REPUBLIQUE ALERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULATAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE JIJAL
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE

جامعة محمد الصديق بن يحيى
كلية علوم الطبيعة و الحياة
المكتبة
رقم الجرد : 1214

MEMOIRE

EN VUE DE L'OBTETION DU DIPLOME DES ETUