négatives (les entérobactéries, *Pasteurella* spp) (Michalopoulos et al., 2011) .

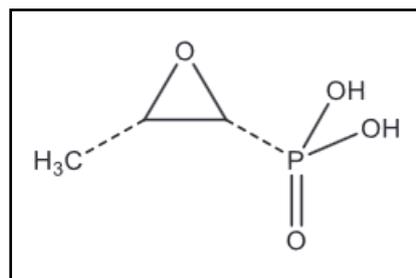


Figure 14 : structure de la fosfomycine (Buxeraud et Faure, 2016)

* Mode d'action

La fosfomycine est un antibiotique qui inhibe la synthèse de la paroi cellulaire en bloquant l'étape initiale de la synthèse du peptidoglycane, Elle agit par inhibition de l'enzyme MurA (UDP-N-acétylglucosamine énoypyruvyl transférase), par analogie structurelle avec son substrat le Phospho-énoypyruvate (PEP), avec une fixation covalente au niveau du résidu cystéine en position 115 du site actif de MurA, qui conduit à la mort bactérienne. Son mécanisme d'action unique peut fournir un effet synergique à d'autres antibiotiques, notamment les bêta-lactamines, les aminoglycosides et la fluoroquinolone (Pourbaix et Guérin, 2016). La fosfomycine pénètre dans les cellules des bactéries sensibles à la fosfomycine au moyen de deux systèmes de transport différents : un système de transport L-a-glycérophosphate (GlpT) constitutivement fonctionnel et le système d'absorption d'hexose-phosphate (UhpT) (Falagas et al., 2016) .

2.4.2. Les inhibiteurs de la membrane bactérienne

* Les lipopeptides

La daptomycine est le seul lipopeptide actuellement commercialisé, une grande molécule peptidique cyclique (hydrophile), à laquelle est attachée une chaîne latérale d'acide gras (partie lipophile) (figure 15). Son spectre antimicrobien est limité aux bactéries Gram positives (SARM, streptocoques, entérocoques) (Gallagher et MacDougall, 2012).

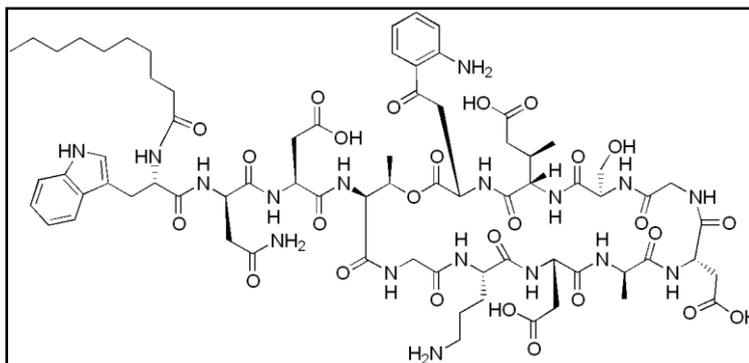


Figure 15 : Structure de la daptomycine

(<https://fr.wikipedia.org/wiki/Daptomycine#/media/Fichier:Daptomycin2.png>)

* Mode d'action

Le mécanisme d'action de la daptomycine est distinct de tous antibiotiques disponibles. Il insère sa queue lipidique dans la membrane cytoplasmique des bactéries à l'aide de calcium, la daptomycine provoque la formation de canaux dans la paroi cellulaire, permettant l'efflux de potassium avec dépolarisation rapide de la membrane, qui mène à la mort cellulaire (effet bactéricide) (Wu et al., 2011).

2.4.3. Les inhibiteurs de la synthèse protéique

2.4.3.1. Les Aminosides

Les aminosides ou aminoglycosides, sont des hétérosides naturels ou semi synthétiques de petite taille, très hydrophiles. Ils sont caractérisés par une structure centrale de sucres aminés reliés par des liaisons glycosidiques à un aminocyclitol dibasique (figure 16), qui est le plus souvent la 2-désoxystreptamine (Krause et al., 2016). Leur spectre d'action est large concernant les bactéries Gram négatives aérobies, les entérobactéries et les bacilles Gram positives (Willey et al., 2008). Les aminoglycosides sont classés en quatre sous classes en fonction de l'identité de la fraction aminocyclitol :

- (1). pas de désoxystreptamine (la streptomycine, qui a un cycle streptidine)
- (2). un cycle désoxystreptamine monosubstitué (apramycine)
- (3). un cycle désoxystreptamine 4,5-disubstitué (néomycine, Ribostamycine)
- (4). un Cycle désoxystreptamine 4,6-disubstitué (gentamicine, amikacine, tobramycine et plazomicine) (**Krause et al., 2016**)

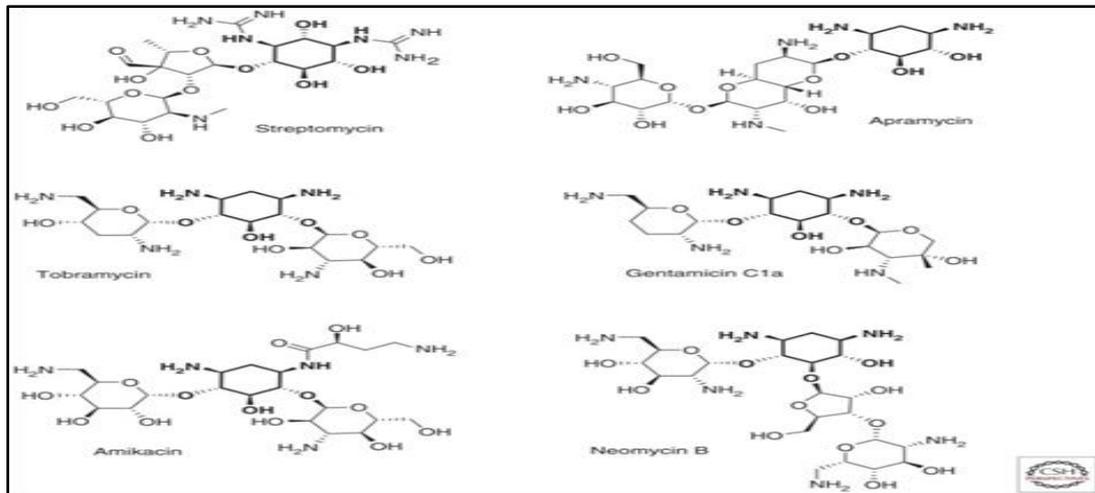


Figure 16 : Structure de quelques Aminosides (**Krause et al., 2016**)

* Mode d'action

Les aminosides agissent en inhibant la synthèse des protéines, Pour ce faire, ils doivent d'abord pénétrer la paroi cellulaire de la bactérie. Ce processus nécessite un transport actif et une diffusion passive. Les aminosides se fixent de manière irréversible sur la sous unité 30S du ribosome (site A) et provoquent la fixation d'un ARNt incorrect sur l'ARNm, ce qui perturbe la reconnaissance codon-anticodon et induit la synthèse de protéines erronées non fonctionnelle. Certains aminoglycosides peuvent bloquer l'élongation ou inhiber l'initiation (**Krause et al., 2016**). Un effet supplémentaire induit par l'incorporation de protéines anormales est l'altération de la membrane cytoplasmique aboutit à laisser s'échapper le potassium et les acides aminés intracellulaires. Cela se traduit par une action bactéricide rapide et puissante (**Neuman, 1990 ; Marty, 2000**).

2.4.3.2. Les macrolides, les lincosamides et les streptogramines (MLS)

Les macrolides

La structure chimique des macrolides est caractérisée par un gros cycle lactone contenant de 12 à 16 atomes auquel sont attachés, via des liaisons glycosidiques, un ou plusieurs sucres (figure 17) (**Petinaki et Papagiannitsis, 2018**). Parmi les macrolides : l'oléandomycine, la spiramycine et en particulier l'érythromycine qui est actif contre *S.aureus* (**Leclercq et Courvalin, 1991**).

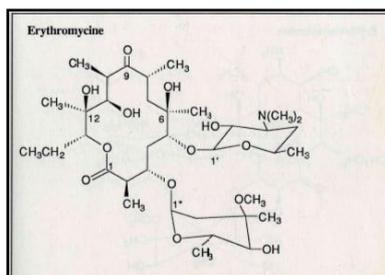


Figure 17: Structure de l'Erythromycine (Neuman, 1990)

Les Lincosamides

Leur structure est très différente de celle des macrolides. Ils ont une structure chimique assez simple avec un sucre aminé dans une liaison amide à un cycle hétérocyclique à cinq chaînons contenant de l'azote, ils sont des dérivés alkylés de la proline et sont dépourvus de cycle lactone (Leclercq et Courvalin, 1991). Le principal lincosamide est la clindamycine, un dérivé semi-synthétique de la lincomycine, qui a une activité contre les Gram positif tels que le SARM et *Streptococcus pyogenes*. La clindamycine couvre également de nombreux organismes anaérobies (figure 18) (Gallagher et MacDougall, 2012).

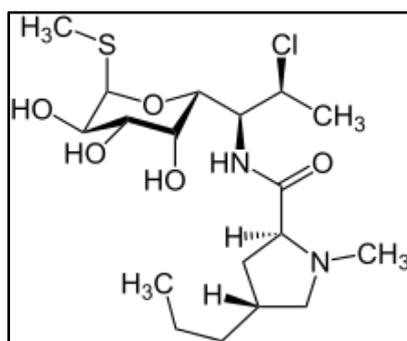


Figure 18: Structure de la clindamycine (Neuman, 1990)

Les streptogramines

Aussi appelées synergines, elles forment un groupe d'antibiotiques avec une structure complexe constituée d'une macrolactone (streptogramines du groupe A) et d'un polypeptide cyclique (streptogramine du groupe B) qui comprend la pristinamycine (figure 19) et la virginiamycine. Elles sont utilisées contre les bactéries Gram-positives (sauf *Entérocooccus faecalis*) (Calvo et Martínez-Martínez, 2009).

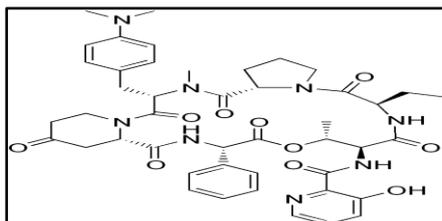


Figure 19 : Structure de la pristinamycine (Neuman, 1990)

* Mode d'action

Les MLS ont un mécanisme d'action similaire, ils agissent en inhibant la synthèse des protéines bactériennes, ils se fixent sur la sous-unité 50S des ribosomes et inhibent l'action de la peptidyl-transférase. Les acides aminés apportés par l'ARNt ne peuvent plus s'incorporer aux chaînes polypeptidiques, et la synthèse protéique essentielle à la survie de la bactérie s'arrête. Ils sont généralement bactériostatiques (Vaubourdolle, 2007).

2.4.3.3. Les Oxazolidinones

Les oxazolidinones sont une nouvelle classe chimique d'antibiotiques synthétiques, La première description d'oxazolidinone portant une chaîne latérale acétamidométhyle en C-5. Le linézolide est le seul commercialisé (figure 20) (Dougherty et Pucci, 2012 ; Foti, 2021), Ils agissent sur les bactéries à Gram positif, principalement les SARM, les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV), *S.aureus* intermédiaires à la vancomycine (VISA) et les pneumocoques résistants à la pénicilline (Marchese et schito, 2001).

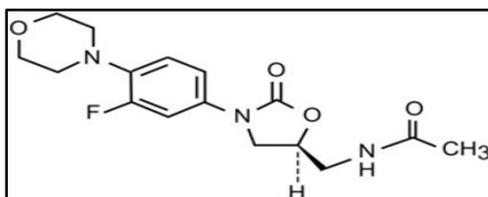


Figure 20: La structure de linézolide (Marchese et schito, 2001)

* Mode d'action

Les oxazolidinones sont des inhibiteurs de la synthèse des protéines, ces agents interagissent avec la sous-unité 50S. Ils se fixent directement sur l'ARN 23S, provoquant une distorsion du site de fixation de la N-formyl-méthionine-ARNt-synthétase et empêchant la formation du complexe d'initiation fonctionnel 70S qui est essentiel à la synthèse des protéines. Leur action est bactériostatique (Shinabarger, 1999 ; Diekema et Jones, 2001).

2.4.3.4. Acide fusidique

L'acide fusidique est un antibiotique de la famille des fusidanines, liposoluble. La structure générale de l'acide fusidique est particulière, possédant une structure stéroïdique voisine de celle des hormones stéroïdes (figure 21) sans que celui-ci de telles propriétés (Buxerauda et Faure, 2016). La fusidine est utilisée surtout comme antibiotique antistaphylococciques, son spectre d'action inclue également les bactéries Gram négatives et certain souche anaérobies (Neuman, 1990).

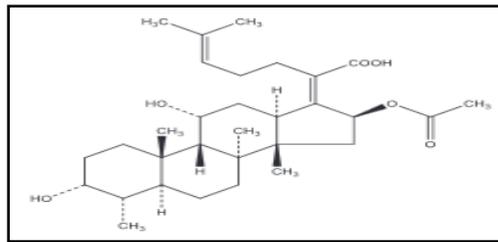


Figure 21 : Structure de l'acide fusidique (Buxeraud et Faure, 2016)

* **Mode d'action**

Il agit en inhibant la synthèse protéique, en interférant avec une GTPase (facteur d'élongation G (EF-G)), empêchant la progression de la chaîne polypeptidique au niveau du ribosome. Ce qui bloque la traduction de l'ARNm au niveau de la sous-unité 50S du ribosome (Daurel et Leclercq, 2008). L'acide fusidique est bactériostatique mais peut être bactéricide à forte concentration (Meyohas, 1998).

2.4.3.5. Tétracycline

Le nom fait allusion à leur structure chimique, avec une structure cyclique à quatre chaînons portant plusieurs groupes fonctionnels (figure 22), Quatre dérivés de la tétracycline sont les plus couramment utilisés dans la pratique clinique : tétracycline, oxytétracycline, doxycycline et Lymécycline. Ils sont identiques en action antibactérienne, mais diffèrent par leur comportement pharmacocinétique. Les tétracyclines sont des agents bactériostatiques à large spectre, présentant une activité contre un large éventail de bactéries Gram positives (SARM) et Gram négatives, des microorganismes atypiques tels que les chlamydiae, les mycoplasmes, les rickettsies, et les parasites protozoaires (Skold, 2011).

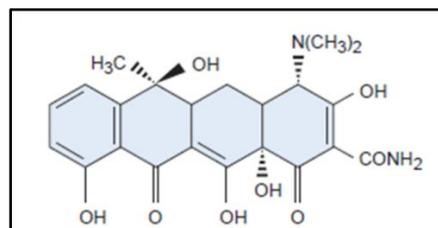


Figure 22: structure chimique de tétracycline (Hauser, 2013)

* **Mode d'action**

Les tétracyclines agissent en inhibant de manière réversible la synthèse de peptides bactériens. Ils se lient au ribosome 70S et inhibent la liaison de l'ARNt portant l'acide aminé au ribosome. Un site avec une forte affinité pour la tétracycline a été identifié sur la sous-unité 30S du ribosome 70S (Skold, 2011).

2.4.4. Les inhibiteurs des acides nucléiques

2.4.4.1. Les Quinolones

Les quinolones sont des antibiotiques synthétiques, Leur Noyau de base est l'acide quinoléine-3-carboxylique avec groupement pipérazinyl en 4 et atome de fluor en 5 (figure 23) (Demoré *et al.*, 2018) . Cette famille est classée en 4 générations :

- **Les quinolones de 1^{ère} génération** : leur représentant est l'acide nalidixique ont un spectre limité aux entérobactéries et sont réservées aux traitements des infections de la sphère urinaire.
- **Les fluoroquinolone de 2^{ème} génération** : (norfloxacin, Noroxinet, ciprofloxacin, péfloxacin, péflacinet, ofloxacin et oflocett) sont actives sur les bacilles et les cocci à Gram négatif et sur la plupart des souches de *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM) (Pourteau *et al.*, 1998) .
- **Les quinolones de 3^{ème} génération** : (sparfloxacin, trovafloxacin et lévofloxacin) on une activité accrue sur les streptocoques, les pneumocoques et sur *E.faecalis*, (Dougherty et Pucci, 2012).
- **Les quinolones de 4^{ème} génération** : (trovafloxacin et gémifloxacin) Spectre étendu aux anaérobies stricts (Cattoire, 2002)

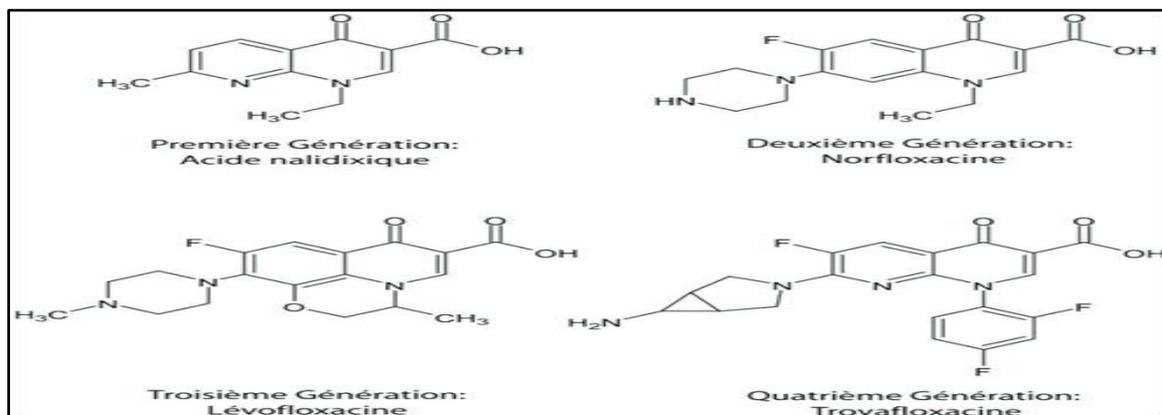


Figure 23 : Structure de différentes générations de quinolones (Moroh, 2013)

* Mode d'action

Les quinolones agissent en inhibant spécifiquement la synthèse de l'ADN, qu'ils pénètrent dans le cytoplasme par des porines et par diffusion passive. Leurs cibles intracytoplasmiques sont les enzymes bactériennes essentielles ADN gyrase et ADN topoisomérase IV, qui contrôlent la topologie du chromosome bactérien et facilitent ainsi la réplication, la recombinaison et la transcription de l'ADN (Rotschafer *et al.*, 2016) . Ils se lient au complexe ADN-ADNgyrase ou ADN-ADN topoisomérase IV, ce qui bloque la réplication de l'ADN et la croissance cellulaire. Cet effet bactériostatique est suivi d'un effet bactéricide (Dougherty et Pucci, 2012).

2.4.4.2. Les Sulfamides et les triméthoprimes

Les sulfamides et les triméthoprimes sont des antibiotiques semi synthétiques. Les sulfamides contiennent deux structures spécifiques; un groupe arylamine en position N4 et un cycle à cinq ou six chaînons en position N1, et Le triméthoprim c'est un dérivé de diamino-pyrimidine (figure 24) (Dorn et al., 2018). Ils sont actifs contre les bactéries Gram positives et négatives y compris : *S. aureus*, *Salmonella* spp etc.(Demoré et al., 2018) .

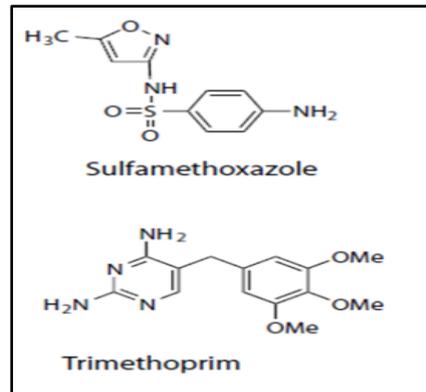


Figure 24 : la Structure chimiques des sulfamides et des triméthoprimes (Walsh, 2003)

* Mode d'action

Les sulfamides et les triméthoprimes Agissent par inhibition de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique, cofacteur de la synthèse ultérieure des bases puriques et pyrimidiques. L'action antibactérienne des sulfamides est due à leur capacité de se substituer à l'acide para-aminobenzoïque (PABA), leur analogue chimique. Le PABA entre dans la structure de l'acide folique, par cette substitution, la dihydroptéroate-synthétase bactérienne, l'enzyme qui dirige l'incorporation du PABA dans l'acide dihydrofolique ne peut plus synthétiser celui-ci et la multiplication bactérienne est arrêtée. Ensuite, le triméthoprim inhibe par compétition la dihydrofolate réductase (DHFR), l'enzyme qui intervient dans la synthèse de l'acide tétrahydrofolique, en catalysant la réduction de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique. Cette inhibition de la DHFR intervient après celle de la dihydropteroate-synthétase, inhibée par les sulfamides, il s'agirait donc d'une inhibition séquentielle à deux stades différents et successifs du métabolisme bactérien (Neuman, 1990). L'un ou l'autre médicament, lorsqu'il est utilisé seul, est bactériostatique, mais lorsqu'il est combiné, il est bactéricide pour les organismes sensibles (Schwalbe et al., 2007).

S.aureus est l'une des causes les plus fréquentes d'infections hospitalières et communautaires. En raison de sa fréquence élevée et de la présence d'isolats résistants à la méticilline (SARM), il est considéré comme l'un des agents pathogènes nosocomiaux les plus importants au monde. *S. aureus* est une bactérie à forte capacité d'acquisition de déterminants de résistance aux antibiotiques, posant d'importants problèmes de multirésistance (**Bonilla et Muniz, 2009**).

3.1. Résistance naturelle

La résistance bactérienne naturelle ou intrinsèque peut se définir par la capacité des bactéries du même genre ou d'une espèce de résister à un antibiotique donné, cette insensibilité aux antibiotiques, peut être liée aux caractères physiologiques de l'espèce ou fait partie du patrimoine génétique normal du germe (**Yala et al., 2001 ; Nauciel et Vildé, 2007**). En effet, *S.aureus* est naturellement résistante à la colistine à cause de l'absence du LPS, cible des polymyxines (**Si et al., 2018**). Cette bactérie résiste également à la quinolone de première génération (acide nalidixique) par la présence d'une ADN gyrase modifiée (**Caillon, 2017**).

3.2. Résistance acquise

C'est l'acquisition de nouveaux gènes capables de rendre la bactérie insensible à un antibiotique ou à un groupe d'antibiotiques. Ces nouveaux gènes proviennent soit de mutation au niveau du chromosome, soit de transfert d'ADN de plasmides conjugatifs ou de transposons (**Yala et al., 2001**).

3.2.1. La résistance aux β -lactamines

La résistance aux β -lactamines chez *S. aureus* est principalement conférée par deux mécanismes, l'un basé sur l'inactivation de ces antibiotiques par les β -lactamases qui est un mécanisme extrinsèque, le second et plus important basé sur l'acquisition d'une nouvelle molécule cible insensible, la protéine de liaison à la pénicilline PLP, qui est un mécanisme intrinsèque. (**lowy, 2003 ; Crossley et al., 2009**).

* Résistance par production de β -lactamases

Plusieurs type de β -lactamases existent, cependant chez *S.aureus* les seuls β -lactamases acquise décrite a leur actuelle sont les pénicillinases (**Daurel et Leclercq, 2008**). Ce sont des enzymes extracellulaires, qui hydrolysent le cycle β -lactame des pénicillines, les rendant inactives (figure 25). La pénicillinase des *S. aureus* est codée par le gène *blaZ* extrachromosomique porté par un transposon Tn552 sur un plasmide et qui est sous le contrôle de deux gènes régulateurs adjacents, l'antirépresseur *BlaR1* et le répresseur *BlaI* (**Pantosti et al., 2007**). Cette enzyme entraîne une résistance à la pénicilline G, aux pénicillines A, aux carboxypénicillines et aux uréidopénicillines (**Avril et al., 1992**).

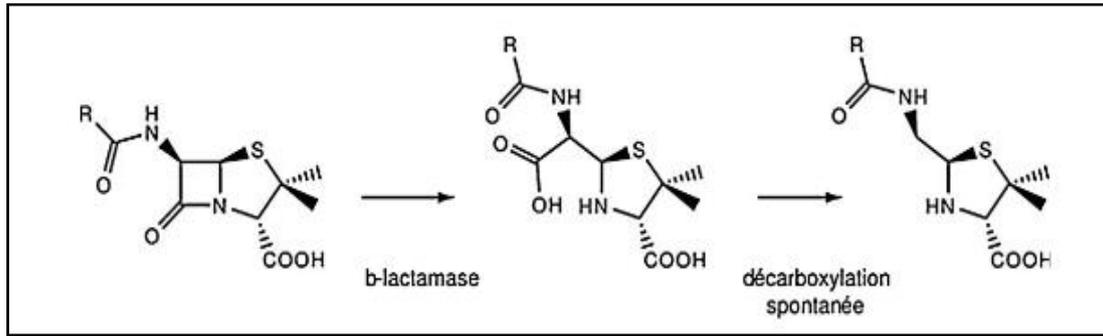


Figure 25 : Mécanisme d'hydrolyse d'une β -lactamine par une β -lactamase (Ruppé, 2010).

La voie de signalisation responsable de la synthèse de la pénicillinase nécessite un clivage séquentiel des protéines régulatrices BlaR1 et BlaI (figure 26). Suite à une exposition aux β -lactamines, BlaR1 capteur-transducteur transmembranaire, se clive. La protéine clivée fonctionne comme une protéase qui clive le répresseur BlaI, directement ou indirectement et permet à *blaZ* de synthétiser l'enzyme (Lowy, 2003).

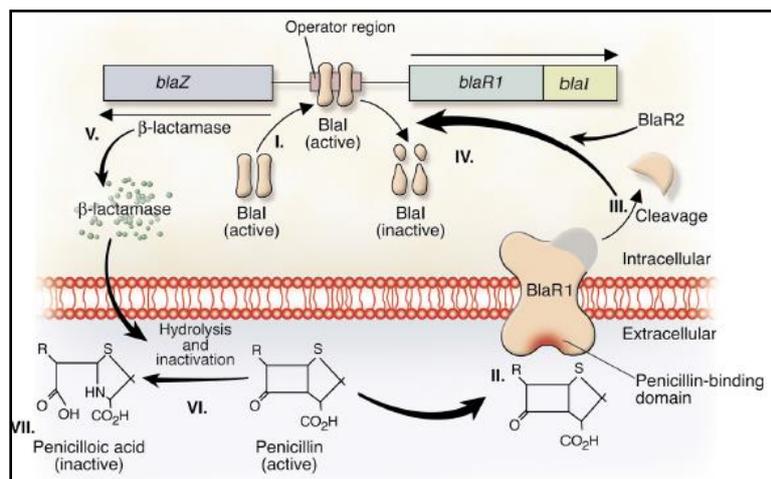


Figure 26 : Induction de la synthèse de β -lactamase staphylococcique en présence de l'antibiotique β -lactame pénicilline (lowy, 2003). (I) La protéine de liaison à l'ADN BlaI se lie à la région opérateur, réprimant ainsi la transcription de l'ARN à la fois de *blaZ* et de *blaR1-blaI*. (II) La liaison de la pénicilline au capteur-transducteur transmembranaire BlaR1 stimule l'activation autocatalytique de BlaR1. (III–IV) BlaR1 actif directement ou indirectement (via une seconde protéine, BlaR2) clive BlaI en fragments inactifs, permettant la transcription de *blaZ* et de *blaR1-blaI*. (V–VII) La β -lactamase, l'enzyme extracellulaire codée par *blaZ* (V), hydrolyse le cycle β -lactame de la pénicilline (VI), le rendant ainsi inactif (VII)

* Résistance par modification de la cible

S.aureus résistantes à la mêtécilline (SARM) sont apparus très rapidement après introduction de la mêtécilline. Cette résistance est liée à l'acquisition d'une nouvelle cible, la PLP2' ou PLP2a, qui s'ajoute aux quatre PLP (PLP1–4) présents naturellement chez *S. aureus*. En présence de l'antibiotique les PLP sont inhibées, sauf la PLP2a.

PLP2a est une protéine de 78 kDa ayant une faible affinité à toutes les β -lactamines (notamment à la méticilline et à l'oxacilline) à l'exception des céphalosporines anti-staphylococciques (ceftaroline et ceftobiprole) (Daurel et Leclercq, 2008). Elle est codée par le gène d'expression inductible *mecA*, d'autres variant du gène *mecA* : *mecB* et *mecC* (Quijada et al., 2019). Ces gènes sont portés par un élément génétique mobile particulier, une cassette chromosomique appelée *SCCmec*. À ce jour, 14 types de *SCCmec* ont été officiellement signalés, étiquetés types I à XIV chez *S.aureus* (figure 27) (Uehara, 2022). Cette cassette s'intègre dans le chromosome à l'aide de recombinases *ccrAB* ou *ccrC*, qui sont responsables de la mobilité de la cassette, portées par l'élément *SCCmec* lui-même (Dumitrescu et al., 2010). La synthèse de PLP2a est régulée par le gène *mecR1* et le gène répresseur *mecI*. L'expression constitutive de la résistance à la méticilline nécessite l'activation du gène *mecA* par la mutation ou la délétion du gène *mecI* ou d'une région *mecA* promotrice/opératrice (Tang et al., 2014).

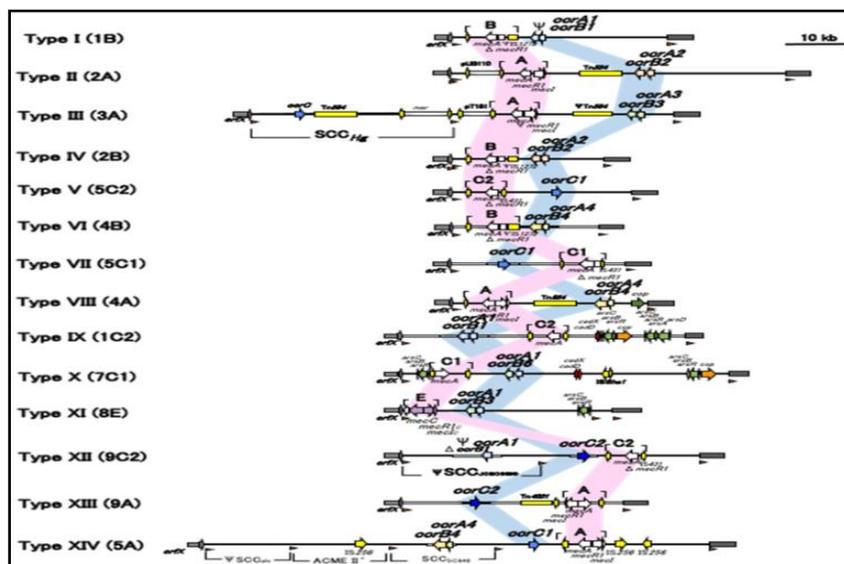


Figure 27 : représentation schématique des types *SCCmec* chez *S. aureus* (Uehara, 2022).

* Mécanismes rares de la résistance aux β -lactamines

Des mécanismes de résistance moins fréquents ont été également décrits chez *S. aureus* : BORSA (borderline oxacillin resistant *S. aureus*) et MODSA (modified oxacillin *Staphylococcus aureus*). Les souches BORSA et MODSA ne possèdent pas le gène *mecA* (Chambers, 1997). Chez les souches BORSA, le mécanisme impliqué est une hyperproduction de la pénicillinase staphylococcique (Nomura et al., 2020), capable d'hydrolyser partiellement les pénicillines M (Eveillard, 2007), tandis que pour les souches MODSA, une modification des PLP endogènes (PLP1, 2 ou 4) entraîne une résistance de bas niveau à la méticilline (Crossley et al., 2009).

3.2.2. La résistance aux glycopeptides

L'apparition de souches non sensibles à la vancomycine, présentant soit une résistance intermédiaire [VISA] (vancomycine intermédiaire *S. aureus*) soit une résistance totale à cet antibiotique [VRSA] (vancomycine résistant *S. aureus*). Deux aspects de cette survenue sont à noter : premièrement, VISA et VRSA sont issus presque exclusivement de SARM, à quelques exceptions concernant des souches hétérorésistantes (h)-VISA. Deuxièmement, la résistance ne se développe pas par étapes et VRSA ne progresse pas à partir de VISA, puisque VISA et VRSA ont des mécanismes de résistance complètement différents (Pantosti et al., 2007).

* VISA

La résistance intermédiaire chez les souches VISA a été associée à un épaissement de la paroi cellulaire entraînant une diminution de la perméabilité (figure 28). Cette paroi est riche en chaînes peptidoglycanes non réticulées et présente le dipeptide terminal D-Alanyl-D-Ala qui agissent comme des cibles piégés, bloquant la vancomycine dans la couche externe de la paroi cellulaire et détournant l'antibiotique d'atteindre ses véritables cibles, ce qui représente un obstacle supplémentaire à la pénétration de la vancomycine. Aucun trait génétique caractéristique n'a été associé à VISA (Pantosti et al., 2007)

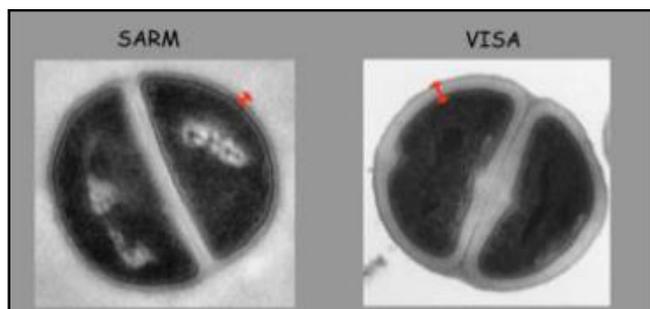


Figure 28 : comparaison de paroi entre SARM et VISA (Cui et al., 2000 ; Renelli et al., 2007)

* VRSA

Les souches VRSA montrent généralement une résistance de haut niveau à la vancomycine, résultant d'un transfert par conjugaison bactérienne de l'opéron *vanA* à partir d'un *E.faecalis* résistant à la vancomycine (lowy, 2003). Cette résistance est due à une modification du site cible, la D-Alanyl-D-Ala, par remplacement de la D-Ala terminale par du D-lactate (figure 29). Ce qui provoque la perte d'une liaison hydrogène critique nécessaire pour la liaison de haute affinité à la vancomycine (Ala'Aldeen et Hiramatsu, 2004). Ce changement est provoqué par l'expression coopérative d'au moins quatre gènes, *vanA*, *vanH*, *vanX* et *vanY* trouvés sur le transposon plasmidique Tn1546 (figure 30) (Crossley et al., 2009).

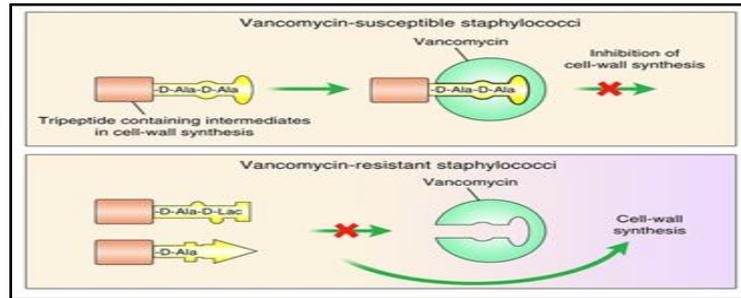


Figure 29 : Mécanismes de résistance de *S. aureus* à la vancomycine : souches VRSA (lowy, 2003)

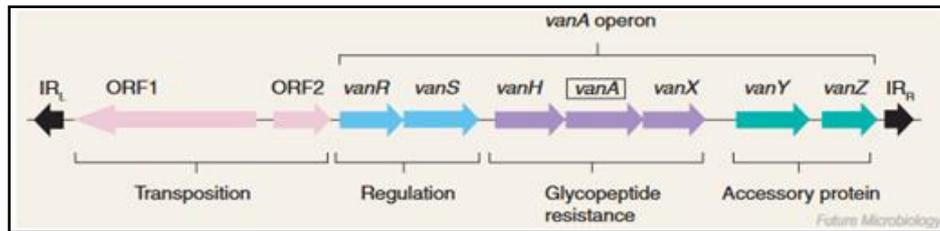


Figure 30 : structure de Tn1546 (Pantosti et al., 2007)

3.2.3. La résistance à la fosfomycine

la résistance à la fosfomycine chez *S. aureus* est due à *fosB*, un gène porté par des petits plasmides de 2,7 kilobases qui code pour une thio-S-transférase qui inactive la fosfomycine par ouverture du cycle du motif époxyde, ou à des mutations des transporteurs d'absorption de la fosfomycine GlpT et UhpT (Truong-Bolduc et al., 2018).

3.2.4 La résistance aux Aminosides

La résistance acquise des staphylocoques aux aminosides est surtout due à l'acquisition d'enzymes cytoplasmiques modifiant les aminoglycosides, en acétylant, phosphorylant ou adénylant les groupes amino ou hydroxyle de la structure antibiotique. Ces enzymes sont codées par des gènes plasmidique mais sont également associées à des éléments transposables et sont divisées en trois classes selon la réaction catalysée (Chandranth et al., 2008).

- l'APH (3')-III aminoside O-phosphotransférase codée par Tn5405, confère une résistance à haut niveau à la kanamycine et à la néomycine (phénotype K) Cette enzyme phosphoryle lentement l'amikacine, qui conserve une activité bactériostatique mais perd son activité bactéricide et la synergie avec l'oxacilline et la vancomycine
- l'ANT (4') (4'')-I aminoside nucleotidyltransferase codée par le plasmide pUB110, confère une résistance à haut niveau à la kanamycine et à la tobramycine (phénotype KT), L'amikacine est également substrat pour cette enzyme avec les mêmes conséquences que pour l'enzyme précédente. Certaines souches produisant à niveau modéré cette enzyme

peuvent apparaître résistantes seulement à la tobramycine. Les CMI de la kanamycine sont en fait augmentées, mais insuffisamment pour catégoriser la souche comme résistante. Il faut considérer ces souches comme ayant un phénotype KT.

- l'APH (2'')-AAC (6') aminoside *N*-acetyltransferase codée par Tn4001, cette enzyme qui possède deux fonctions confère une résistance à haut niveau à la kanamycine, à la tobramycine et à la gentamicine (phénotype KTG). L'activité enzymatique modifie fortement la kanamycine, la gentamicine, la tobramycine et modérément la netilmicine et l'amikacine (tableau 4) (Chandrakanth *et al.*, 2008).

La résistance à la streptomycine est médiée par un mécanisme de mutation de la cible de cet antibiotique, puisque cette molécule appartient à un groupe chimiquement distinct (Quincampoix et Mainard, 2001)

Tableau 4 : Enzymes inactivatrices des aminosides et phénotypes de résistance (Daurel et Leclercq, 2008)

¹ Phénotype	Acronyme du phénotype	Enzyme	Conséquences sur la synergie avec les bêta-lactamines ou les glycopeptides
Kanamycine	K	Aminoside phosphotransferase 3' type III [APH(3')-III]	Pas de synergie avec kanamycine et amikacine
Kanamycine-tobramycine	KT	Aminoside nucleotidyltransferase 4' -4'' type I [ANT(4')-(4'')-I]	Pas de synergie avec kanamycine, tobramycine et amikacine
Kanamycine-tobramycine-gentamicine	KTG	Aminoside acetyltransferase 6'-phosphotransferase 2'' [AAC(6')-APH(2'')]	Pas de synergie avec kanamycine, gentamicine, netilmicine, tobramycine, amikacine

1 : Seuls les antibiotiques fortement inactives sont indiqués.

K : Kanamycine ; **KT**: Kanamycine, Tobramycine

KTG : Kanamycine, Tobramycine, Gentamicine

3.2.5. La résistance aux MLS

La résistance aux macrolides-lincosamides et à la synergistine B (antibiotiques MLS_B) est associée à trois mécanismes principaux : modification du site cible par méthylation qui

empêche la liaison de l'antibiotique à sa cible ribosomale, efflux de l'antibiotique et inactivation enzymatique de l'antibiotique. La modification de la cible ribosomale confère une résistance à large spectre aux macrolides, aux lincosamides et à la synergistine B, alors que l'efflux et l'inactivation enzymatique n'affectent qu'une partie de ces molécules (**Petinaki et Papagiannitsis, 2018**).

* **Modification de la cible**

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

* **Mécanisme d'efflux**

Chez *S. aureus* l'acquisition de la résistance aux macrolides par efflux actif est due à une classe de pompes, membre de la superfamille des transporteurs ATP-binding-cassette (ABC) codé par le gène *msrA* d'origine plasmidique. La nature du composant transmembranaire de la pompe MsrA reste inconnue. La pompe MsrA a une spécificité pour les macrolides à 14 et 15 chaînons et les streptogramines de type B (le phénotype MS_B). Le phénotype de résistance MS_B est exprimé de manière inductible par les macrolides à 14 et 15 chaînons, alors que les streptogramines B ne sont pas des inducteurs. Les autres pompes à efflux de type ABC qui interviennent dans la résistance aux MS_B chez *S. aureus* sont les protéines VgaA et VgaB codées par des gènes plasmidique, conférant la résistance aux streptogramines de type A et à la clindamycine à des degrés divers, mais pas aux macrolides (**Crossley et al., 2009**).

* **Production d'enzymes inactivatrices**

L'inactivation enzymatique des macrolides est associée à la présence d'estérases codées par les gènes *empC*, *ereA* et *ereB* porté par un plasmide, Les produits du gène *ere* provoquent une inactivation hydrolytique des macrolides à 14 et 15 chaînons et sont à l'origine d'une résistance de haut niveau à l'érythromycine (**Miklasińska-Majdanik, 2021**). D'autres enzymes les lincosamides nucléotidyl transférase codées par les gènes *InuA* (anciennement *linA*) et *InuB* (anciennement *linB*) inactivent uniquement les lincosamides et se traduit par une diminution franche de l'activité de la lincomycine, alors que la diminution de l'activité de la clindamycine reste modérée (**Daurel et Leclercq, 2008**).

3.2.6. La résistance à l'acide fusidique

Il existe deux mécanismes de résistance à cet antibiotique chez *S. aureus* : mutation dans le gène *fusA* (résistance chromosomique) codant le facteur d'élongation G (EF-G) et le

gène *fusB* porté par un plasmide codant pour des protéines cytoplasmiques qui se lient au facteur d'élongation (EF-G) (Foster, 2017). Le second mécanisme résulte d'une diminution de la perméabilité membranaire qui confère également une résistance aux métaux lourds (cadmium) et à d'autres antibiotiques (Brien et al., 2002 ; Dobie et Gray, 2004).

3.2.7. La résistance à l'oxazolidinone

La résistance à l'oxazolidinone chez *S. aureus* est basée sur des mutations soit dans l'ARNr 23S et/ou dans les gènes des protéines ribosomiques L2, L3 et L22. Cette résistance acquise est médiée par le gène *cfr* qui code pour une ARNr méthylase méthylant l'adénine en position 2503 dans l'ARNr 23S. Le gène *cfr* est généralement situé sur des plasmides, dont la plupart abritent également des gènes de résistance supplémentaires, qui facilitent la co-sélection de souches résistantes (Bagnoli et al., 2017; Feßler et al., 2018).

Un autre mécanisme médié par le gène *OptrA*, qui code pour un transporteur de cassette de liaison à l'ATP(ABC-F), dont les protéines ABC-F confèrent une résistance à l'oxazolidinone en interagissant avec le ribosome en déplaçant l'antibiotique de son site de liaison, protégeant ainsi le ribosome (Protection de la cible) (Sharkey et al., 2016). Le gène *OptrA* est souvent situé sur des plasmides et peut être transmis par des éléments génétiques mobiles (Yi et al., 2022). On le trouve dans les staphylocoques à coagulase négative « *Staphylococcus sciuri* » mais il n'a pas encore été décrit chez *S. aureus* (Foster, 2017).

3.2.8. La résistance aux tétracyclines

La résistance aux tétracyclines chez *S. aureus* est généralement médiée soit par un efflux actif, soit par des protéines protectrices des ribosomes (Crossley et al., 2009).

* Efflux actif de tétracyclines

Chez les staphylocoques, deux pompes à efflux Tet, membres des transporteurs de la superfamille des facilitateurs majeurs (MFS) avec 14 domaines transmembranaires, appelées TetA(K) et TetA(L) ont été décrites. *tetK* est codé par un petit plasmide multicopies pT181 est intégré dans la cassette chromosomique SCCmecIII des souches de SARM (Heymann et al., 2007) et *tetL* porté par un plasmide pKKS2187 (Fetsch, 2018).

* Protection de la cible (ribosome)

La protection des cibles sans modification est l'un des deux principaux mécanismes de résistance aux tétracyclines. Les déterminants responsables de cette résistance sont les gènes *tetO/M* généralement portés par des transposons conjugatifs localisés sur le chromosome tels que Tn916 et Tn1545 (Heymann et al., 2007).

3.2.9. La résistance aux quinolones

Le principal mécanisme de résistance aux quinolones est dû à l'apparition de mutations ponctuelles dans la ou les cibles des quinolones (gyrase et topoisomérase IV). Ces mutations

se trouvent le plus souvent dans une courte région conservée appelée QRDR (quinolone resistance determining region). Les quinolones ne peuvent plus se fixer à leurs cibles (**Ala'Aldeen et Hiramatsu, 2004**). Chez *S. aureus*, une première mutation sur une cible (en général ParC) confère un niveau de résistance de bas niveau. Une deuxième mutation sur la deuxième cible (ParC, ParE ou GyrA) confère une résistance croisée de haut niveau (**Daurel et Leclercq, 2008**).

Une surexpression d'une pompe à efflux inductible de la famille MFS (major facilitator superfamily), codée par le gène chromosomique *norA* (**Fetsch, 2018**) diminue la concentration intracytoplasmique de certaines quinolones spécifiques: la ciprofloxacine et la norfloxacine et participe également à la résistance aux quinolones chez *S. aureus*.

3.2.10. La résistance aux Sulfamides et Triméthoprimes

Différents mécanismes interviennent dans la résistance bactérienne au Triméthoprime et aux sulfamides. La résistance au Triméthoprime peut être due à une seule substitution d'acide aminé, la phénylalanine en tyrosine en position 98, située dans le site actif de la dihydrofolate réductase codée par *dfrA* porté par un plasmide, qui rompt la liaison hydrogène entre le groupe 4-amino de l'enzyme et le Triméthoprime, conduisant à une affinité réduite de TMP pour l'enzyme (**Ala'Aldeen et Hiramatsu, 2004**). La résistance aux sulfamides de *S. aureus* est due principalement à des mutations chromosomiques. Il a également été suggéré que *S. aureus* peut devenir résistant aux sulfamides en synthétisant du PABA en excès, pour surmonter la concurrence avec le médicament (**Crossley et al., 2009**).

Matériel et méthodes

Dans cette étude onze articles traitant le problème de la résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus* dans les hôpitaux algériens ont été analysés (Tableau 5).

Tableau 5 : les articles reportant des données phénotypiques et /ou moléculaires sur des souches de *S. aureus* multirésistantes aux antibiotiques

Articles	Auteurs et années	Période d'étude	Lieu d'étude	Nombre de prélèvement	Services concernés	Types de prélèvement	Méthodes
1-Detection of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Strains Resistant to Multiple Antibiotics and Carrying the Panton-Valentine Leukocidin Genes in an Algiers Hospital	Remdani-Bouguessa et al.,2006	2003-2004	CHU Mustapha Pacha Alger	/	/	/	-Test de coagulase -Test d'agglutination De Staphylslide -Méthodes de diffusion des Disques sur milieu solide (Antibiogramme)
2-Molecular characterization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates in Algeria	Ouchenane et al.,2010	2005-2007	Hôpital Didouche Mourad Constantine	/	-Chirurgie -Urgence - Médecine interne -Pédiatrie	-Sang -Urine -Pus -Cathéter veineux -Aspiration trachéal -Liquide de ponction	-Coloration de Gram - Test de Catalase -Fermentation Du Mannitol -Test d'agglutination (Pastorex Staph Plus) - Méthodes de diffusion des Disques sur milieu solide (Antibiogramme) -VITEK2
3-High prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus clone ST80-IV in hospital and community settings in Algiers	Antri et al.,2010	2006-2007	CHU Mustapha pacha Alger	663	/	/	-Coloration de Gram - Test d'agglutination du Plasma de Lapin - Test de Staphylslide - Méthodes de diffusion des disques sur milieu solide (Antibiogramme)-PCR
4- Emergence of vancomycin-resistant Staphylococcus aureus identified in the Tlemcen university hospital (North-West Algeria)	Rebiahi et al.,2011	2007-2009	CHU de Tlemcen	560	Chirurgie général	Plaie	-Test de catalase - Test de Cogulase -Test ADNase -identification par API staph

							<ul style="list-style-type: none"> - Méthodes de diffusion des disques sur milieu solide (Antibiogramme) - Microdilution dans le bouillon Mueller Hinton CMI
5- Molecular epidemiology of Staphylococcus aureus strains isolated from inpatients with infected diabetic foot ulcers in an Algerian University Hospital	Djahmi et al., 2013	2011-2012	CHU d'Annaba	183	Endocrinologie Diabétologie	Plaie	<ul style="list-style-type: none"> -Coloration De Gram -Test de Catalase - Test de Coagulase -Fermentation du mannitol -Test d'agglutination - Méthodes de diffusion des disques sur milieu solide (Antibiogramme) -PCR
6- Descriptive Epidemiology of Nasal Carriage of Staphylococcus aureus and Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Among Patients Admitted to Two Healthcare Facilities in Algeria	Djoudi et al., 2014	2010-2012	CHU Frantz-fanon et Hopital d'Amizour Béjaia	63	Néphrologie Hémodialyse Pédiatrie Chirurgie Oncologie Médecine interne Urgence	Ecouvillonnage Nasal	<ul style="list-style-type: none"> -Coloration de Gram -Test de Catalase - Test de Coagulase -Fermentation de mannitol - Méthodes de diffusion des disques sur milieu solide (Antibiogramme) -PCR
7- Caractérisation des infections du site opératoire à Staphylococcus aureus résistants à la méticilline en chirurgie orthopédique et traumatologique dans un hôpital algérien	Zerouki et al., 2015	2008-2010	Hôpital Militaire de Constantine	1492	Chirurgie Orthopédique et traumatologique	/	<ul style="list-style-type: none"> -Coloration de Gram - Testde Coagulase - Test d'agglutination Pastorex Staph - Identification par galeries ID 32 Staph - Méthodes de diffusion des disques sur milieu solide (Antibiogramme) -PCR en Temp réel -Electrophorèse en champ pulsée

8- Changing molecular epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in an Algerian hospital	Basset et al., 2015	2006-2011	Hôpital Bologhine Ibn Ziri Alger	/	/	/	-coloration de Gram - Test de coagulase - Testde Catalase - Test ADNase - Méthodes de diffusion des disques sur milieu solides (Antibiogramme) -PCR -DLST (typage de séquence a double locus)
9-Emerging of antimicrobial resistance in staphylococci isolated from clinical and food samples in Algeria	Achek et al., 2018	/	Hôpital Mohammed Boudiaf Médéa	45	/	-pus, sperme, -l'urine - des pertes vaginales -des plaies -des embouts de cathéter et – sécrétions	-Test d'agglutination - Test de Coagulase - Test de catalase - Méthodes de diffusion des disques sur milieu solide (Antibiogramme) -E-test - PCR
10-Molecular Characterization of Staphylococcus aureus Isolated from Human and Food Samples in Northern Algeria	Achek et al., 2021	2017-2018	Hôpitaux de Médéa et Ain Defla	36		-Sang -Urine -Pus -Cathéter -Plaies -écoulement vaginale -gorge -sperm	- Coloration de Gram -Test de catalase -Test de coagulase -MALDI-TOF-MS - Méthodes de diffusion des disques sur milieu solide (Antibiogramme) -PCR
11-Emergence of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus ST239/241 SCCmec-III Mercury in Eastern Algeria	Aouati et al., 2021	2012-2013	CHU De Constantine	/	Unité des soins intensifs médicaux	-Sang -Urine Endo-trachéal -Cathéter -Drain	-MALDI-TOF-MS - Méthodes de diffusion des disques sur milieu solide (Antibiogramme) -PCR en temps réel

Les méthodes les plus utilisées sont les suivants :

1. Les Méthodes d'identification

1.1. Coloration de Gram (Larpent, 1997)

* Principe

La coloration de Gram est la coloration double différentielle, elle constitue l'une des bases de la classification des bactéries. Cette coloration permet à la fois de connaître la morphologie des bactéries et de les classer en deux groupes Gram positives et Gram négatives en fonction de leur capacité ou non à retenir la coloration violette de cristal violet, qui dépend de la composition de leurs parois.

* Technique

Sur frotti fixé à la chaleur ou par l'alcool:

- Recouvrir la lame de violet de gentiane pendant 1 minute
- Rincer à l'eau distillée
- Recouvrir de lugol pendant 1 minute
- Rincer à l'eau distillée et l'égoutter
- Décolorer à l'alcool, la lame étant tenue inclinée. La durée de décoloration à l'alcool est variable selon l'épaisseur du frottis. En pratique, la durée de décoloration est suffisante lorsque ce qui s'écoule en bas de la lame inclinée est devenu clair, elle est généralement de 10 à 20 secondes
- Rincer immédiatement à l'eau distillée et égoutter
- Recouvrir la lame de fuchsine diluée pendant 1 minute
- Laver à l'eau
- Sécher entre deux feuilles de papier filtre.
- Observer au microscope optique (G x 100) après immersion à l'huile.

* Lecture :

S.aureus apparaisse sous forme de cocci de couleur violette (Gram positive) regroupé le plus souvent en grappes de raisin (figure 31).

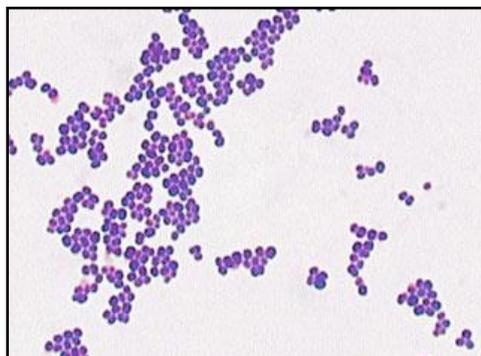


Figure 31: coloration de Gram de *S. aureus* sous microscope optique (Gx100) (Aissou et Bousenane, 2017)

1.2. Test de catalase (Denis et al., 2007)

* Principe

La catalase est une enzyme produite en abondance par les bactéries à métabolisme respiratoire. Elle catalyse la décomposition du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) avec dégagement d'O₂ sous forme gazeuse selon la réaction suivante : $H_2O_2 \rightarrow \frac{1}{2} O_2 + H_2O$.

* Technique

A partir d'un milieu solide et aérobie, prélever une quantité suffisante de culture et la mettre en suspension dans une goutte d'eau oxygénée (3 %) déposée sur une lame.

* Lecture

L'apparition de bulles gazeuses signifie la présence d'une catalase (figure32)



Figure 32 : Catalase positive de *S. aureus* (Denis et al., 2007)

1.3. Test de coagulase

* Principe

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

* Technique (Rebiahi, 2011)

-Réaliser une culture en bouillon enrichi comme le bouillon staphylocoagulase et incubé pendant 24h à 37°C.

-Mettre dans un tube à hémolyse 4 gouttes de bouillon agité et 4 gouttes de plasma de lapin oxalaté.

-Placer le tube au bain marie à 37°C durant 2 à 24h,

-Observer toutes les heures

* **Lecture**

La présence d'un caillou dans le plasma de lapin indique que la bactérie possède une coagulase (figure33)

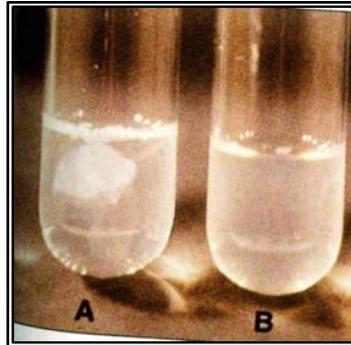


Figure 33 : A- *S.aureus* coagulase positive ; B- *S.epidermidis* coagulase négative (**Hart et Shears, 1997**)

1.4. Test d'ADNase

* **Principe**

Test Désoxyribonucléase (ADNase) est utilisé pour déterminer la capacité d'un organisme à hydrolyser l'ADN et à l'utiliser comme source de carbone et d'énergie pour la croissance. Il est utilisé principalement pour différencier les *S.aureus* des autres Staphylocoques. Les ADNase sont des enzymes qui hydrolysent l'ADN et libèrent des nucléotides libres et du phosphate.

* **Technique**

La mise en évidence de la production d'une ADNase est effectuée sur une gélose contenant de l'ADN. Les bactéries sont ensemencées en réalisant une strie à la surface de la gélose ; celle-ci est incubée 18 heures à 37 °C. L'hydrolyse de l'ADN est révélée en ajoutant de l'acide chlorhydrique (**Denis et al., 2007**) .

* **Lecture**

La présence de cette enzyme se traduit par la présence d'une zone claire tout autour de la strie (Figure 34)

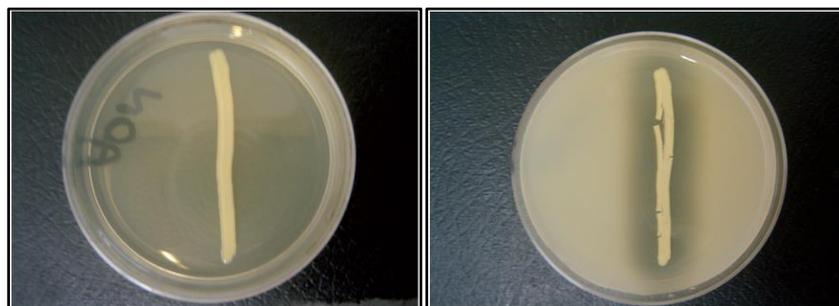


Figure 34 : à gauche *S.epidermidis* ADNase négative, à droite *S. aureus* ADNase positive (**Denis et al., 2007**)

1.5. Fermentation du Mannitol

*** Principe**

La recherche de la fermentation du mannitol, a été réalisée à partir des colonies bactériennes sur milieu Chapman mannitol. La fermentation de mannitol est l'un des tests de confirmation de *Staphylococcus aureus*. Elle fermente le mannitol avec la production d'acide seulement.

*** Technique**

- Ensemencer directement en stries à partir de l'échantillon à étudier sur le milieu
- Incuber pendant 24 à 48 heures à 37°C.

*** Lecture**

Les colonies apparaissent pigmentés en jaune ceci est due à la fermentation du mannitol présent dans le milieu (figure 35).

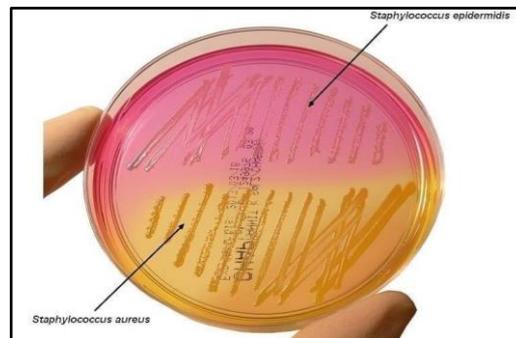


Figure 35 : fermentation du mannitol par des souches de *S. aureus* (<https://microbiologie-clinique.com/>)

1.6. Identification par galerie Api Staph

La galerie API Staph comporte 20 microtubes contenant des substrats déshydratés. Les microtubes sont inoculés avec une suspension bactérienne réalisée dans API Staph Medium qui reconstitue les tests (figure 36). Les réactions produites pendant la période d'incubation (18h-24h à 37°C) se traduisent par des virages colorés spontanés ou révélés par l'addition de réactifs. La lecture de ces réactions se fait à l'aide d'un Tableau de Lecture et l'identification est obtenue à l'aide du Catalogue Analytique ou d'un logiciel d'identification (**Boumelit et Chenatlia, 2014**).

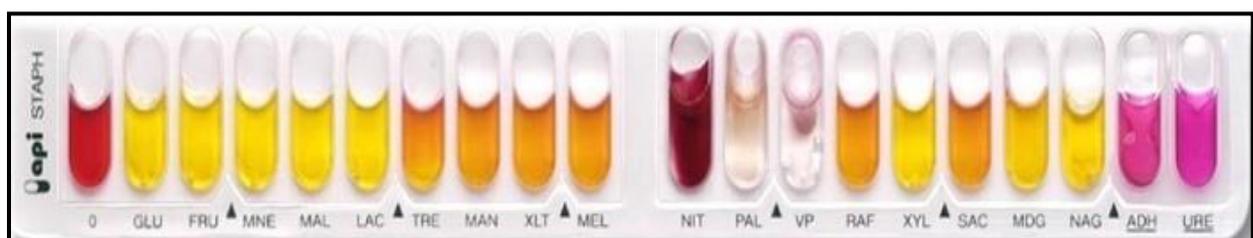


Figure 36 : Résultats d'identification d'une souche *S.aureus* par galerie API STAPH (**Chaalal, 2018**)

1.7. Identification par la galerie ID 32 Staph

La galerie ID 32 STAPH est un système standardisé pour l'identification des genres *Staphylococcus*, *Micrococcus* et genres apparentés, *Rothia* et *Aerococcus*. Cette galerie comporte 32 cupules, dont 26 sont utilisées comme cupules tests contenant chacune un milieu réactionnel déshydraté. (figure37).

Les isolats du *S.aureus* sont ensemencés sur une gélose. Après 24 h d'incubation, des suspensions bactériennes sont préparées à une densité de 0,5 McFarland dans 6 ml d'eau distillée et distribuées dans les cupules qui sont incubées à 37 C° et examinées visuellement après 24h. L'identification est obtenue à l'aide d'un logiciel (**Sampimon et al., 2009**).



Figure 37: Résultats d'identification d'une souche *S. aureus* par galerie ID 32 staph (**Denis et al., 2007**)

1.8. MALDI-TOF (Matrix assisted laser desorption/ionisation time-of-flight)

La spectrométrie de masse MALDI-TOF est basée sur une technique d'ionisation qui conduit à l'identification des bactéries par l'analyse de leur protéines totales (protéines ribosomales et protéines membranaires) (**Seng et al., 2009**).

Le spectromètre est composé de trois éléments principaux : une chambre d'ionisation produisant des ions en phase gazeuse, un analyseur séparant les ions selon le rapport masse sur charge (m/z) et un détecteur transformant le courant ionique en courant électrique et générant un spectre de masse caractérisant l'échantillon. Un spectre de masse est une sorte d'empreinte digitale spécifique et unique de la composition en protéines du microorganisme analysé, qui peut être comparé à une banque de données de spectres (**Courcol, 2009**).

2. L'étude de la résistance aux Antibiotiques

2.1. Méthodes de diffusion des Disques sur milieux solides (Antibiogramme)

* Principe

Une technique qui permet de catégoriser une souche bactérienne en classes semi-quantitatives (sensible, intermédiaire ou résistante) et d'orienter l'antibiothérapie. Il est basé sur l'observation de la croissance bactérienne en présence d'un gradient de concentration d'antibiotique, obtenu par diffusion à partir de disques dans un milieu gélosé (EUCAST, 2018).

Les antibiotiques testés dans l'ensemble des articles étudiés sont les suivants :

- ✓ Les β -lactamines : Pénicilline, oxacilline, céfoxitine ;
- ✓ Les Aminosides : Tobramycine, gentamicine, kanamycine ;
- ✓ Les MLS : érythromycine, clindamycine ;
- ✓ Les quinolones : ofloxacin ;
- ✓ Les Glycopeptides : vancomycine ;
- ✓ La fosfomycine, la tétracycline, l'acide fusidique, les sulfamides et triméthoprimes

La technique d'antibiogramme est réalisée selon les recommandations de comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie CA-SFM pour les articles 5 et 9 , selon les directives de l'Institut des Standard Cliniques et de Laboratoire CLSI pour les articles 2,3,4,7,8,9 et 11 ; et selon les recommandations du Comité européen de l'antibiogramme EUCAST pour l'article 11.

2.2. Détermination des CMI en milieu solide (Morel, 2017)

La méthode de dilution en milieu solide Mueller Hinton est la méthode de choix pour déterminer la sensibilité bactérienne aux antibiotiques. Elle consiste à la réalisation d'une série de milieux gélosés dans lesquels est incorporée une gamme de dilutions d'antibiotiques. Les suspensions bactériennes sont ensemencées sur ces milieux. Après 18 heures d'incubation à 37°C on note la plus petite concentration d'antibiotique pour laquelle il n'y a pas de croissance bactérienne visible à l'œil nu : il s'agit de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI).

2.3. Méthode E-test

L'E-test est une technique de diffusion en milieu gélosé permettant de mesurer la concentration minimale inhibitrice (CMI) d'une souche testée. Il s'agit d'une bandelette en plastique, non poreuse, calibrée par un gradient préétabli de concentrations d'antibiotique, couvrant quinze dilutions (figure 38) (Jolyguillou, 2006).

L'antibiotique diffuse en formant un gradient important : la zone d'inhibition a la forme d'une ellipse et la lecture est alors directe sur la bandelette, là où celle-ci rencontre la zone d'inhibition (Rahmoun, 2021).

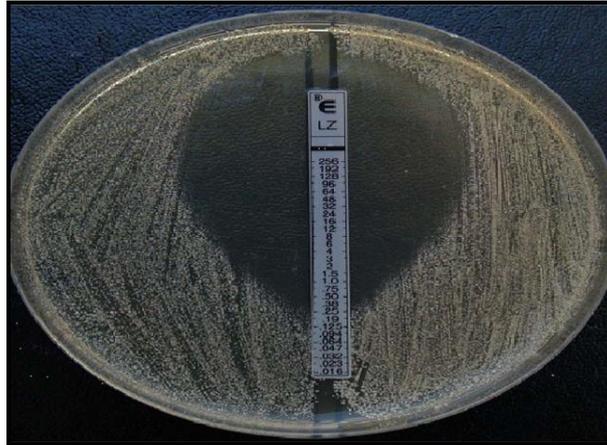


Figure 38: Mesure de la CMI par la méthode E-Test (Kaleem et *al.*, 2011)

2.4. L'Extraction de l'ADN au phénol-chloroforme (Benslama, 2017)

* Principe

L'extraction de l'ADN est une technique permettant d'isoler l'ADN d'un matériau biologique qui requiert la lyse cellulaire et la séparation de l'acide nucléique souhaité de débris cellulaires. L'ADN ainsi extrait peut ensuite être utilisé pour des recherches de biologie moléculaire, telles que la PCR.

* Technique

L'extraction implique l'ajout et l'incubation dans plusieurs solutions chimiques différentes; comprenant une étape de lyse, une extraction au phénol-chloroforme, une précipitation à l'éthanol et des étapes de lavage.

Les échantillons sont homogénéisés dans une solution contenant du phénol, puis centrifugés après addition de chloroforme. Pendant la centrifugation, l'échantillon se sépare en trois phases: une phase aqueuse supérieure contenant de l'ADN, une interface contenant les protéines et une phase organique inférieure contenant de l'ARN et les lipides.

2.5. PCR (Polymerase Chain Reaction ou réaction de polymérase en chaîne)

La PCR permet d'obtenir de grandes quantités d'une séquence d'ADN spécifique à partir d'un échantillon d'ADN. Parmi ses applications est de déterminer les gènes de résistance aux antibiotiques. Les gènes recherchés sont les suivants : *SCCmec*, *mecA*, *blaZ*, *ermA*, *ermC*, *tetK*, *tetM*, *aacA*, et *aphD*.

L'amplification est réalisée dans un mélange réactionnel qui comprend l'extrait d'ADN (ADN matrice), la Taq polymérase, les amorces et les quatre désoxyribonucléosides triphosphates (dNTP) en excès dans une solution tampon. Les tubes contenant le mélange réactionnel sont soumis à des cycles de température répétitifs plusieurs dizaines de fois dans le bloc chauffant d'un thermocycleur, L'appareil permet la programmation de la durée et de la succession des cycles de paliers de température. Chaque cycle comprend trois périodes de quelques dizaines

de secondes. Le processus du PCR est subdivisé en trois étapes comme suit : une phase de dénaturation, une phase d'hybridation et une phase d'élongation (**Kadri, 2019**).

2.6. Migration par électrophorèse sur gel

L'électrophorèse sur gel (agarose ou acrylamide). Permet de séparer les molécules chargées selon leurs poids moléculaires et leurs charges. Sous l'application d'un champ électrique, les acides nucléiques étant chargés négativement, vont migrer vers l'électrode chargée positivement dans la cuve d'électrophorèse. La révélation est possible grâce au bromure d'éthidium (BET), agent intercalant de l'ADN. Lorsqu'on excite le BET par les ultraviolets (UV), celui-ci présente une fluorescence orange uniquement s'il est intercalé entre les bases du double brin d'ADN (**Denis et al., 2007**).

Résultat et Discussion

1. Les souches de *S. aureus* étudiées

Tous les articles analysés rapportent l'isolement de souches de *S. aureus* dans les différents établissements hospitaliers étudiés. La fréquence d'isolement de cette espèce était variable (figure 40). En effet, les fréquences des isollements les plus importantes ont été notées à l'hôpital Didouche Mourad de Constantine (55,56%) (Ouchenane et al., 2010), au CHU d'Annaba (46,44%) (Djahmi et al., 2013), aux hôpitaux de Médéa et Ain Defla (40%) (Aчек et al., 2021) et au CHU de Tlemcen (39,28%) (Rebiahi et al., 2011). Des taux moyens ont été trouvés au CHU et l'hôpital d'Amizour de Béjaia (25,98%) (Djoudi et al., 2014) et au CHU d'Alger (20,66%) (Remdani-Bougoussa et al., 2006 ; Antri et al., 2010). Cependant, la fréquence d'isolement la plus faible a été remarquée à l'hôpital Militaire de Constantine (2,01%) (Zerrouki et al., 2015). Ces résultats sont forcément liés aux différences dans le nombre, les types de prélèvements effectués et les services concernés (Tableau 5).

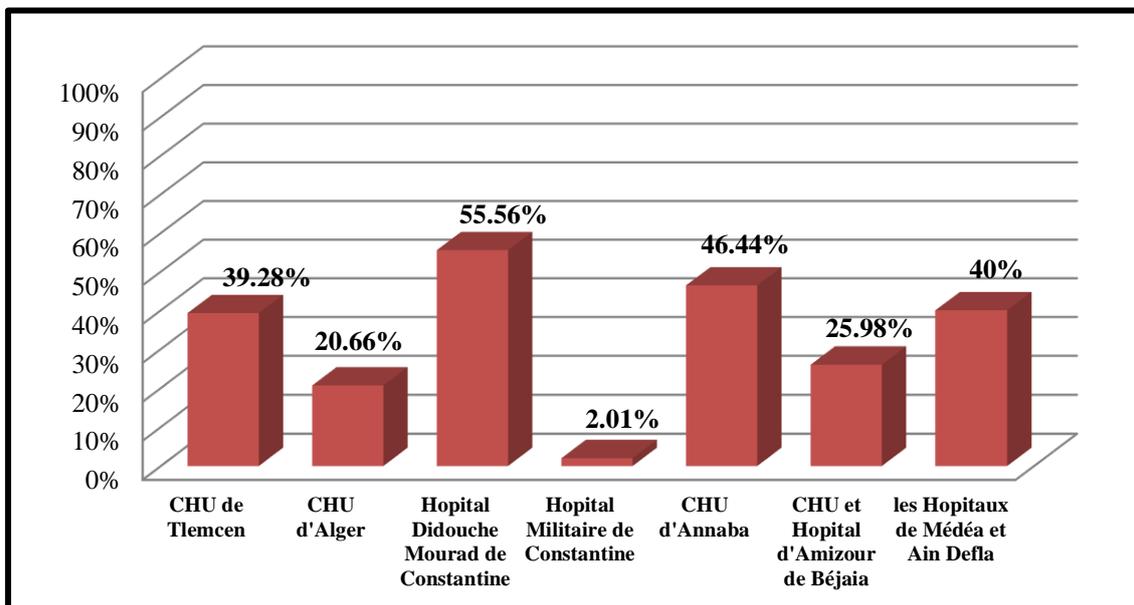


Figure 40 : la fréquence des souches de *S. aureus* en milieu hospitalier en Algérie

2. La Résistance aux antibiotiques

Peu de temps après l'introduction de la pénicilline comme première option thérapeutique pour le traitement des infections causées par *S. aureus* résistant à la pénicilline, *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) est apparu dans les années 1960. Plusieurs publications ont rapporté l'augmentation des taux de résistance aux agents antimicrobiens en Algérie et à travers le monde.

2.1. La Résistance aux β -lactamines

Dans notre enquête, 4 articles seulement ont rapportés des taux de résistance aux pénicillines (autres que la pénicilline M) (Rebiahi et al., 2011 ; Basset et al., 2015 ; Aчек et al., 2018 ; Aouati et al., 2021). Leurs résultats montrent des taux de résistances élevés : 100% à l'hôpital Bologhine Ibn Ziri d'Alger (Basset et al., 2015), 98% au CHU de

Constantine (Aouati et al., 2021), 96,81% au CHU de Tlemcen(Rebiahi et al., 2011)et 94,44%à l'hôpital Mohammed Boudiaf de Médéa(Achek et al., 2018). En effet, les taux de résistance élevés aux pénicillines ont été également détectés dans différentes régions du monde tel que l'Espagne (100%) (Galego et al., 2020), Nigeria (100%) (Shittu et al., 2011), Afghanistan (100%) (Naimi et al., 2021), la Russie (98%) (Gostev et al., 2017) et la France (90%) (Titécat et al., 2015).

Le phénomène le plus marquant dans l'ensemble des articles analysés c'est la résistance des *staphylococcus aureus* à la méticilline (SARM). Cette résistance a été détectée en utilisant les antibiotiques oxacilline et/ou céfoxitine. Les pourcentages les plus importants de SARM (figure 41) ont été détectés à l'hôpital Bologhine Ibn Ziri d'Alger (100%) (Basset et al., 2015), au CHU de Constantine (80%) (Aouati et al., 2021), au CHU de Tlemcen (75%) (Rebiahi et al., 2011), à l'hôpital Didouche Mourad de Constantine (73%) (Ouchenane et al., 2010), à l'hôpital militaire de Constantine (63,30%) (Zerrouki et al., 2015), aux hôpitaux de Médéa et Ain Defla (58,8%) (Achek et al., 2021) et au CHU d'Annaba (57,03%) (Djahmi et al., 2013). Un taux moyen d'isolements a été trouvé au CHU d'Alger (35,81%)(Remdani-Bougoussa et al., 2006 ; Antri et al., 2010), tandis que les proportions les plus faibles ont été observées à l'hôpital Mohamed Boudiaf de Médéa (6.1%)(Achek et al., 2018) et au CHU Frantz-fanonet l'hôpital d'Amizour de Béjaia (1,5%) (Djoudi et al., 2014). Les pourcentages élevés de SARM trouvés dans la majorité des établissements étudiés sont forcément liés à l'utilisation massive des β -lactamines dans les hôpitaux algériens.

Différents taux d'isolement de SARM ont été également rapportés dans plusieurs pays du monde : au Maroc (98%) (Benouada et al., 2009), en Russie (67%) (Gostev et al., 2017), en Afghanistan (66,3%) (Naimi et al., 2021). En Espagne (24,13%) (Gallego et al., 2020) et en France (20,6%) (Titécat et al., 2015).

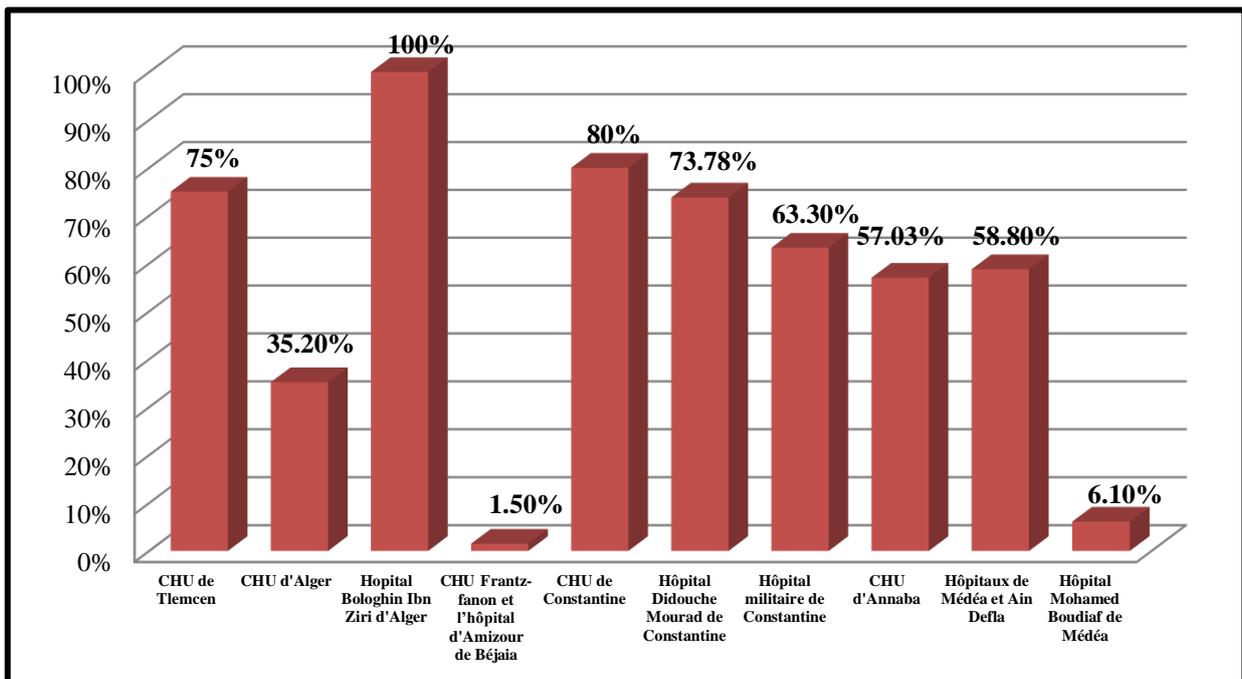


Figure 41 : Taux de SARM en milieu hospitalier en Algérie

2.2. Résistance aux aminosides

Concernant cette famille, trois antibiotiques sont utilisés : la kanamycine, la tobramycine et la gentamycine. Parmi ces molécules les taux de résistances les plus élevés ont été notés pour la kanamycine : 100% à l'hôpital Didouche Mourad de Constantine (Ouchenane et al., 2010), 78% au CHU de Constantine (Aouati et al., 2021), 67,16% au CHU d'Alger (Remdani-Bougoussa et al., 2006 ; Antri et al., 2010) et 27,78% à l'hôpital Mohammed Boudiaf de Médéa (Aчек et al., 2018).

pour la gentamycine et la tobramycine des taux de résistance très proches ont été trouvés dans l'ensemble des articles analysés (figure 42) (Remdani-Bougoussa et al., 2006 ; Antri et al., 2010 ; Ouchenane et al., 2010 ; Rebiahi et al., 2011 ; Aouati et al., 2021). De plus les taux de résistances les plus faibles ont été notés pour ces antibiotiques : 0% à l'hôpital Mohammed Boudiaf de Médéa (Aчек et al., 2018) et 6,25% à l'hôpital Didouche Mourad de Constantine (Ouchenane et al., 2010). Ces différentes constatations sont probablement liées aux différentes stratégies d'utilisation des aminosides dans les hôpitaux Algériens.

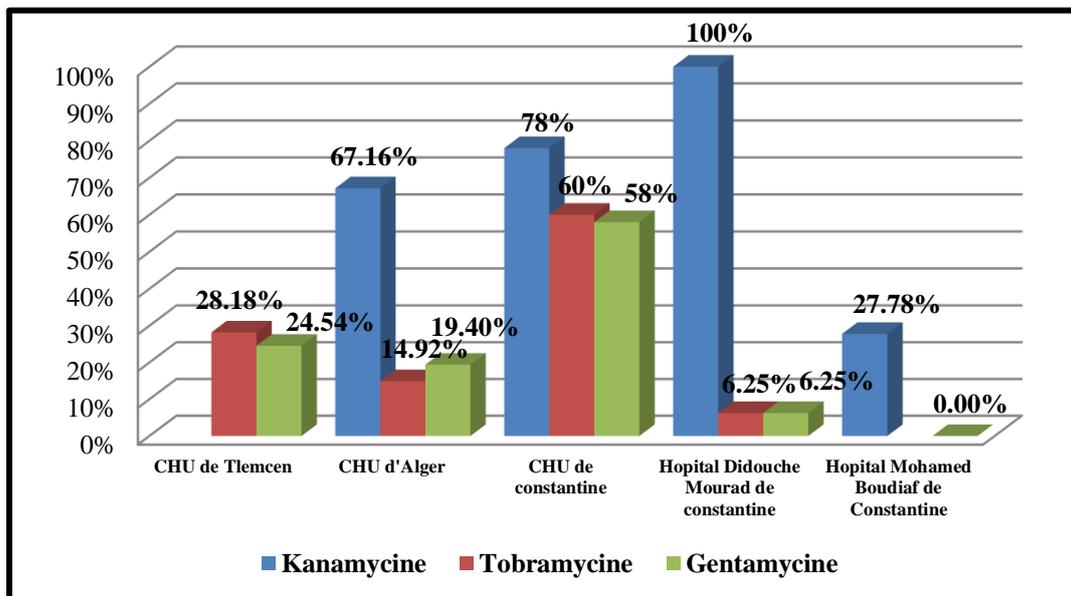


Figure 42: Taux de résistance aux Aminosides chez *S. aureus* en milieu hospitalier en Algérie

2.3. La résistance aux MLS

Concernant cette famille, les deux antibiotiques utilisés sont : l'érythromycine et la clindamycine. Notre étude montre que la clindamycine a une activité plus importante que l'érythromycine contre les souches hospitalières de *S. aureus* en Algérie (figure 43). En effet, les taux de résistance à l'érythromycine sont les suivants : 45,45% au CHU de Tlemcen (Rebiahi et al., 2011), 44,77% au CHU d'Alger (Remdani-Bougoussa et al., 2006 ; Antri et al., 2010), 36% au CHU de Constantine (Aouati et al., 2021), 27,8% à l'hôpital Mohammed Boudiaf de Médéa (Aчек et al., 2018) et 25% à l'hôpital Didouche Mourad de Constantine (Ouchenane et al., 2010). Cependant, les taux de résistance à la clindamycine sont les suivants : 13,18% au CHU de Tlemcen (Rebiahi et al., 2011), 9,5% à l'hôpital de Bologhine

Ibn Ziri d'Alger (**Basset et al., 2015**), 7,37% au CHU d'Alger (**Remdani-Bougouessa et al., 2006 ; Antri et al., 2010**), 6,25% à l'hôpital Didouche Mourad de Constantine (**Ouchenane et al., 2010**) et 6% au CHU de Constantine (**Aouati et al., 2021**).

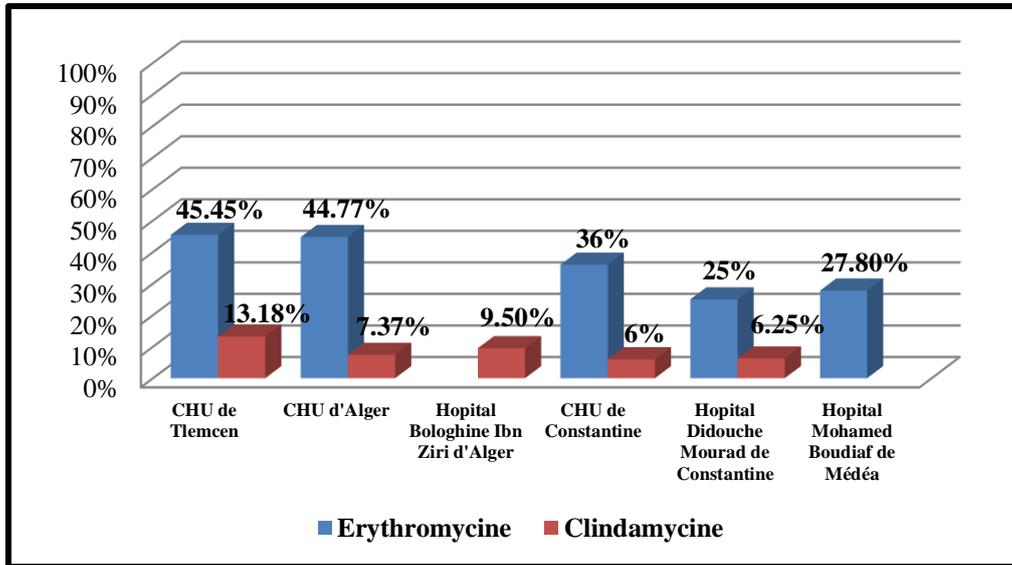


Figure 43 : Taux de résistance aux MLS chez *S.aureus* en milieu hospitalier en Algérie

2.4. La résistance à la tétracycline

Les taux de résistance à la tétracycline étaient variables (figure 44) : au CHU de Constantine (62%) (**Aouati et al., 2021**), à l'hôpital Bologhine Ibn Ziri d'Alger (58,3%) (**Basset et al., 2015**), au CHU d'Alger (58,20%) (**Remdani-Bougouessa et al., 2006 ; Antri et al., 2010**), à l'hôpital Didouche Mourad de Constantine (56,25%) (**Ouchenane et al., 2010**) et 44,4% à l'hôpital de Médéa Mohammed Boudiaf (**Achek et al., 2018**). Ces résultats concordent bien avec d'autres études réalisées en Russie (52%) (**Gostev et al., 2017**), en Nigeria (47,4%) (**Shittu et al., 2011**) et en Tunisie (39,4%) (**El hani et al., 2015**).

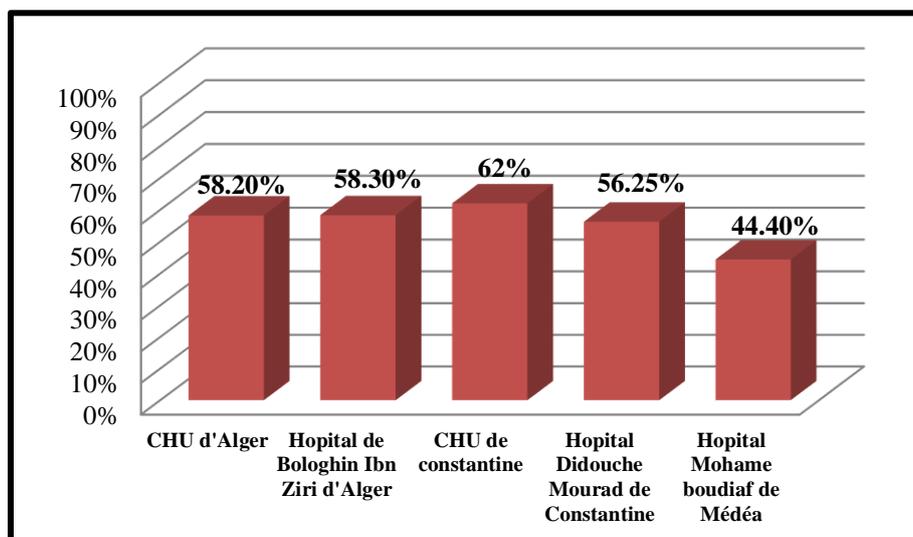


Figure 44: Taux de résistance à la tétracycline chez *S. aureus* en milieu hospitalier en Algérie

2.5. La résistance à l'acide fusidique

Des proportions élevées des souches résistantes à l'acide fusidique (figure 45) ont été notés au CHU d'Alger (89,55%) (Remdani-Bouguessa et al., 2006 ; Antri et al., 2010), à l'hôpital Didouche Mourad de Constantine (62,5%) (Ouchenane et al., 2010) et à l'hôpital Bologhine Ibn Ziri d'Alger (53,6%) (Basset et al., 2015). Or une faible proportion a été trouvée au CHU de Constantine (12%) (Aouati et al., 2021). En effet, des taux de résistance à l'acide fusidique ont été aussi trouvés au Maroc (58,43%) (Benouada et al., 2009), en France (28%) (Titécat et al., 2015) et en Tunisie (21%) (El hani et al., 2015).

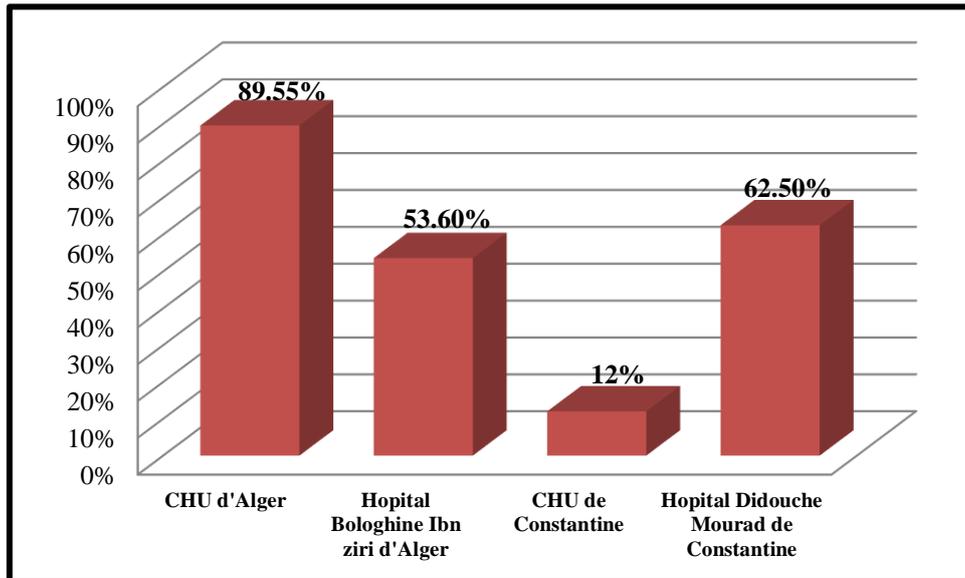
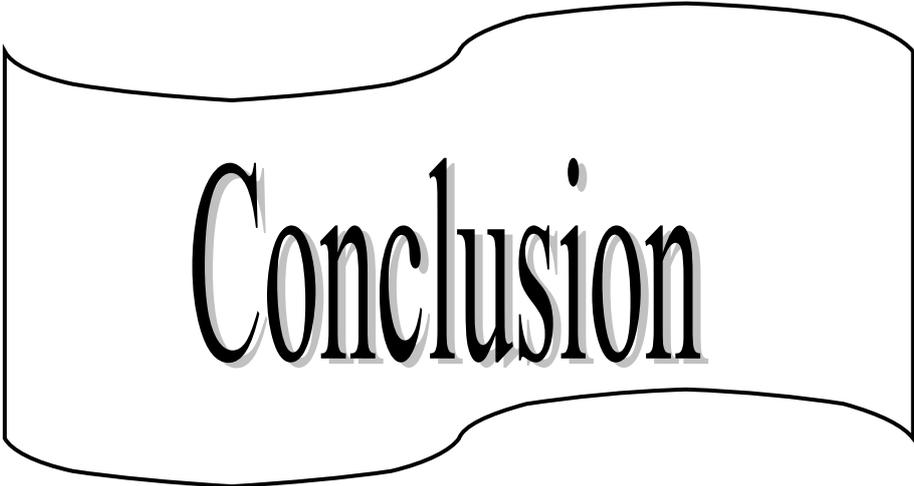


Figure 45 : Taux de résistance a l'acide fusidique chez *S. aureus* en milieu hospitalier en Algérie



Conclusion

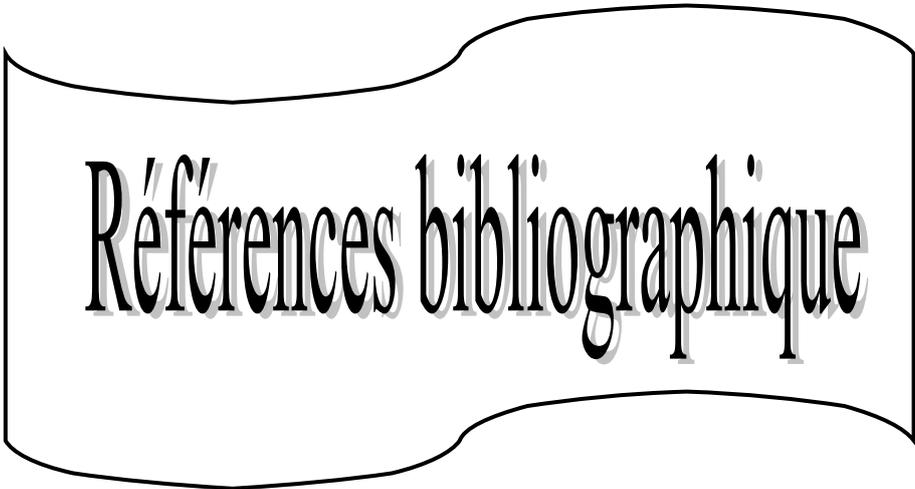
La résistance aux antibiotiques chez *S. aureus* est devenue un problème majeur de santé publique en Algérie et à travers le monde. En effet, Des constats récents suggèrent que l'épidémiologie du SARM est en train de changer dans plusieurs pays, y compris l'Algérie avec une augmentation spectaculaire des incidences dans les hôpitaux (**Bekhoucha et al., 2008**).

Dans cette étude les onze articles rapportant des données phénotypiques et/ou moléculaires sur des souches de *Staphylococcus aureus* multirésistantes dans les hôpitaux algériens, ont été analysés. Leurs résultats montrent des taux de résistance élevés aux β -lactamines, aux aminosides, à la tétracycline et à l'acide fusidique, molécules qui ont perdu leur activité contre les infections à *S. aureus*. Par ailleurs, les souches de *S. aureus* dans les hôpitaux algériens restent sensibles à la vancomycine, à la clindamycine, à la fosfomycine et aux sulfamides/triméthoprimesse qui augmente le choix des associations d'antibiotiques, associations indispensables pour le traitement des infections nosocomiales sévères (**David et al., 2008**).

Nous constatons donc, que l'efficacité des antibiotiques décroît au fil du temps, les *S. aureus* additionnent des résistances à diverses familles d'antibiotiques. On rapporte ainsi la détection de plusieurs gènes de résistance aux antibiotiques chez cette espèce dans les hôpitaux algériens. Il s'agit de gènes de résistance aux β -lactamines (*blaZ* et *mecA*), aux aminosides (*aacA-aphD*, *aphA*, *ant(9)-Ia*, *aph-Stph* et *aph(30)-IIIa*), aux MLS (*ermA* et *ermC*), aux quinolones (*norA* et *norB*), aux sulfamides/ triméthoprime (*dfrA*, *dfrE* et *dfrG*) et a la fosfomycine (*fosB*).

L'augmentation de la fréquence des souches des SARM et la résistance concomitante aux autres classes d'antibiotiques, sont désormais un fait établi au niveau des hôpitaux algériens. Cette multirésistance ne régresse pas facilement. Le risque d'impasses thérapeutiques est réel, ce d'autant qu'il n'existe pas de perspectives proches de mise sur le marché de nouveaux antibiotiques et que les glycopeptides, antibiotiques de dernier recours contre les *S. aureus* multirésistantes, commencent à perdre leur place dans l'arsenal thérapeutique.

Enfin, cet état reflète l'utilisation irrationnelle d'antibiotiques et l'absence d'une politique nationale bien définie. Pour cela, des efforts doivent être déployés afin de lutter contre l'émergence de la résistance aux antibiotiques chez *S. aureus* et limiter sa propagation, notamment par la prévention des infections, usage des tests rapides de diagnostic, la sensibilisation du public, la surveillance et la réflexion de l'usage des antibiotiques dans les hôpitaux, le renforcement des mesures d'hygiène hospitalière et le développement des nouveaux antibiotiques et des alternatives antibactériennes tel que La phagothérapie.



Références bibliographique

- Achek, R., El-Adawy, H., Hotzel, H., Hendam, A., Tomaso, H., Ehricht, R., et al. (2021). Molecular Characterization of *Staphylococcus aureus* Isolated from Human and Food Samples in Northern Algeria. *Pathogens*, 10, 1276.
- Achek, R., Hotzel, H., Cantekin, Z., Nabi, I., Hamdi, T.M., Neubauer, H., et al. (2018). Emerging of antimicrobial resistance in staphylococci isolated from clinical and food samples in Algeria. *BMC Research Notes*, 11(1).
- Agaly Dicko, O. (2013). Prevalence des souches de *staphylococcus aureus* résistantes a la metiiciilline au chu du point G de 2007—2009. Thèse de doctorat en pharmacie, Mali.
- Aissou, M et Bousenane, N.EH. (2017). Etude de la résistance aux antibiotiques des souches *Staphylococcus aureus* isolées du milieu hospitalier. Thèse Master en Microbiologie : Larbi Ben Mhidi -Oum El Bouaghi,
- Ala'Aldeen, A.A.D., et Hiramatsu, K. (2004) *Staphylococcus Aureus* Molecular and Clinical Aspects. *Horwood Publishing Limited*, England
- Almeida, L.M., Lebreton, F., Gaca, A., Bispo, P.M., Saavedra, J.T., Calumby, R. et al (2020). Transferable Resistance Gene *oprA* in *Enterococcus faecalis* from Swine in Brazil. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.
- Aman, M.J., Karauzum, M.G., Bowden et Nguyen, T.L. (2010). Structural model of the pre-pore ring-like structure of Panton-Valentine leukocidin: providing dimensionality to biophysical and mutational data. *J. BioMol Struct. Dyn*, 28.
- Antimicrobial resistance collaborators. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *The LANCET*. Montréal, Vol. 399
- Antri, K., Rouzic, N., Dauwalder, O., Boubekri, I., Bes, M., Lina, G., et al. (2010). High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone ST80-IV in hospital and community settings in Algiers. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(4), pp.526–532.
- Aouati, H., Hadjadj, L., Aouati, F., Agabou, A., Ben Khedher, M., Bousseboua, H., et al. (2021). Emergence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* ST239/241 SCCmec-III Mercury in Eastern Algeria. *Pathogens*, 10, pp1503.
- Arthur, M., Brisson-Noel, M., et Courvalin, P. (1987). Origin and evolution of genes specifying resistance to macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics: data and hypotheses. *Antimicrobial Chemotherapy*, 20, pp. 783-802.
- Astley, R., Miller, F.C., Mursalin, M.H., Coburn, P.S., et Callegan, M.C. (2019). An Eye on *Staphylococcus aureus* Toxins: Roles in Ocular Damage and Inflammation. *Toxins*, 11(6), pp. 356.
- Avril, L.J., Dabernah, H., Denis, F., et Monteil, H. (1992). Bacteriologie Clinique. *Edition Marketing*, Paris, pp.9-21.
- Avril, J.L., Dabernat, H., Denis, F., Monteil, H. (2000). Bactériologie clinique. 2Ed, *Ellipses*.

- Ayad A. (2010). Etude de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries au niveau du CHU de Tlemcen. Thèse de magister, Tlemcen.
- Bagnoli, F., Rappuoli, R., et Grandi, G. (2017). *Staphylococcus aureus* Microbiology, Pathology, Immunology, Therapy and Prophylaxis. *Springer*, pp. 37-43
- Baltz, R.H. (2009). Daptomycin: mechanisms of action and resistance, and biosynthetic engineering. *Current Opinion in Chemical Biology*, 13(2), pp.144–151.
- Basset, P., Amhis, W., et Blanc, D.S. (2015). Changing molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an Algerian hospital. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 9(02), 206.
- Bégué, P., et Astruc, J. (1999). *Pathologie infectieuse de l'enfant*, Masson, pp.612 .
- Benaissa, A. (2021) Techniques D'analyse Microbiologique Avec exercices corrigés. Polycoché du cours 3ème Année Licence Microbiologie, Tamanrasset.
- Benbouabdellah, S Et Ziane, D .(2015). Prévalence de souches de *Staphylococcus aureus* dans le lait cru et les produits laitiers artisanaux. Mémoire de Master microbiologie, Tizi-Ouzou.
- Benslama, A. (2016). Les techniques de base de la biologie moléculaire. Université Mohamed-Khider-Bisekra.
- Berche, P. (2007). Une histoire des microbes. *John Libbey eurotext*, Paris, pp. 28-30.
- Berger-Bachi, B.(1997) . Résistance aux bêta-lactamines. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 27, pp.195-200
- Bes, M et Brun, Y. (2002). *Staphylococcus* : actualités taxonomiques et identification. *Masson*, (343), pp. 23-24.
- Bose, J.L. (2016). *The Genetic Manipulation of Staphylococci Methods and Protocols*. *Springer Science + Business Media*.
- Boumelit, A et Chenatlia, M. (2014). Contribution à l'étude de l'effet de produits cosmétiques sur la flore cutané. Thèse Master en Microbiologie de l'environnement, Université 8 Mai 1945, Guelma.
- Bourgeois-Nicolaos, N., et Guillet-Caruba, C. (2012). Glycopeptides. *EMC - Maladies Infectieuses*, 9(2), pp.1–10.
- Bouvet, E. (2010). Guide d'antibiothérapie Pratique. *Lavoisier S.A.S*. Paris.
- Bozdogan, B et Appelbaum, P. C. (2004). Oxazolidinones: activity, mode of action, and mechanism of resistance. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 23(2), pp.113–119.

- Buxeraud, J., et Faure, S. (2016). Les macrolides et les cyclines. *Actualités Pharmaceutiques*, 55(558), pp.7–12.
- Buxeraud, J., et Faure, S. (2016). Les antibiotiques divers. *Actualités Pharmaceutiques*, 55(558), pp.24–27.
- Calgagno F., Lacroix R. (2011). *Pharma-memo Infectiologie. VernazobresGreco*. Paris, France, pp.246
- Camille, D. (2010). Surveillance sanitaire et microbiologique des eaux, *lavoisier* . pp. 144-150.
- Carroll, K.C., Hobden, A.J., Miller, S., Morse, S.A., Mietzner, T.A., Detrick, B., et al . (2016). *Medical Microbiology. McGraw-Hill Education: Vingt-septième édition*. pp. 203-209,377-394.
- Cavallo, J.D., Fabre, R., Jehl, F., Rapp, C., et Garrabé, E. (2004). Bêtalactamines. *EMC - Maladies Infectieuses*, 1(3), pp.129–202.
- Challal, W. (2018). Caractérisation moléculaire des souches de *Staphylococcus aureus* isolées a partir des denrées alimentaires. Thèse Doctorat en Microbiologie: L'Université d'Oran 1 Ahmed Ben Bella.
- Chambers, H.F. (1997). Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clinical Microbiology Reviews*, 10(4), pp. 781–791.
- Champney, W.S. (2008). *New Antibiotic Targets. Humana Press Inc* .
- Chandrakanth, K., R., Raju, S., et Patil, S. A. (2008). Aminoglycoside-Resistance Mechanisms in Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus* Clinical Isolates. *Current Microbiology*, 56(6), pp.558–562.
- Charlier, P., Coyette, J., Dehareng, D., Dive, G., Duez, C., Dusart, J., et al (1989). Résistance bactérienne aux β -lactamines. *médecine/sciences*, 14(5), pp.544-55
- Chibi, A. (2015). Evaluation de formation de biofilm par *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* isolées de CHU Tlemcen. Mémoire de Master microbiologie, Tlemcen.
- Chopra, I. (1976). Mechanisms of Resistance to Fusidic Acid in *Staphylococcus aureus*. *Journal of General Microbiology*, 96(2), pp. 229–238.
- Christiansen, M.T. (2014). Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Sequence Type 398. *National Food Institute*. pp.17 .
- Christopher, W. (2003). *Antibiotics: actions, origins, resistance .ASM Press, Washington*
- Cohen, Y et Jacquot, C.(2008).*Pharmacologie*.6 Ed: *Masson*.
- Comte, D., Petitpierre, S., Bart, P.A., et Spertini, F. (2012). Allergie aux β -lactamines. *Médicale Suisse*, 8, pp.836-42.

- Cong, Y., Yang, S., et Rao, X. (2020). Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* infections: A review of case updating and clinical features. *Journal of Advanced Research*, 21, pp.169–176.
- Courcol, R. (2009). Quelles utilisations de la spectrométrie de masse de type MALDI-TOF en microbiologie médicale ? *Revue Francophone Des Laboratoires*, (416), pp.61–64.
- Crossley, K., Loesch, D., Landesman, B., Mead, K., Chern, M., et Strate, R. (1979). An Outbreak of Infections Caused by Strains of *Staphylococcus aureus* Resistant to Methicillin and Aminoglycosides. I. Clinical Studies. *Journal of Infectious Diseases*, 139(3), pp.273–279.
- Crossley, K.B., Jefferson, K.K., Archer, G.L., et Fowler Jr, V.G. (2009). *Staphylococci in Human Disease*. 2 Ed: *Blackwell Publishing Ltd*.
- Dale, G. E., Broger, C., D' Arcy, A., Hartman, P. G., DeHoogt, R., Jolidon, S., et al . (1997). A single amino acid substitution in *Staphylococcus aureus* dihydrofolate reductase determines trimethoprim resistance Edited by T.Richmond. *Journal of Molecular Biology*, 266(1), pp.23–30.
- Daurel, C., et Leclercq, R. (2008). L'antibiogramme de *Staphylococcus aureus*. *Francophone Des Laboratoires*, 407, pp.81-90.
- David, R. (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. Diplôme d'état de docteur en Pharmacie, Angers.
- Delarras, C. (2014). *Pratique en microbiologie de laboratoire*. *Lavoisier*.
- Demoré, B., Grare, M., et Duval, R. (2018). *Pharmacie clinique et thérapeutique 4ème édition*. Chapitre 42 : Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation. *Masson*.
- Denis, F., Ploy, M., Martin, CH., Bingen, E., et Quentin, R.(2007). *Bactériologie médicale Techniques usuelles*. *Masson*, Paris.
- Diekema, D. J., et Jones, R. N. (2001). Oxazolidinone antibiotics. *The Lancet*, 358 (9297), pp.1975–1982.
- Djahmi, N., Messad, N., Nedjai, S., Moussaoui, A., Mazouz, D., Richard, J.-L., et al. (2013). Molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* strains isolated from inpatients with infected diabetic foot ulcers in an Algerian University Hospital. *Clinical Microbiology and Infection*, 19 (9), pp.398–404.
- Djoudi, F., Benallaoua, S., Aleo, A., Touati, A., Challal, M., Bonura, C., et al . (2014). Descriptive Epidemiology of Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Among Patients Admitted to Two Healthcare Facilities in Algeria. *Microbial Drug Resistance*, 21(2), pp.218–223.

- Dobie, D. (2004). Fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus*. *Archives of Disease in Childhood*, 89(1), pp.74–77.
- Dougherty, T. J., et Pucci, M.J. (2012) Antibiotic Discovery and Development. *Springer Science+Business Media*, New York.
- Dumitrescu, O., Dauwalder, O., Boisset, S., Reverdy, M.E., Tristan, A., Vandenesch, F. (2010). Résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus* Les points-clés en 2010. *Médecine Sciences*, Paris, 26(11).
- El Boujnouni, A. (2020). Histoire De La Resistance Bacterienne Aux Antibiotiques. Thèse de doctorat en pharmacie, Rabat .
- El Hamzaoui, S., Benouda, A., Allali, F., Abouqual, R., Elouennass, M .(2009) . Sensibilité aux antibiotiques des souches de *Staphylococcus aureus* isolées dans deux hôpitaux universitaires à Rabat, Maroc. *médecine et maladies infectieuses*, (39), pp. 891-895 .
- Elhani, D., Gharsa, H., Kalai, D., Lozano, C., Gómez, P., Boutheina, J., et al.(2015). Clonal lineages detected among tetracycline resistant MRSA isolates of a Tunisian Hospital, with detection of lineage ST398. *Journal of Medical Microbiology*, 64(6), pp. 623-629 .
- 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, Université d'Angers, (749). pp.158.
- Fan, R., Li, D., Feßler, A. T., Wu, C., Schwarz, S., et Wang, Y. (2017). Distribution of *optrA* and *cfr* in florfenicol-resistant *Staphylococcus sciuri* of pig origin. *Veterinary Microbiology*, 210, pp.43–48
- Feßler, A.T., Li, J., Kadlec, K., Wang, Y., et Schwarz, S. (2018). Antimicrobial Resistance Properties of *Staphylococcus aureus*. *Staphylococcus aureus*, pp. 57–85.
- Fenselau, C., et Demirev, P.A. (2001). Characterization of intact microorganisms by MALDI mass spectrometry. *Mass Spectrom Rev*, 20, pp.157–71.
- Ferry, T., Perpoint, T., Vandenesch, F., et Etienne, J. (2005). Virulence determinants in *Staphylococcus aureus* and their involvement in clinical syndromes. *Current Infectious Disease Reports*, 7(6), pp.420–428.
- Fetsch, A. (2018). *Staphylococcus aureus*. Elsevier Inc. pp. 57-75
- Finch, G.R., Greenwood, D., Norrby, S.R., et Whitley, R.J. (2010). Antibiotic and Chemotherapy, Elsevier Limited. pp.145-344.
- Foster, T.J. (2009). Colonization and infection of the human host by staphylococci: adhesion, survival and immune evasion. *Veterinary Dermatology*, 20, pp.456–470.

- Foster, T.J. (2017). Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. *FEMS Microbiology*, 41(3), pp.430-449
- Freeman-Cook, L., et Freeman-Cook, K. (2006). *Staphylococcus Saureus Infections*. *Chelsea House Publishers*. 26
- Gaillard, J-L., et Simonet, M. (1988). Bactériologie bactéries des infections humaines .*Médecine sciences* .France .
- Gallagher, J.C., et MacDougall, C. (2012). Antibiotics Simplified. 2Ed: *Jones & Bartlett Learning*.
- Gillespie, S.H., et Hawkey, P.M. (2006). Principles and Practice of Clinical Bacteriology. 2Ed: *John Wiley & Sons Ltd*, pp.73.
- Gillespie, S et Bamfort, K. (2012) Medical microbiology and infections at a Glance .*Wiley-Blackwell*, pp.31-32
- Gostev, V., Kruglov, A., Kalinogorskaya, O., Dmitrenko, O., Khokhlova, O., Yamamoto, et al . (2017). Molecular epidemiology and antibiotic resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* circulating in the Russian Federation. *Infection, Genetics and Evolution*, 53, pp.189–194.
- Grappin, M., Chavanet, P., et Portier, H. (1998). Bêtalactamines. *Elsevier*, Paris
- Guardabassi, L et Courvalin, P. (2006). Modes of Antimicrobial Action and Mechanisms of Bacterial Resistance. *Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin*, pp.1–18.
- Guilfoile, P.G., Alcamo, E.I., et Heymann, D. (2007) .Antibiotic resistant Bacteria. *Chelsea House*.
- Guo, Y., Song, G., Sun, M., Wang, J., et Wang, Y. (2020). Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Cellular and infection Microbiology*. 10 (107), pp.1-8.
- Gutmann, L. (1986). Mécanisme de résistance non enzymatique aux bêta-lactamines et épidémiologie de la résistance. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 16(11), pp.655–660.
- Gutmann, L et Williamson, R. (1987). Paroi bactérienne et bêta-lactamines. *Médecine sciences*. 2(3), pp. 75-81.
- Hart, T. et Shears, P. (1997). Atlas de poche de microbiologie. *Flammarion Médecine-Sciences*, France.
- Harvey, R.A., Fisher, B.D et Cornelissen, C.N. (2013). Microbiology. Lippincott’s Illustrated Reviews. *Lippincott Williams & Wilkins* ,China.
- Hashmi, M.Z., Strezov, V., et Varma, A. (2017) .Antibiotics and Antibiotics Resistance Genes in Soils. *Springer*.
- Hauser, A. R. (2013) Antibiotic Basics for Clinicians: The ABCs of Choosing the Right Antibacterial Agent. 2ème édition: *Lippincott Williams & Wilkins* .

Henard, S., et Rabaud, C. (2012). Glycopeptides. *EMC - Traité de Médecine AKOS*, 7(1), pp.1–5.

Hiramatsu, K., Hanaki, H., Ino, T., Yabuta, K., Oguri, T., Tenover, F.C. (1997). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 40(1), pp.135–136

Hiron, A., Falord, M., Valle, J., Débarbouillé, M., et Msadek, T. (2011). Bacitracin and nisin resistance in *Staphylococcus aureus*: a novel pathway involving the BraS/BraR two-component system (SA2417/SA2418) and both the BraD/BraE and VraD/VraE ABC transporters. *Molecular Microbiology*, 81(3), pp.602–622.

Honeyman, A.L., Friedman, H., et Bendinelli, M. (2002) *Staphylococcus aureus* Infection and Disease . *Kluwer Academic* , New York.

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Daptomycine#/media/Fichier:Daptomycin2.png>

<https://microbiologie-clinique.com/>

<https://microbiologie-clinique.com/Baird-Parker-Agar.html>

Jehl, F., Chabaud, A., et Grillon, A. (2015). L'antibiogramme : diamètres ou CMI ? *Journal Des Anti-Infectieux*, 17(4), pp.125–139.

Ji, Y. (2014). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Protocols. 2Ed : *Science+Business Media*.pp.1-19

Jian Wang, J., Macneil, J.D., et Kay, J.F. (2012). Chemical Analysis of Antibiotic Residues in Food. *John Wiley & Sons*. pp.08-45.

Jolyguillou, M. (2006). Intérêt de l'E-test dans le suivi de l'antibiothérapie. *Réanimation*, 15(3), pp.237–240.

Kadri, K. (2019). Polymerase Chain Reaction (PCR): Principle and Applications. *Synthetic Biology. New Interdisciplinary Science*.

Kakoullis, L., Papachristodoulou, E., Chra, P., et George, P. (2021). Mechanisms of Antibiotic Resistance in Important Gram-Positive and Gram-Negative Pathogens and Novel, *Antibiotic Solutions*, 10, 415.

Kalan, L., Perry, J., Koteva, K., Thaker, M., et Wright, G. (2013). Glycopeptide Sulfation Evades Resistance. *Journal of Bacteriology* , 195, pp.167–171.

Kaleem, F., Usman, J., Khalid, A., Hassan, A., et Omair, M. (2011). Comparison of in vitro efficacy of linezolid and vancomycin by determining their minimum inhibitory concentrations against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Journal Of Pakistan Medical Association*, 61 (4).

- Kayili, E., et Sanlibaba, P. (2020). Prevalence, characterization and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from traditional cheeses in Turkey. *International Journal of Food Properties*, 23(1), pp.1441–1451
- Kayser, F.H., A. Bienz, K.A., Eckert, J., et Zinkernagel, R.M. (2005). *Medical Microbiology*. Thieme Stuttgart, New York. pp.229-233.
- Kénanian, G. (2018). *Staphylococcus aureus* se met transitoirement en dormance pour utiliser les acides gras de l'hôte et échapper à une inhibition par un anti-FASII : quel signal active son réveil ? .Thèse de doctorat microbiologie, Paris-Sud.
- Kim, T.K., Hewavitharana, A.K., Shaw, P.N., et Fuerst, J.A. (2006). Discovery of a New Source of Rifamycin Antibiotics in Marine Sponge Actinobacteria by Phylogenetic Prediction. *Applied And Environmental Microbiology*, 72 (3), 2118–2125
- Kolle, W et Hetsch, H.(1911). *Bactériologie expérimentale appliquée à l'étude des maladies infectieuses*. 2: ATAR, Genève , pp.331-332.
- Kon, K., et Rai, M. (2016). *Antibiotic Resistance Mechanisms and New Antimicrobial Approaches*. Elsevier Inc.
- Kong, C., Chee, C.-F., Richter, K., Thomas, N., Abd. Rahman, N., et Nathan, S. (2018). Suppression of *Staphylococcus aureus* biofilm formation and virulence by a benzimidazole derivative, UM-C162. *Scientific Reports*, 8(1).
- Krause, K.M., Serio, W.A., Kane, T.R., et Connolly, L.E.(2016). *Aminoglycosides: An Overview*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 6(6).
- Kumar, S. (2012). *Textbook of Microbiology*. Jaypee Brothers Medical Publishers, pp.229-721.
- Kwak, Y. G., Truong-Bolduc, Q. C., Bin Kim, H., Song, K.-H., Kim, E. S., & Hooper, D. C. (2013). Association of norB overexpression and fluoroquinolone resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* from Korea. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(12), pp.2766–2772.
- Larparent , J.P et Larparent, M.G.(1997). *Momento technique de microbiologie*.3Ed : lavoisier
- 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*.Diplome De Doctorat, Lyon
- Le Loir, Y., Baron,F et Gautier,M.(2003).*Staphylococcus aureus* and food poisoning.Staphylococcus aureus and food poisoning. *Genetics and Molecular Research* 2, pp.10.
- Leach, K.L., Brickner, S. J., Noe, M. C., et Miller, P. F. (2011). Linezolid, the first oxazolidinone antibacterial agent. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1222(1), pp.49–54

- Leclercq, R. (2002). Mechanisms of Resistance to Macrolides and Lincosamides: Nature of the Resistance Elements and Their Clinical Implications. *Clinical Infectious Diseases*, 34(4), pp.482–492.
- Leclercq, R., ET Courvalin, P. (1991). Bacterial Resistance to Macrolide, Lincosamide, and Streptogramin Antibiotics by Target Modification. *American Society for Microbiology*, 35 (7), pp.1267-1272.
- Leclercq, R., Soussy, C., Weber, P., Moniot-Ville, N., et Dib, C. (2003). Activité in vitro de la pristinamycine vis-à-vis des staphylocoques isolés dans les hôpitaux français en 1999–2000. *Pathologie Biologie*, 51(7), pp.400–404.
- Leclercq, R., Bismuth, R et Pierre, J. (1990). Sensibilité et résistance aux antibiotiques des staphylocoques à coagulase négative. *médecine et maladies infectieuses*, pp.29-40
- Leclere, H., Gaillard, J-L., et Simonet, M. (1995). Microbiologie générale la bactérie et le monde bactérien. *DOIN*, France. pp. 438-440.
- Lina, G. (2006). Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains Resistant to Multiple Antibiotics and Carrying the Panton-Valentine Leukocidin Genes in an Algiers Hospital. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 3(50), pp.1083–1085
- Liu, W.T., Chen, E.Z., Yang, L., Peng, C., Wang, Q., Xu, Z., et al. (2021). Emerging resistance mechanisms for 4 types of common anti-MRSA antibiotics in *Staphylococcus aureus*: A comprehensive review. *Microbial Pathogenesis*, 156, 104915.
- Lowy, F.D. (1998). *Staphylococcus aureus* Infections. *New England Journal of Medicine*, 339(8), pp.520–532.
- Lowy, F.D. (2003). Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *Science In Medicine*, 111, pp.1265–1273
- Lowy, F.D. (2007). Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *The Journal of Clinical Investigation*, 9(111).
- Lydyard, M.P., Cole, M.F., Holton, J., Irving, W.L., Porakishvili, N., Venkatesan, P., et al. (2010) Preface to Case Studies in Infectious Disease *Staphylococcus aureus*. *Garland Science, Taylor & Francis*.
- Madigan, M.T., Bender, K.S., Buckley, D.H., Sattley, W.M., et Stahl, D.A. (2019). Brock Biology of Microorganisms. 15^{Ed}: *Pearson Education Limited*
- Madigan, M.T., Martinko, Stahl, D.A., et Clark, D.P. (2012). Brock Biology of Microorganisms 30^{Ed}: *Pearson Education, Inc*, pp.961
- Mérens, A., et Servonnet, A. (2010). Mécanismes et épidémiologie de la résistance aux fluoroquinolones en 2010. *Revue Francophone Des Laboratoires*, (422), pp.33–41.

- Mertz, D., Frei, R., Jaussi B., Tietz, A., Stebler, C., Fluckiger, U., et al. (2007). Throat Swabs Are Necessary to Reliably Detect Carriers of *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases*, pp.475.
- Mesli, E. (2014). Etude multicentrique de la résistance aux antibiotiques chez *Acinetobacter baumannii*. Thèse De Doctorat en Biochimie Appliquée, Tlemcen.
- Meyohas, MC. (1998). Antibiotiques à activité antistaphylococcique. *Elsevier*, Paris
- Michalopoulos, A. S., Livaditis, I. G., et Gougoutas, V. (2011). The revival of fosfomicin. *International Journal of Infectious Diseases*, 15(11), pp.732–739.
- Michel-Briand, Y. (2009). Une histoire de la résistance aux antibiotiques: à propos de six bactéries. *L'Harmattan*, Paris ,
- Michel-Briand, Y. (2012). Aspects de la résistance bactérienne aux antibiotiques. *L'Harmattan*, Paris,
- Miklasińska-Majdanik, M. (2021). Mechanisms of Resistance to Macrolide Antibiotics among *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics*, 10(11)
- Miliotis, M.D et Bier, J.B. (2003). International Handbook of Foodborne Pathogens. *CRC Press*, pp.4-20
- Miller, W. R., Bayer, A. S., et Arias, C. A. (2016). Mechanism of Action and Resistance to Daptomycin in *Staphylococcus aureus* and Enterococci. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(11).
- Morel, A.S. (2017). Fosfomicine et lincomycine sur *Staphylococcus aureus* et non aureus Proposition de diamètres critiques. Concentrations minimales bactéricides de la lincomycine. Thèse doctorats en pharmacie, université Aix , Marseille .
- Moustradier, G. (1968). Bactériologie médicale. *Malione*, France.
- Muñoz-Gallego, I., Mancheño, M., Pérez-Montarelo, D., Viedma, E., Chaves, F et Lora-Tamayo, J. (2020). *Staphylococcus aureus* native arthritis over 10 years. *Médecine et Maladies Infectieuses*.
- Naimi, A.M., André, C., Bes, M., Tristan, A., Gustave, C.A., Vandenesch, F et al. (2021). Antibiotic resistance profile and molecular characterization of *Staphylococcus aureus* strains isolated in hospitals in Kabul, Afghanistan. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, (40), pp.1029–1038 .
- Nauciel, ch., et Vildé, J. (2007). Bactériologie médicale. *Masson SAS*, pp. 49–79.
- Nomura, R., Nakaminami, H., Takasao, K., Muramatsu, S., Kato, Y., Wajima, T., et al. (2020). A class Aβ-lactamase produced by borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* hydrolyzes oxacillin. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 22 .
- O'Brien, F. G. (2002). Genetic characterization of the fusidic acid and cadmium resistance determinants of *Staphylococcus aureus* plasmid pUB101. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 50(3), 313–321.

- Otto, M.(2012). Staphylococcal Infections: Mechanisms of Biofilm Maturation and Detachment as Critical Determinants of Pathogenicity.*Annual Review of Medicine*, 64(1), pp.175–188.
- Ouchenane, Z., Smati, F., Rolain, J.-M., et Raoult, D. (2010). Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Algeria. *Pathologie Biologie*.
- Palavecino, E. (2007). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Protocols. *Humana Press*.
- Parker, M. W., et Feil, S. C. (2005). Pore-forming protein toxins: from structure to function. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 88(1), 91–142.
- Peleg, A.N., Miyakis, S., Ward, D.V., Earl, A.M., Rubio, A., Cameron¹, D.R., et al. (2012). Whole Genome Characterization of the Mechanisms of Daptomycin Resistance in Clinical and Laboratory Derived Isolates of *Staphylococcus aureus*.*PLoS ONE*, 7 (1) .
- Perronne, C. (1999). Les maladies infectieuses, *Doin*, pp.406
- Petinaki, E., et Papagiannitsis, C. (2019). Resistance of Staphylococci to Macrolides-Lincosamides- Streptogramins B (MLSB): Epidemiology and Mechanisms of Resistance. *Staphylococcus Aureus*, pp.117-127.
- Piémont, Y. (2003). Actualités sur les toxines de *Staphylococcus aureus*. *La Lettre de l'Infectiologue* ,Tome XIV, (1).
- Pilet, C., Bourdon, J.I., Toma, B., Marchal, N., Balbastre, C. (1997). Bactériologie médecine et vétérinaire systématique bactérienne, 2Ed: *ISBN*, France.
- Pourbaix, A., et Guérin, F. (2016). Fosfomycine, place et intérêt dans un contexte de multirésistance. *Journal Des Anti-Infectieux*, 18(3), pp.85–97
- Prescott, L.M., Hareley, et J.P., Klein, D.A. (2003). Microbiologie.2Ed : *Deboeck et larcier s.a* .
- Quijada, N. M., Hernández, M., Oniciuc, E.-A., Eiros, J. M., Fernández-Natal, I., Wagner, M., et al.(2019). Oxacillin-susceptible mecA-positive *Staphylococcus aureus* associated with processed food in Europe. *Food Microbiology*, 82, pp.107–110.
- Quincampoix, J.C., et Mainardi, J.L. (2001) .Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif. *Réanimation*, 10, pp.267-75.
- Rachel, J. Gordon, R.J., et Lowy, F.D. (2008). Pathogenesis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection.*Clinical Infectious Diseases*, 46,pp. 350–9
- Rahal, K. (2013). Les antibiotiques. *Office des publications universitaires*.
- Rahmoun, M. (2021). Caractérisation De Souches d'*EnterococcusSp*.Isolées Du Centre Hospitalo-Universitaire De Tlemcen Et Etude De Leur Antibiorésistance. Thèse de Doctorat en microbiologie, Tlemcen.

- Ramdani-Bougoussa, N., Bes, M., Meugnier, H., Forey, F., Reverdy, M.-E., Lina, G., ... Etienne, J. (2006). Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains Resistant to Multiple Antibiotics and Carrying the Panton-Valentine Leukocidin Genes in an Algiers Hospital. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(3), pp.1083–1085.
- Rebiahi, S. A., Abdelouahid, D. E., Rahmoun, M., Abdelali, S., et Azzaoui, H. (2011). Emergence of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* identified in the Tlemcen university hospital (North-West Algeria). *Médecine et Maladies Infectieuses*, 41(12), pp.646–651.
- Rebiahi, S. (2012). Caractérisation De Souches De *Staphylococcus Aureus* Et Etude De Leur Antibiorésistance Au Niveau Du Centre Hospitalo-universitaire De Tlemcen. Thèse de Doctorat En Biologie, Tlemcen.
- Reygaert, W.C. (2013). Antimicrobial resistance mechanisms of *Staphylococcus aureus*. *Academia*
- Romeo, T. (2008). Bacterial Biofilms. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, (322)
- Rotschafer, J. C., Andes, D. R., et Rodvold, K. A. (2016). Antibiotic Pharmacodynamics. *Methods in Pharmacology and Toxicology. Science+Business Media*, New York
- Ruppé, E. (2010). Épidémiologie des bêta-lactamases à spectre élargi : l'avènement des CTX-M. *Antibiotiques*, 12(1), pp.3–16.
- Sagar, S., Kaistha, S., Amar Jyoti Das, A.J., et Kumar, R. (2019). Antibiotic Resistant Bacteria: A Challenge to Modern Medicine, *Nature Singapore Pte Ltd*. pp. 18-42.
- Sampimon, O. C., Zadoks, R. N., De Vlieghe, S., Supré, K., Haesebrouck, F., Barkema, H. (2009). Performance of API Staph ID 32 and Staph-Zym for identification of coagulase-negative staphylococci isolated from bovine milk samples. *Veterinary Microbiology*, 136(3-4), pp.300–305.
- Saribas, Z., Tunckanat, F., et Pinar, A. (2006). Prevalence of erm genes encoding macrolide-lincosamide-streptogramin (MLS) resistance among clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in a Turkish university hospital. *Clinical Microbiology and Infection*, 12(8), 797–799.
- Schito, G.C. (2006). The importance of the development of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology and Infection*, 12, pp.3–8.
- Seng, P., Drancourt, M., Gouriet, F., La Scola, B., Fournier, P., Rolain, J. M., et al. (2009). Ongoing Revolution in Bacteriology: Routine Identification of Bacteria by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry. *Clinical Infectious Diseases*, 49(4), pp.543–551.
- Sharkey, L. K. R., Edwards, T. A., et O'Neill, A. J. (2016). ABC-F Proteins Mediate Antibiotic Resistance through Ribosomal Protection. *mBio*, 7(2).

- Sharkey, L. K. R., et O'Neill, A. J. (2018) Antibiotic Resistance ABC-F Proteins: Bringing Target Protection into the Limelight. *ACS Infectious Diseases*, 4(3), pp.239–246.
- Shekarabi, M., Hajikhani, B., Salimi Chirani, A., Fazeli, M., & Goudarzi, M. (2017). *Molecular characterization of vancomycin-resistant Staphylococcus aureus strains isolated from clinical samples: A three year study in Tehran, Iran*
- Shinabarger, D. (1999). Mechanism of action of the oxazolidinone antibacterial agents. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 8(8), pp.1195–1202.
- Shittu, A.O., Okon, K., Adesida, S., Oyedara, O., Witte, W., Strommenger, B., et al. (2011). Antibiotic resistance and molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* in Nigeria. *BMC Microbiology*. 11 (92).
- Simonet, M. (1988) .Structure mode d'action des antibiotiques et mécanisme de la résistance bactérienne. In : Berchem P, Gaillard JL et Simonet M. Bactériologie : les bactéries des infections humaines. *FLammarion*, Paris. pp.585-92
- Singleton, P., et Dausart, J. (2005). Bactériologie pour la médecine, la biologie, et les biotechnologies. 6Ed: *Dunod*, pp.454-466.
- Sköld, O. (2011). Antibiotics and Antibiotic Resistance. *John Wiley & Sons, Inc*, Canada.
- Soussy, C.J. (2006). Quinolones et bactéries à GRAM négatif. In: Courvalin, P., Leclercq, R., and Bingen, E. *Antibiogramme*. 2Ed : Paris ESKA 21 pp. 261-77.
- Soussy, C.J. (2012). Société Française de Microbiologie. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie: recommandations 2011. CA-SFM.
- Spicer, W. (2003). Pratique clinique en bactériologie mycologie et parasitologie .*Flammarion Médecine-Sciences*, Paris. pp.28 - 29.
- Stefani, S., Campanile, F., Santagati, M., Mezzatesta, M. L., Cafiso, V., et Pacini, G. (2015). Insights and clinical perspectives of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: A review of the available evidence. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 46(3), pp.278–289.
- Stettler, R et Trampuz, A.(2014).The “second life” of rifampicin. *Rev Médicale Suisse*, (10) pp.670–2
- Talano, K. P., et Chess, B. (2018). Foundations in microbiology. 10Ed: *McGraw-Hill Education*, pp.580-560.
- Tam, K., et Torres, V.J. (2018). *Staphylococcus aureus* Secreted Toxins and Extracellular Enzymes. *Microbiol Spectrum*, 7(2), pp.3-39.
- Tang, S. S., Apisarnthanarak, A., et Hsu, L. Y. (2014). Mechanisms of β -lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community- and healthcare-associated multidrug-resistant bacteria. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 78, pp.3–13.

- Tankovic, J., Aubry-Damon, H., et Leclercq, R. (1997). Résistance aux antibiotiques autres que les bêta-lactamines chez *Staphylococcus aureus*. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 27, 207–216.
- Taylor, S. D., et Palmer, M. (2016). The action mechanism of daptomycin. *Bioorganic et Medicinal Chemistry*, 24(24), 6253–6268.
- Thomas J. Dougherty, T.J., et Pucci, M.J. (2012). Antibiotic Discovery and Development. *Science+Business Medi.* pp.79.
- Titécat, M., Senneville, E., Wallet, F., Dezèque, H., Migaud, H., Courcol, R. J., et al. (2015). Microbiologic Profile of Staphylococci Isolated from Osteoarticular Infections: Evolution over Ten Years. *Surgical Infections*, 16(1), pp.77–83.
- Tortora, G.J., Funke, B.R., et Case, C.L. (2019). *Microbiology An Introduction*. 13Ed :Pearson Education. pp.564-573
- Truong-Bolduc, Q.C., Ding, Y., et Hooper, D.C. (2008). Posttranslational Modification Influences the Effects of MgrA on norA Expression in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology*, 190(22), pp.7375–7381.
- Ullah, F., Malik, S., Ahmed, J., Ullah, F., Shah, S., Ayaz, M., et al (2013). Investigation of the Genetic Basis of Tetracycline Resistance in *Staphylococcus aureus* from Pakistan. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 11(6).
- Vaara, M. (2019). Polymyxin Derivatives that Sensitize Gram-Negative Bacteria to Other Antibiotics. *Molecules*, 24(2), 249.
- Vincenot, F., Saleh, M., et Prévost, G. (2008). Les facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus*. *Francophone des Laboratoires*, 407, pp.61-67
- Vlaeminck, J., Raafat, D., Surmann, K., Timbermont, L., Normann, N., Sellman, B., et al., (2020). Exploring Virulence Factors and Alternative Therapies against *Staphylococcus aureus* Pneumonia. *Toxins*, 12(11), pp.721.
- Wang, Y., Li, X., Wang, Y., Schwarz, S., Shen, J., & Xia, X. (2018). Intracellular Accumulation of Linezolid and Florfenicol in OptrA-Producing *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus*. *Molecules*, 23(12), pp.3195
- Watkins, R. R., Holubar, M., et David, M. Z. (2019). Antimicrobial resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to newer antimicrobial agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.
- Weigelt, J.A. (2007). MRSA. *Informa Healthcare USA*.
- Wertheim, H.F., Melles, D.C., Vos, M.C., van Leeuwen W., van Belkum, A., Verbrugh H.A., et Nouwen, J.L. (2005). The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect*, 5.

Willey, J.M., Sherwood, L.M., et Woolverton, CH.J. (2008). *Microbiology, The McGraw-Hill Companies, Inc.*

Woodford, N. (2005). Biological counterstrike: antibiotic resistance mechanisms of Gram-positive cocci. *Clinical Microbiology and Infection*, 11, pp.2–21.

Wu, G., Abraham, T., Rapp, J., Vastey, F., Saad, N., et Balmir, E. (2011). Daptomycin: evaluation of a high-dose treatment strategy. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 38(3), pp.192–196.

Wu, Q., Sabokroo, N., Wang, Y., Hashemian, M., Karamollahi, S., & Kouhsari, E. (2021). Systematic review and meta-analysis of the epidemiology of vancomycin-resistance *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 10(1).

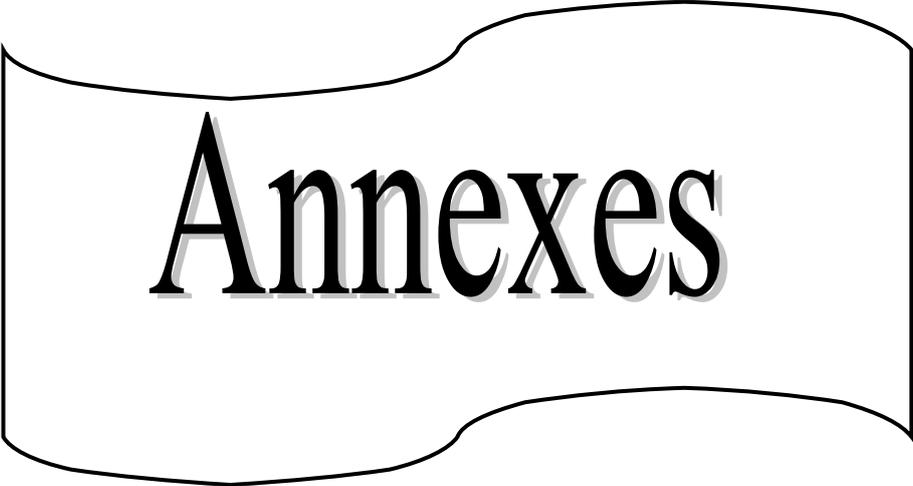
Yala, D., Merad, A.S., Mohamedi, D., et OuarKorich, M.N.(2001).résistance bactérienne aux antibiotiques. *Médecine du Maghreb*. 91, pp.13-4.

Yazdankhah, S. P., Asli, A. W., Sorum, H., Oppegaard, H., et Sunde, M. (2006). Fusidic acid resistance, mediated by fusB, in bovine coagulase-negative staphylococci. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 58(6), pp.1254–1256.

Yi, M., Zou, J., Tang, Y., Yuan, Y., Yang, B., Huang, J et al. (2022).Emergence of *optrA*-Mediated Linezolid Resistance in *Enterococcus faecium*: A Molecular Investigation in a Tertiary Hospital of Southwest China from 2014–2018. (15), pp.13—2

Yves, L., et, Michel, G. (2010). *Staphylococcus aureus. lavoisier* .

Zerouki, A., Abada, S., Tali-Maamar, H., Rahal, K., et Naim, M. (2015). Caractérisation des infections du site opératoire à *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline en chirurgie orthopédique et traumatologique dans un hôpital algérien.*Chirurgie Orthopédique et Traumatologique*, 101(2), pp.176–180.



Annexes

Annexe 1. Emerging of antimicrobial resistance in staphylococci isolated from clinical and food samples in Algeria

Achek et al. *BMC Res Notes* (2018) 11:662
<https://doi.org/10.1186/s13104-018-3762-2>

BMC Research Notes

RESEARCH NOTE Open Access

 CrossMark

Emerging of antimicrobial resistance in staphylococci isolated from clinical and food samples in Algeria

Rachid Achek^{1,2*}, Helmut Hotzel³, Zafer Cantekin³, Ibrahim Nabi¹, Taha Mossadak Hamdi², Heinrich Neubauer⁴ and Hosny El-Adawy^{3,4} 

Abstract

Objective: The antimicrobial resistance of staphylococci rose worldwide. In total, 96 *Staphylococcus* isolates from food and clinical samples were collected from two provinces in Algeria. The antimicrobial susceptibility testing was performed and resistance-associated genes were detected.

Results: Fifty-one strains were isolated from food samples and differentiated into 33 *Staphylococcus aureus* and 18 coagulase-negative staphylococci. Forty-five staphylococci were collected from hospital and community acquired infection cases. All *S. aureus* isolated from food were resistant to penicillin and 45.5% were resistant to tetracycline. The resistance rates of 45 clinical *Staphylococcus* isolates were 86.7%, 48.9%, 37.8% and 20.0% to penicillin, tetracycline, erythromycin and kanamycin, respectively. Nine isolates were confirmed as MRSA from food and clinical isolates. One *S. aureus* originated from food was confirmed as vancomycin-resistant. Multidrug-resistance was observed among 25.5% and 53.3% of food and clinical staphylococci, respectively. The *tetM/K*, *blaZ*, *aacA-aphD*, *ermC* and *mecA* genes were detected in food and clinical isolates. *ermA* gene was not found. This study provided insight into the status of antimicrobial resistance of staphylococci isolated from food and clinical samples in Algeria. Further investigations and surveillance programmes are mandatory.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, MRSA, Coagulase-negative staphylococci, Antimicrobial resistance, Algeria

Introduction

Staphylococci are the most isolated bacteria in nosocomial infections and foodborne illnesses globally and involved in severe systemic afflictions [1–6].

The mechanism of antimicrobials resistance in staphylococci was due to the acquisition of mobile genetic elements like plasmids and/or transposons [7–10]. Penicillin-resistance was due to the production of beta-lactamases which is encoded by the *blaZ* gene located chromosomally or on plasmids [11, 12]. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) where resistance is encoded by *mecA* gene is an important cause of human nosocomial infections worldwide [13, 14]. In *S. aureus* and CoNS tetracycline resistance is mediated by ribosomal encoded *tetM* gene and/or by *tetK* encoded efflux protein [15–17]. Ribosomal target modification, mediated by the presence of *ermA*, *ermB* and *ermC* in *S. aureus* and CoNS is associated with resistance to macrolides, lincosamides and type B streptogramins [17, 18]. For aminoglycoside resistance *aacA-aphD* genes are conferring cross-resistance to aminoglycosides such as gentamicin, tobramycin, kanamycin and amikacin [19–21].

Food is considered as an important vehicle for the spread of antibiotic-resistant bacteria [6, 22]. In meat-producing animals such as cattle, poultry and swine, antibiotics are mainly used for the treatment and prevention of several bacterial diseases which may lead to arise of antimicrobial resistance in various bacteria like

* Correspondence: achek@univ-bordj.dz; hosnyeladawy@fdu.edu.eg

¹ Faculty of Science, Uhaia University, Urban Tripoli, Medea, Algeria

⁴ Institute of Bacterial Infections and Zoonoses, Friedrich-Loeffler-Institut, Naumburger Str. 96a, 07743 Jena, Germany

Full list of author information is available at the end of the article

 © The Author(s) 2018. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Annexe 2. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone ST80-IV in hospital and community settings in Algiers

ORIGINAL ARTICLE

BACTERIOLOGY

High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone ST80-IV in hospital and community settings in Algiers

K. Antri¹*, N. Rouzic^{2,3}, O. Dauwalder^{2,3}, I. Boubekri¹, M. Bes^{2,3}, G. Lina^{2,3}, F. Vandenesch^{2,3}, M. Tazir¹, N. Ramdani-Bougoussa¹ and J. Etienne^{2,3}

1) Centre Hospitalo-Universitaire Mustapha Bacha, Algiers, Algeria, 2) Université Lyon 1, Lyon and 3) Hospices Civils de Lyon, Bron, France

Abstract

USA300 is an epidemic community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (C-MRSA) clone in the USA, whereas the European C-MRSA clone ST80-IV has mainly a sporadic diffusion in Europe. The prevalence of European clone ST80-IV in Algeria is poorly documented. We prospectively studied *S. aureus* infections at Mustapha Bacha hospital in Algiers over a 20-month period. *S. aureus* nasal colonization was studied during a further 6-month period. The European clone ST80-IV was responsible for more than one-third of both community infections (35.7%) and hospital infections (35.8%). Pantone–Valentine leukocidin (PVL)-positive MRSA isolated from hospital inpatients were resistant to multiple antibiotics, including fluoroquinolones in 44.9% of cases. The PVL-positive MRSA nasal carriage rate was high among patients and staff in the dermatology unit (8.7% and 18.5%, respectively), but low (2.7%) among patients attending the outpatient clinic. The European PVL-positive C-MRSA clone ST80-IV is widespread in the Algiers hospital and community settings.

Keywords: Community-acquired infections, hospital, infections, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Pantone–Valentine leukocidin
Original Submission: 16 February 2010; **Revised Submission:** 29 April 2010; **Accepted:** 17 May 2010

Editor: J.-L. Mainardi

Article published online: 27 May 2010

Clin Microbiol Infect 2011; 17: 526–532

10.1111/j.1469-0691.2010.03273.x

Corresponding author: N. Rouzic, Service des Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier Universitaire, 29609 BREST Cedex, France
E-mail: nicolas.rouzic@chu-brest.fr

*These authors contributed equally to this work.

Introduction

Staphylococcus aureus is the main cause of suppurative infections due to secreted toxins. Community-acquired methicillin-resistant *S. aureus* strains (C-MRSA) are spreading worldwide, in the form of a limited number of clones, including USA300 in the USA, ST80-IV in Europe, and the South-west Pacific clone in Asia and Oceania [1,2]. New C-MRSA clones are continually emerging [1], and most of them possess the Pantone–Valentine leukocidin (PVL) genes. These PVL-positive C-MRSA clones are commonly responsible for skin and soft-tissue infections, but can also cause life-threatening infections such as necrotizing pneumonia [3], fasciitis [4], and bone and joint infections [5,6].

The prevalence of MRSA in the community varies considerably from one country to another. In the USA, MRSA have

been isolated from up to 59% of patients with community-acquired infections [7]. The prevalence is generally low in Europe but reaches 45% in Greece [8]. In the USA and Greece, PVL-positive MRSA have also become prevalent in hospitals, accounting for, respectively, 8% and 25% of isolates [9,10], thus blurring the historical distinction between hospital- and community-acquired MRSA. Once established in the hospital environment, C-MRSA frequently becomes resistant to multiple antibiotics, including fluoroquinolones [11–13].

In Algeria, the European clone ST80-IV has been detected [14]. Most Algerian PVL-positive MRSA isolates are resistant to kanamycin, tetracycline and fusidic acid, and resistance to fluoroquinolones has also been described in hospital isolates [14]. To assess the prevalence of PVL-positive MRSA in Algeria, we conducted a prospective study at Mustapha Pacha hospital in the capital, Algiers, from April 2006 to December 2007.

Materials and Methods

Patients and MRSA isolates

From April 2006 to December 2007, a total of 700 *S. aureus* isolates (all found during the study period) were recovered

Annexe 3. Changing molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an Algerian hospital

Brief Original Article

Changing molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an Algerian hospital

Patrick Basset¹, Wahiba Amhis², Dominique S Blanc^{1,3}

¹ Service of Hospital Preventive Medicine, Lausanne University Hospital, Switzerland

² Central Laboratory of Biology, Bologhine Ibn Ziri Hospital, Algiers, Algeria

³ Institute of Microbiology, Lausanne University Hospital, Switzerland

Abstract

Introduction: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a major cause of both hospital- and community-acquired infections worldwide. However, data about the molecular epidemiology of MRSA in North Africa are still scarce.

Methodology: All MRSA isolates recovered between January 2006 and July 2011 from one Algerian hospital were genetically and phenotypically characterized.

Results: The predominance of a European community-associated-MRSA (CA-MRSA) clone (ST80-SCCmec IV-PVL positive) was revealed by this analysis.

Conclusion: Our data suggest that a CA-MRSA clone recently invaded the hospital setting in Algiers and replaced a typical hospital-associated pandemic clone such as the Brazilian clone (ST239-SCCmec IIImercury-PVL negative).

Key words: MRSA; molecular epidemiology; Algeria; DLST.

J Infect Dev Ctries 2015; 9(2):206-209. doi:10.3855/jidc.4620

(Received 24 December 2013 – Accepted 09 March 2014)

Copyright © 2015 Basset *et al.* This is an open-access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Introduction

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a major cause of both hospital and community-acquired infections worldwide. However, there is a considerable epidemiological variation of MRSA at both regional and global levels [1]. For example, Mediterranean countries likely represent a hyperendemic region for MRSA whereas the proportion of MRSA in northern Europe is much lower [2]. In particular, the proportion of MRSA in southern Mediterranean countries (*e.g.*, Egypt, Tunisia and Algeria) showed a recent spectacular increase [2]. Nevertheless, data about the molecular epidemiology of MRSA in North Africa are still scarce compared to European countries.

Methodology

In this study, all MRSA isolates (one per patient; n = 84) recovered between January 2006 and July 2011 from the Bologhine Ibn Ziri University hospital (250 beds) located in Algiers (Algeria) were characterized. The epidemiological characteristics of these isolates are indicated in Table 1-S. Each bacterial isolate was identified with standard bacteriological procedures

(*i.e.*, Gram stain, colonial/morphological appearance, tube coagulase, catalase and DNase tests); susceptibility to 12 common antimicrobial agents (Table 1) was tested using the disc-diffusion method according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines [3].

The genetic diversity of this MRSA population was assessed with the highly discriminatory Double Locus Sequence Typing (DLST) method as previously described [4,5]. This method is based on the analysis of partial sequences (about 500 base pairs) of the variable *clfB* and *spa* genes. Additionally, the staphylococcal cassette chromosome (SCCmec) element was determined in each strain using a multiplex PCR method described by Kondo *et al.*; the presence of Panton-Valentine-leukocidin (PVL) genes was tested as previously described [6,7].

Results and discussion

As expected, all MRSA isolates were resistant to penicillin, oxacillin and ceftazidime (Table 1). In contrast, all isolates were susceptible to rifampin, vancomycin and teicoplanin. Variable resistance rates were observed for kanamycin (77.4%), tetracycline

Annexe 4. Molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* strains isolated from inpatients with infected diabetic foot ulcers in an Algerian University Hospital

MICROBIAL DRUG RESISTANCE
Volume 00, Number 00, 2014
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/mdr.2014.0156

EPIDEMIOLOGY

Descriptive Epidemiology of Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Among Patients Admitted to Two Healthcare Facilities in Algeria

Ferhat Djoudi,¹ Said Benallaoua,¹ Aurora Aleo,² Abdelaziz Touati,³
Mouloud Challal,¹ Celestino Bonura,² and Caterina Mammina²

Aim: To evaluate nasal carriage rate and variables associated with *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients admitted in two healthcare facilities. **Results:** *S. aureus* was isolated from 159 (26%) of the enrolled patients. Methicillin-susceptible *S. aureus* was isolated from 150 (24.5%) patients, and MRSA was isolated from 9 (1.5%). Cancer and previous hospitalization were associated with a significantly higher frequency of nasal *S. aureus* carriage among the patients admitted to the general hospital and the nephrology department, respectively. MRSA isolates were heterogeneous with respect to their staphylococcal cassette chromosome *mec* element (SCC*mec*) type, sequence type (ST), and toxin genes (*pvl* and *tsf1*) content. Four isolates were attributed with the ST80-MRSA-IV clone, which is known to be predominant in Algeria. **Conclusions:** This is the first assessment of *S. aureus* and MRSA nasal carriage and associated variables in Algeria. Our findings provide also a picture of the MRSA strains circulating in the community in this geographic area. They can be useful as a guide for implementing screening and control procedures against *S. aureus*/MRSA in the Algerian healthcare facilities.

Introduction

STAPHYLOCOCCUS AUREUS is a remarkably versatile pathogen able to cause several infections, produce a large arsenal of virulence factors, escape the defenses of the human organism, and survive also in harsh conditions.

S. aureus causes a wide range of syndromes, from minor skin and soft tissue infections to life-threatening sepsis and toxic shock syndrome.^{1,2,36} *S. aureus*, indeed, adheres and invades host epithelial cells using a variety of molecules collectively named MSCRAMM (microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules).^{12,29,36} Additional factors are responsible for destruction of tissues and cells, including immune cells. Exotoxins, such as the Pantone-Valentine leukocidin (PVL), play also a determinant role.¹² Indeed, the presence of such a virulence factor can significantly increase the morbidity due to this pathogen, especially in geographical areas where the prevalence of PVL-positive strains is high, as it has been recently reported in Algeria.^{6,7} Other alarming features are the high prevalence of methicillin resistance rates within the *S. aureus* strains in some countries, and the

emergence of community-associated methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) infections in otherwise healthy patients.³

S. aureus is a commensal organism that can colonize several sites without causing infection in its host. The anterior nares are the main ecological niche for *S. aureus*. As much as 20% of individuals are reported to be persistently nasally colonized with *S. aureus*, and a further 30% can be intermittently colonized.^{12,29} Bacteria that reside in anterior nares play a role of both reservoir for the spread of this pathogen and risk condition for subsequent infection.^{3,12,33} It is, well established that carriage increases the infection risk.^{18,36} Habitually, it is indeed the colonizing strain that is involved in the infection, according to a study on bacteremias where blood isolates were identical to the nasal ones in 82% of patients.³³ The carrier status can be promoted by several factors, including patient's age and immunological status, recent hospitalization, antimicrobial drug treatment, and underlying disease.^{18,22,29,36} Most of these factors are frequently encountered in the subjects admitted to hospital.

MRSA and, in particular, the so-called European clone ST80-MRSA-IV, is recognized as a prevalent etiological

¹Laboratoire de Microbiologie Appliquée, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université A/MIRA, Bejaia, Algérie.
²Department of Sciences for Health Promotion and Mother-Child Care "G. D'Alessandro," University of Palermo, Palermo, Italy.
³Laboratoire d'Ecologie Microbienne, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université A/MIRA, Bejaia, Algérie.

Annexe 5. Descriptive Epidemiology of Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Among Patients Admitted to Two Healthcare Facilities in Algeria

MICROBIAL DRUG RESISTANCE
Volume 00, Number 00, 2014
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/mdr.2014.0156

EPIDEMIOLOGY

Descriptive Epidemiology of Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Among Patients Admitted to Two Healthcare Facilities in Algeria

Ferhat Djoudi,¹ Said Benaloua,¹ Aurora Aleo,² Abdelaziz Touati,³
Mouloud Challal,¹ Celestino Bonura,² and Caterina Mammina²

Aim: To evaluate nasal carriage rate and variables associated with *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients admitted in two healthcare facilities. **Results:** *S. aureus* was isolated from 159 (26%) of the enrolled patients. Methicillin-susceptible *S. aureus* was isolated from 150 (24.5%) patients, and MRSA was isolated from 9 (1.5%). Cancer and previous hospitalization were associated with a significantly higher frequency of nasal *S. aureus* carriage among the patients admitted to the general hospital and the nephrology department, respectively. MRSA isolates were heterogeneous with respect to their staphylococcal cassette chromosome *mec* element (SCC*mec*) type, sequence type (ST), and toxin genes (*prof* and *tarI*) content. Four isolates were attributed with the ST80-MRSA-IV clone, which is known to be predominant in Algeria. **Conclusions:** This is the first assessment of *S. aureus* and MRSA nasal carriage and associated variables in Algeria. Our findings provide also a picture of the MRSA strains circulating in the community in this geographic area. They can be useful as a guide for implementing screening and control procedures against *S. aureus*/MRSA in the Algerian healthcare facilities.

Introduction

STAPHYLOCOCCUS AUREUS is a remarkably versatile pathogen able to cause several infections, produce a large arsenal of virulence factors, escape the defenses of the human organism, and survive also in harsh conditions.

S. aureus causes a wide range of syndromes, from minor skin and soft tissue infections to life-threatening sepsis and toxic shock syndrome.^{12,36} *S. aureus*, indeed, adheres and invades host epithelial cells using a variety of molecules collectively named MSCRAMM (microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules).^{13,39,40} Additional factors are responsible for destruction of tissues and cells, including immune cells. Exotoxins, such as the Panton-Valentine leukocidin (PVL), play also a determinant role.⁴¹ Indeed, the presence of such a virulence factor can significantly increase the morbidity due to this pathogen, especially in geographical areas where the prevalence of PVL-positive strains is high, as it has been recently reported in Algeria.⁴² Other alarming features are the high prevalence of methicillin resistance rates within the *S. aureus* strains in some countries, and the

emergence of community-associated methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) infections in otherwise healthy patients.⁷

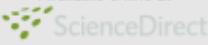
S. aureus is a commensal organism that can colonize several sites without causing infection in its host. The anterior nares are the main ecological niche for *S. aureus*. As much as 20% of individuals are reported to be persistently nasally colonized with *S. aureus*, and a further 30% can be intermittently colonized.^{13,39} Bacteria that reside in anterior nares play a role of both reservoir for the spread of this pathogen and risk condition for subsequent infection.^{3,12,33} It is, well established that carriage increases the infection risk.^{16,40} Habitually, it is indeed the colonizing strain that is involved in the infection, according to a study on bacteremias where blood isolates were identical to the nasal ones in 82% of patients.³³ The carrier status can be promoted by several factors, including patient's age and immunological status, recent hospitalization, antimicrobial drug treatment, and underlying disease.^{18,22,35,36} Most of these factors are frequently encountered in the subjects admitted to hospital. MRSA and, in particular, the so-called European clone ST80-MRSA-IV, is recognized as a prevalent etiological

¹Laboratoire de Microbiologie Appliquée, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université A/MIRA, Bejaia, Algérie.
²Department of Sciences for Health Promotion and Mother-Child Care "G. D'Aleandro," University of Palermo, Palermo, Italy.
³Laboratoire d'Écologie Microbienne, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université A/MIRA, Bejaia, Algérie.

Annexe 6. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Algeria

Pathologie Biologie 50 (2011) e129–e132



Available online at

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



Original article

Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Algeria

Caractérisation moléculaire des Staphylococcus aureus résistant à la méticilline isolés en Algérie

Z. Ouchenane^{a,*}, F. Smati^b, J.-M. Rolain^c, D. Raoult^c

^aUnité de microbiologie, hôpital militaire régional universitaire de Constantine (HMRUC), Ali Mechli, Constantine, Algeria
^bService de microbiologie, CHU Benbadis, Constantine, Algeria
^cCMS IRD, UMR 6236, unité de recherche sur les maladies infectieuses et tropicales émergentes (URMITE), faculté de médecine et de pharmacie, université de la Méditerranée, 27, boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille cedex 05, France

ARTICLE INFO

Article history:
 Received 17 October 2009
 Accepted 17 November 2009
 Available online 10 February 2010

Keywords:
 MRSA
 PVL
 TSST-1
 SCCmec
 Epidemiology
 Algeria

Mots clés:
 SARM
 SCCmec
 PVL
 TSST-1
 Épidémiologie
 Algérie

ABSTRACT

Introduction. – The epidemiology of *Staphylococcus aureus* has changed radically since 1999, in particular, methicillin resistant *S. aureus* (MRSA), originally restricted to hospital, has emerged as a significant pathogen in the community, and true community acquired MRSA (CA MRSA) infections have been reported in patients with no clear risk factors. CA-MRSA strains frequently produce Pantone-Valentine leukocidin (PVL).

Objectives. – The objectives of this study were: (i) to monitor the prevalence of PVL and toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) isolates MRSA; (ii) to identify the staphylococcal cassette chromosome (SCCmec) types of MRSA isolates.

Material and methods. – Sixty-four isolates, collected between 2005 and 2007 in Didouche Mourad hospital of Algeria. The isolates were identified by conventional methods. The antibiotic susceptibility of the isolates was performed using the disk diffusion method and automat Vitek2. The presence of gene *mecA*, the genes encoding SCCmec type, PVL and TSST-1 toxins were investigated by real-time PCR.

Results. – All strains were gene *mecA* positives, 32 (50%) harboured SCCmec IV type, 28 (43.75%) harboured SCCmec V type. 19 (29.68%) have been identified positive for the leukocidin toxin (PVL), they harboured SCCmec type IV. The virulence factor TSST-1 was not present among these isolates.

Conclusion. – These results show a high prevalence of PVL positive H MRSA in our wards.

© 2010 Published by Elsevier Masson SAS.

R É S U M É

Introduction. – L'épidémiologie des SARM a radicalement changé depuis 1999. Le SARM, qui était limité à l'hôpital, a émergé comme un pathogène dans la communauté, et d'authentiques infections à CA-SARM ont été rapportées chez des patients sans facteurs de risques.

Objectifs. – Déterminer les profils de résistance aux antibiotiques des SARM. Identifier la SCCmec type et détecter les marqueurs de virulence, surtout la PVL et la TSST-1.

Matériel et méthodes. – Soixante-quatre SARM sont collectés entre l'année 2005 et 2007 à l'hôpital Didouche Mourad en Algérie. Les isolats étaient identifiés par les méthodes conventionnelles. L'étude de la sensibilité aux antibiotiques est réalisée par la méthode de diffusion des disques en gélose et l'automate Vitek2. Le gène *mecA*, les gènes qui codent pour les SCCmec, la PVL et la TSST-1 ont été détectés par PCR en temps réel.

Résultats. – Toutes les souches hébergent le gène *mecA*, 32 souches (50 %) hébergent la SCCmec IV, 28 isolats (43,75 %) hébergent la SCCmec V. Dix-neuf isolats (29,68 %) sont LPV+, elles hébergent toutes la SCCmec type IV. Le gène de la TSST-1 est absent parmi nos isolats.

Conclusion. – Ces résultats montrent le fort taux de souches LPV+ dans nos services.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Annexe 7. Molecular Characterization of *Staphylococcus aureus* Isolated from Human and Food Samples in Northern Algeria




Article

Molecular Characterization of *Staphylococcus aureus* Isolated from Human and Food Samples in Northern Algeria

Rachid Achek ^{1,2}, Hosny El-Adawy ^{3,4,*}, Helmut Hotzel ⁵, Ashraf Hendam ⁵, Herbert Tomaso ⁵, Ralf Ehricht ^{6,7,8}, Heinrich Neubauer ⁹, Ibrahim Nabi ⁹, Taha Mossadak Hamdi ² and Stefan Monecke ^{6,7,10}

¹ Faculty of Nature and Life and Earth Sciences, Djillali Boussaïba University, Soufay, Khemis-Milliana 44225, Algeria; achekrachid@gmail.com

² Laboratory of Food Hygiene and Quality Assurance System, High National Veterinary School, Oued Smar, Algiers 16079, Algeria; moussabam@hotmail.com

³ Institute of Bacterial Infections and Zoonoses, Friedrich-Loeffler-Institut, 07743 Jena, Germany; helmut.hotzel@fli.de (H.H.); Herbert.tomaso@fli.de (H.T.); Heinrich.neubauer@fli.de (H.N.)

⁴ Faculty of Veterinary Medicine, Kafrelsheikh University, Kafr El-Sheikh 30516, Egypt

⁵ Climate Change Information Center, Renewable Energy and Expert Systems (CCCREES), Agricultural Research Center, 9 Alghamasa Street, Giza 12619, Egypt; a_hendam@hotmail.com

⁶ Leibniz Institute of Photonic Technology (IPHT), 07745 Jena, Germany; ralf.ehricht@leibniz-ipht.de (R.E.); stefan.monecke@leibniz-ipht.de (S.M.)

⁷ InfectoGenetics Research Campus Jena e. V., 07743 Jena, Germany

⁸ Institute of Physical Chemistry, Friedrich Schiller University Jena, 07743 Jena, Germany

⁹ Faculty of Sciences, Yabia Faris University, Urban Pole, M666a 26000, Algeria; ibrahim.nabi@gmail.com

¹⁰ Institute for Medical Microbiology and Virology, Dresden University Hospital, 01307 Dresden, Germany

* Correspondence: hosny.eladawy@fli.de

Abstract: *Staphylococcus aureus* is a commensal resident of the skin and nasal cavities of humans and can cause various infections. Some toxigenic strains can contaminate food matrices and cause foodborne intoxications. The present study aimed to provide relevant information (clonal complex lineages, agr types, virulence and antimicrobial resistance-associated genes) based on DNA microarray analyses as well as the origins and dissemination of several circulating clones of 60 *Staphylococcus aureus* isolated from food matrices (n = 24), clinical samples (n = 20), and nasal carriers (n = 16) in northern Algeria. *Staphylococcus aureus* were genotyped into 14 different clonal complexes. Out of 60 *S. aureus*, 13 and 10 isolates belonged to CC1 MSSA and CC97 MSSA, respectively. The CC 80-MRSA-IV was the predominant *S. aureus* strain in clinical isolates. The accessory gene regulator allele agr group III was mainly found among clinical isolates (70.4%). Pantón–Valentine leukocidin genes *lukF/lukS-PV* were detected in 13.3% of isolates that all belonged to CC80-MRSA. The *lukF/S-hlg*, *hlgA*, and *hla* genes encoding for hemolysins and leucocidin components were detected in all *Staphylococcus aureus* isolates. Clinical and food isolates harbored more often the antibiotic resistance genes markers. Seventeen (28.3%) methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the *mecA* gene localized on a SCCmec type IV element were identified. The penicillinase operon (*blaZ/1/R*) was found in 71.7% (43/60) of isolates. Food isolates belonging to CC97 MSSA carried several antibiotic resistance genes (*blaZ*, *ermB*, *aphA3*, *sat*, *tetM*, and *tetK*). The results of this study showed that all clones were found in their typical host, but interestingly, some nasal carriers had isolates assigned to CC705 thought to be absent in humans. The detection of MRSA strains among food isolates should be considered as a potential public health risk. Therefore, controlling the antibiotics prescription for a rational use in human and animal infections is mandatory.

Keywords: *Staphylococcus*; microarray assay; virulence genes; antibiotic resistance; Algeria

Citation: Achek, R.; El-Adawy, H.; Hotzel, H.; Hendam, A.; Tomaso, H.; Ehricht, R.; Neubauer, H.; Nabi, I.; Hamdi, T.M.; Monecke, S. Molecular Characterization of *Staphylococcus aureus* Isolated from Human and Food Samples in Northern Algeria. *Pathogens* **2021**, *10*, 1276. <https://doi.org/10.3390/pathogens10101276>

Academic Editor: Jifei Zhang

Received: 1 September 2021
Accepted: 28 September 2021
Published: 3 October 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

 Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

 **Check for updates**

Annexe 8. Emergence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* ST239/241 SCCmec-III Mercury in Eastern Algeria



Article

Emergence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* ST239/241 SCCmec-III Mercury in Eastern Algeria

Hanane Aouati ^{1,2,3}, Linda Hadjadj ², Farida Aouati ⁴, Amir Agabou ⁵, Mariem Ben Khedher ^{2,6}, Hacène Bousseboua ⁶, Chafia Bentchouala ², Jean-Marc Rolain ² and Seydina M. Diene ^{2,*}

- ¹ Département de Microbiologie, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université des Frères Mentouri Constantine 1, Constantine 25017, Algeria; aouati.hanane@yahoo.com
² M3P11, IRD, AP11M, IHU-Méditerranée Infection, Faculté de Pharmacie, Aix-Marseille Université, 13005 Marseille, France; linda.hadjadj@univ-amu.fr (L.H.); benkhedhermariem044@gmail.com (M.B.K.); jean-marc.rolain@univ-amu.fr (J.-M.R.)
³ Faculté de Médecine, Université Salah Boubrider Constantine 3, Centre Hospitalo-Universitaire Ben Radis, Service de Microbiologie, BP 125, Constantine 25000, Algeria; c.bentchouala@yahoo.fr
⁴ Département d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, Université Paris Nord, AP118, Hôpital Beaujon, 92110 Clichy, France; farida.aouati@gmail.com
⁵ Institut Vétérinaire, Université des Frères Mentouri Constantine 1, Laboratoire de Recherche PADESCA, Constantine 25071, Algeria; amirveto@gmail.com
⁶ Ecole de Biotechnologie, Université Salah Boubrider Constantine 3, Laboratoire de Génie Microbiologique, BP 166, Constantine 25000, Algeria; h.bousseboua@yahoo.fr
 * Correspondence: seyidina.diene@univ-amu.fr; Tel: +33-491-8356-49



Citation: Aouati, H.; Hadjadj, L.; Aouati, F.; Agabou, A.; Ben Khedher, M.; Bousseboua, H.; Bentchouala, C.; Rolain, J.-M.; Diene, S.M. Emergence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* ST239/241 SCCmec-III Mercury in Eastern Algeria. *Pathogens* **2021**, *10*, 1303. <https://doi.org/10.3390/pathogens10111303>

Academic Editor: Jiefei Zhang

Received: 6 October 2021
 Accepted: 17 November 2021
 Published: 18 November 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: In this paper, we investigate the epidemiology of infections-associated *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) from the Medical Intensive Care Unit (MICU) at University Hospital Center of Constantine (UHCC) in Algeria, with a special emphasis on methicillin resistant strains (MRSA) revealed by cefoxitin disks (30 µg), then confirmed by penicillin-binding protein (PBP2a) agglutination and real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) targeting *mecA* and *mecC* genes. Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* (SCCmec: type), staphylococcal protein A (*spa*-type), multilocus sequence type (MLST), Panton-Valentine Leukocidin (PVL), and toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) were further investigated in all isolates, and whole genome sequencing was performed for a selected subset of three hospital-acquired MRSA (HA-MRSA) isolates. A measurement of 80% out of the 50 *S. aureus* isolates were identified as HA-MRSA harbouring the *mecA* gene, and 72.5% of them were multidrug resistant (MDR). Twelve STs, four different SCCmec: cassettes, fourteen *spa* types, ten isolates Panton-Valentine Leukocidin (PVL)-positive, and three isolates TSST-1 were identified. Interestingly, there was a high prevalence ($n = 29$; 72.5%) of a worrisome emerging clone: the HA-MRSA ST239/241 SCCmec-III mercury with PVL negative, resistant to β -lactams, aminoglycosides, quinolones, and tetracyclines. Other clones of HA-MRSA isolates were also identified, including PVL positive ST80 SCCmec-IV/SCCmec-unknown (22.5%), ST34 SCCmec-V with TSST-1 positive (2.5%), and PVL-negative ST72 SCCmec-II (2.5%). Genome analysis enables us to describe the first detection of both PVL-negative HA-MRSA ST239/241 SCCmec-III mercury carrying *ccrC*, as well as SCCmec-V cassette, which dramatically changes the epidemiology of *S. aureus* infections in one of the hospitals in eastern Algeria.

Keywords: HA-MRSA; MDR; SCCmec: cassettes; SCCmec-III mercury-*ccrC*; ST239/241; SCCmec-V; ST34; genome sequencing HA-MRSA

1. Introduction

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) is one of the leading bacteria that cause skin and soft tissues infections, bacteraemia, endocarditis, osteomyelitis, pneumonia, urinary tract infections, toxic shock syndrome and bloodstream infections [1,2]. Methicillin-resistant *S. aureus*

Annexe 9. Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains Resistant to Multiple Antibiotics and Carrying the Panton-Valentine Leukocidin Genes in an Algiers Hospital

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Mar. 2006, p. 1083–1085
 0066-4906/06/5003-1083-03\$12.00/0
 Copyright © 2006, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 50, No. 3

Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains Resistant to Multiple Antibiotics and Carrying the Panton-Valentine Leukocidin Genes in an Algiers Hospital

Nadjia Ramdani-Bougnessa,¹ Michèle Bes,² Hélène Meugnier,² Françoise Forey,²
 Marie-Elisabeth Reverdy,² Gerard Lina,² François Vandenesch,²
 Mohamed Tazir,¹ and Jerome Etienne^{2*}

Service de Microbiologie, Centre Hospitalo-Universitaire Mustapha Pacha, 16000 Algiers, Algeria,¹ and Centre National de Référence des Staphylocoques, INSERM U3023, IFR62, Faculté de Médecine Laennec, 69008 Lyon, France²

Received 4 November 2005/Returned for modification 30 November 2005/Accepted 27 December 2005

Forty-five Panton-Valentine leukocidin (PVL)-positive, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains were isolated in Algeria between 2003 and 2004, 18 isolates were isolated in the community and 27 in a hospital. Five PVL-positive hospital isolates were resistant to multiple antibiotics, including rifaximin and gentamicin for three isolates.

First identified in the 1960s, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was initially considered a nosocomial pathogen. However, in recent years, increasing numbers of MRSA strains have been isolated worldwide from patients with community-acquired infections (1, 5, 7–10, 12, 24, 28). Two main types of MRSA now circulate in the community: (i) hospital-derived strains (H-MRSA) that infect patients with risk factors such as recent hospitalization, surgery, underlying chronic diseases, or immunosuppression and (ii) strains arising de novo in the community (C-MRSA) and infecting patients with no established risk factors. C-MRSA strains tend to be susceptible to more antibiotics than H-MRSA strains, but C-MRSA strains from the United States were reported to be resistant to erythromycin and fluoroquinolones in 2005 (26). C-MRSA strains also harbor specific virulence genes associated with skin and soft-tissue infections, including the Panton-Valentine leukocidin (PVL) genes. Other virulence factors, such as superantigenic toxins, had been detected also in some C-MRSA strains (26, 28). C-MRSA strains have a small methicillin resistance cassette (SCCmec type IV or V), whereas most H-MRSA strains have a larger cassette (SCCmec type I or II) (6, 20, 24, 28).

Epidemiological data on MRSA in Africa are scarce. The prevalence of MRSA was determined in eight African countries between 1996 and 1997 and was relatively high in Nigeria, Kenya, and Cameroon (21 to 30%) and below 10% in Tunisia and Algeria (15). In Algeria, the rate increased to 14% in 2001 (25). PVL-positive C-MRSA strains are thought to circulate in Algeria, based on reports of infections in patients originating from Algeria but generally diagnosed in Europe (10, 17).

Mustapha Pacha hospital is the largest hospital in Algeria, with 1,800 beds. Between 2003 and 2004, 614 *S. aureus* strains were cultured and identified by the laboratory and 204 (33.2%)

were found to be resistant to methicillin. Here we determined the toxin expression and genomic characteristics of 61 randomly selected MRSA strains isolated in this hospital from patients with community-acquired infections (20 cases) or hospital-acquired infections (41 cases).

Species identification was based on colony morphology and microscopic examination and on the results of the coagulase rabbit plasma and Staphyloslide agglutination tests (bioMérieux). Antimicrobial susceptibility was determined by the disk diffusion

TABLE 1. Antibiotic resistance profiles of PVL-positive MRSA detected at Mustapha Pacha Hospital

Antibiotic resistance profile ^a	Age type	Community acquired isolates (n = 18)	Hospital acquired isolates (n = 27)	Total (n = 45)
OXA, KAN, TET, ERY, CLI	3	0	1	1
OXA, KAN, TET, FU	3	12	11	23
OXA, KAN, TET, ERY, FU	3	1	4	5
OXA, KAN	3	1	3	4
OXA, KAN, ERY	3	0	2	2
OXA, KAN, ERY, FU	3	1	0	1
OXA, KAN, TET, CLI, FU	3	1	0	1
OXA, KAN, TET, FU, OFX	3	1	0	1
OXA, KAN, FU, OFX	3	1	0	1
OXA, TET, FU	3	0	1	1
OXA, KAN, ERY, CLI	3	0	1	1
PT, FU, OFX ^b	3	0	1	1
OXA, KAN, TET, ERY, CLI, OFX, FU, OFX ^c	3	0	1	1
OXA, KAN, GEN, FU, OFX ^d	3	0	1	1
OXA, KAN, GEN, ERY, CLI, PT, FU, OFX ^e	3	0	1	1
OXA, KAN, GEN, FU, OFX, RIF ^f	3	0	1	1

* Corresponding author. Mailing address: Centre National de Référence des Staphylocoques, INSERM U3023, IFR 62, Faculté de Médecine Laennec, 7 rue Guillemin Paradin, 69008 Lyon, France. Phone: 33 (0) 478 77 86 57. Fax: 33 (0) 478 77 86 58. E-mail: j.etienne@pasteur-lyon1.fr.

^a OXA, oxacillin; KAN, kanamycin; TET, tetracycline; ERY, erythromycin; CLI, clindamycin; FU, fusidic acid; OFX, ofloxacin; PT, pristinamycin; OFI, ofloxacin; GEN, gentamicin; RIF, rifampin.
^b Mutilating resistant MRSA strains were isolated in the dermatology department from patients with skin infections.

Annexe 10. Emergence of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* identified in the Tlemcen university hospital (North-West Algeria)

 ELSEVIER MASSON	Disponible en ligne sur SciVerse ScienceDirect www.sciencedirect.com	Elsevier Masson France EM consulte www.em-consulte.com	<hr style="border: 1px solid black;"/> Médecine et maladies infectieuses
Médecine et maladies infectieuses 41 (2011) 646–651			
Original article			
<h3 style="margin: 0;">Emergence of vancomycin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> identified in the Tlemcen university hospital (North-West Algeria)</h3>			
<h4 style="margin: 0;"><i>Emergence de souches de Staphylococcus aureus résistantes à la vancomycine isolées du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen (Algérie Nord-ouest)</i></h4>			
S.A. Rebiahi ^{a,*} , D.E. Abdelouahid ^a , M. Rahmoun ^b , S. Abdelali ^a , H. Azzaoui ^a			
<small>^a Laboratoire de microbiologie appliquée à l'agroalimentaire, au biomédical et à l'environnement, (LAMAARE), université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen, Algeria</small> <small>^b Laboratoire de substances naturelles, université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen, Algeria</small>			
<small>Received 9 February 2011; received in revised form 17 July 2011; accepted 19 September 2011 Available online 26 October 2011</small>			
Abstract			
<p>Introduction. – Nosocomial infections are a matter of concern in surgical wards. Their incidence is constantly increasing, especially among immunocompromised patients who are vulnerable to colonization by opportunistic pathogens such as <i>Staphylococcus aureus</i>. The bacterium accumulates resistance mechanisms against antibiotics such as vancomycin. The objective of our study was to explore this resistance, to screen for <i>Staphylococcus aureus</i> strains resistant to vancomycin, and to try various antibiotic combinations against these strains.</p> <p>Patients and methods. – The antibiotic susceptibility of 220 <i>S. aureus</i> strains was determined by agar diffusion and evaluation of minimal inhibitory concentrations (MICs), by dilution technique on solid medium according to clinical and laboratory standard institute (CLSI) standards. The screening of strains resistant to vancomycin was performed on brain heart infusion agar medium, supplemented with 6 µg/mL of vancomycin according to CLSI standards, and confirmed by determining MICs. The effectiveness of various antibiotic combinations was assessed by the checkerboard microplate method.</p> <p>Results. – The results show multidrug resistance to agents known for their antistaphylococcal activity with fluctuations in the level of resistance.</p> <p>Conclusion. – Three strains proved resistant to vancomycin. The vancomycin/gentamycin combination was the most effective.</p> <p>© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.</p> <p>Keywords: Antibiotic resistance; Antibiotic combination; <i>Staphylococcus aureus</i>; Vancomycin</p>			
Résumé			
<p>Introduction. – Les infections nosocomiales revêtent une allure préoccupante dans les services de chirurgie, leur incidence est en perpétuelle augmentation, surtout chez les immunodéprimés qui présentent une vulnérabilité à la colonisation par des germes pathogènes opportunistes tels que <i>Staphylococcus aureus</i>. Cette bactérie, cumule les mécanismes de résistance qui touchent actuellement des molécules telles que la vancomycine. L'objectif de notre travail a été d'explorer cette résistance, de rechercher des souches de <i>Staphylococcus aureus</i> résistantes à la vancomycine (SARV) et d'essayer différentes associations d'antibiotiques contre ces souches.</p> <p>Patients et méthodes. – L'étude de la sensibilité aux antibiotiques de 220 souches de <i>S. aureus</i> a été déterminée par la technique de diffusion en milieu gélosé et l'évaluation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) par la technique de dilution en milieu solide selon les normes du clinical and laboratory standard institute (CLSI). Le dépistage des souches résistantes à la vancomycine a été effectué sur milieu cœur cerveau additionné de 6 µg/mL de vancomycine selon les normes CLSI et confirmé par la détermination des CMI. L'évaluation des différentes combinaisons d'antibiotiques a été réalisée par la méthode d'échiquier sur microplaques.</p>			

Annexe 11. Caractérisation des infections du site opératoire à *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline en chirurgie orthopédique et traumatologique dans un hôpital algérien

Revue de chirurgie orthopédique et traumatologique 101 (2015) 176–180

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EMconsulte
www.em-consulte.com

Pratique professionnelle

Caractérisation des infections du site opératoire à *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline en chirurgie orthopédique et traumatologique dans un hôpital algérien^{a*} 

Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from surgical site infections in orthopedic and trauma surgery in an Algerian hospital

A. Zerouki^{a,*,d}, S. Abada^b, H. Tali-Maamar^c, K. Rahal^c, M. Naim^d

^a Laboratoire de microbiologie, Hôpital militaire régional universitaires de Constantine, BP 617, El Arouch, 25001 Constantine, Algérie
^b Service de chirurgie orthopédique et traumatologique, Hôpital militaire régional universitaires de Constantine, BP 617, El Arouch, 25001 Constantine, Algérie
^c Service de bactériologie médicale, Institut Pasteur d'Alger, route du Petit Soudan, Dely Braïou, 1600 Alger, Algérie
^d Service de microbiologie, Hôpital central de Tlemcen, BP 244, Kouba, 16000 Alger, Algérie

INFO ARTICLE

Histoire de l'article:
 Accepté le 2 décembre 2014

Mots clés
 Staphylococcus aureus résistants à la méticilline
 Infections du site opératoire
 Marqueurs épidémiologiques bactériens
 Épidémiologie
 Hygiène hospitalière

RÉSUMÉ

Le but de notre travail était d'étudier les marqueurs phénotypiques et génotypiques des *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) isolés d'infections du site opératoire (ISO) observées dans le service de chirurgie orthopédique et traumatologique de l'hôpital militaire de Constantine (Est algérien), durant les deux premières années d'un programme de surveillance et d'évaluation de ces infections, afin de vérifier l'hypothèse d'une dissémination de souches clonales épidémiques et d'étudier leur évolution dans le temps après mise en place de mesures d'hygiène. Tous les patients ayant subi une intervention chirurgicale et hospitalisés dans ce service entre le 1^{er} mai 2008 et le 30 avril 2010 ont été inclus dans cette étude. La présence d'une infection et le caractère infectant des bactéries ont été validés selon la définition du CDC d'Atlanta. Les isolats de *S. aureus* ont été identifiés par des méthodes conventionnelles. La sensibilité aux antibiotiques a été étudiée par la méthode de diffusion des disques en gélose. Le gène *mezA* et les gènes codant pour la leucocidine de Pantone-Valentine (PVL) ont été détectés par PCR en temps réel. La diversité génomique des SARM isolés a été étudiée par électrophorèse en champ pulsé. Nous avons dénombré 61 ISO (4,7%) pour 1402 interventions surveillées. *S. aureus* a représenté 30,5% (n = 30) des isolats dont 63,3% (n = 19) étaient résistants à la méticilline. L'incidence des ISO à SARM était de 2% (n = 12) durant la 1^{re} année de notre étude et de 0,8% (n = 7) durant la 2^e année. Toutes les souches de SARM étaient phénotypiquement liées, et toutes étaient gène *mezA* positif et gène PVL négatif. La comparaison des pulsotypes générés a permis de suggérer la présence de 3 clones épidémiques. Les mesures d'hygiène hospitalière mises en place dans le service ont permis la disparition du clone épidémique habituel et la diminution du taux d'ISO à SARM entre les deux années de l'étude (p = 0,04).

Niveau d'étude : Niveau 4, Étude de cohorte.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

Staphylococcus aureus, bactérie normalement présente dans la flore cutanée, peut être responsable d'infections nosocomiales, particulièrement en chirurgie. C'est la principale bactérie responsable d'infections du site opératoire (ISO) en chirurgie orthopédique et traumatologique [1–5]. Les isolats incriminés sont de plus en plus souvent résistants à la méticilline et à de nombreux autres antibiotiques et peuvent avoir une même origine clonale.

^{*} Cet article est consultable sur www.sciencedirect.com et sur www.em-consulte.com/practice/prof.

^{*} Auteur correspondant.
 Adresse e-mail : zerouki.ah@gmail.com (A. Zerouki).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcot.2014.12.010>
 1877-0517/© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ملخص

تشكل زيادة و انتشار مقاومة المضادات الحيوية لدى المكورات العنقودية الذهبية تهديدا كبيرا للصحة العامة. تهدف الدراسة الحالية إلى تقييم مقاومة المضادات الحيوية للمكورات العنقودية الذهبية في المستشفيات الجزائرية.

الاحدى عشر مقالا التي تطرقت الى مشكلة مقاومة المكورات العنقودية الذهبية للمضادات الحيوية في المستشفيات الجزائرية تمت تحليلها. تظهر نتائج هذه المقالات معدلات متفاوتة بشكل ملحوظ في نسب مقاومة المضادات الحيوية التي تم اختبارها. المضادات الحيوية التي تحتفظ بنشاطها ضد السلالات المدروسة هي فانكوميسين، كلينداميسين، فوسفوميسين و سلفوناميد/ تريميتوبريم. على عكس ذلك، معدلات المقاومة الاكثر ارتفاعا حصلت مع البيتا-لاكتامين، امينوغلوكوزيد، تتراسيكلين و حمض الفوسيدك. و هكذا فقدت هذه الجزيئات مكانها في الترسانة العلاجية ضد عدوى المكورات العنقودية الذهبية في المستشفيات الجزائرية.

عدة جينات لمقاومة البيتا-لاكتامين تم الكشف عنها مع هيمنة جين *mecA* الذي يشفر مقاومة الميثيسيلين و جين الكاست *SCCmec IV*. جينات اخرى مسؤولة عن مقاومة الامينوغلوكوزيد (*ermA, ermC*) لـ *MLS* (*ermA, ermC*) لسلفوناميد/ تريميتوبريم (*dfrC, dfrE, dfrG*) و للفوسفوميسين (*fosB*) تم ايجادها أيضا.

أخيرا، تسلط هذه الدراسة الضوء على الزيادة في وتيرة سلالات المكورات العنقودية الذهبية متعددة المقاومة مع تراكم العديد من آليات المقاومة في المستشفيات الجزائرية. الأمر يتطلب وضع تدابير رقابية لمنع انتشارها.

الكلمات المفتاحية: المكورات العنقودية الذهبية، SARM، مقاومة المضادات الحيوية، جينات المقاومة، *mecA*. المستشفيات الجزائرية.

Résumé

L'augmentation et la propagation de la résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus* constitue une menace majeure pour la santé publique. L'étude actuelle vise à évaluer la résistance aux antibiotiques et l'épidémiologie de *S. aureus* provenant de milieu hospitalier en Algérie.

Les onze articles rapportant des données phénotypiques et/ou moléculaires sur des souches hospitalières de *Staphylococcus aureus* en Algérie, ont été analysés. Leurs résultats révèlent des taux de résistance considérablement variables selon les antibiotiques testés. En effet, les antibiotiques qui gardent leur activité contre les souches étudiées sont : la vancomycine, la clindamycine, la fosfomycine et les sulfamides /triméthoprimés. Cependant, les taux de résistance les plus élevés ont été obtenus avec les β -lactamines, les aminosides, la tétracycline et l'acide fusidique. Ainsi, ces molécules ont perdues leur place dans l'arsenal thérapeutique contre les infections à *Staphylococcus aureus* dans les hôpitaux algériens.

Différents gènes de résistance aux β -lactamines ont été détectés avec la dominance du gène *mecA* codant la résistance à la méticilline et de gène cassette *SCCmecIV*. D'autres gènes de résistance aux aminosides (*aacA-aphD, aphA, aphA3, ant(9)-Ia, aph-Stph* et *aph(30)-IIIa*) aux quinolones (*norA, norB*), à la tétracycline (*tet38, tetK, tetM* et *tetEfflux*), aux MLS (*ermC* et *ermA*) au sulfamide/triméthoprim (*dfrC, dfrE* et *dfrG*) et à la fosfomycine (*fosB*) ont été également identifiés.

Enfin, cette étude souligne l'augmentation de la fréquence des souches multirésistantes de *staphylococcus aureus* avec accumulation de plusieurs mécanismes de résistance dans les hôpitaux algériens, ce qui nécessite d'établir des mesures de contrôle pour éviter leur diffusion

Mots clés : *S.aureus*, SARM, résistance aux antibiotiques, gènes de résistance, *mecA*, les hôpitaux algériens

Summary

The increase and spread of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* constitutes a major threat to public health. The current study aims to assess the antibiotic resistance and epidemiology of *S. aureus* from hospital environment in Algeria.

The eleven articles reporting phenotypic and/or molecular data on hospital strains of *Staphylococcus aureus* in Algeria were analyzed. Their results reveal considerably variable resistance rates according to the antibiotics tested. Indeed, the antibiotics which retain their activity against the strains studied are: vancomycin, clindamycin, fosfomycin and sulfonamides/trimethoprim. However, the highest resistance rates were obtained with β -lactams, aminoglycosides, tetracycline and fusidic acid. Thus, these molecules have lost their place in the therapeutic arsenal against *Staphylococcus aureus* infections in Algerian hospitals.

Different β -lactam resistance genes were detected with the dominance of the *mecA* gene encoding methicillin resistance and the *SCCmecIV* cassette gene. Other resistance genes to aminoglycosides (*aacA-aphD, aphA, aphA3, ant(9)-Ia, aph-Stph* and *aph(30)-IIIa*) to quinolones (*norA, norB*), to tetracycline (*tet38, tetK, tetM* and *tetEfflux*), to MLS (*ermC* and *ermA*) to sulfonamide/trimethoprim (*dfrC, dfrE* and *dfrG*) and to fosfomycin (*fosB*) have also been identified.

Finally, this study highlights the increase in the frequency of multiresistant strains of *Staphylococcus aureus* with the accumulation of several resistance mechanisms in Algerian hospitals, which requires establishing control measures to prevent their spread.

Keywords: *S.aureus*, MRSA, antibiotics resistance, resistance genes, *mecA*, Algerian hospitals

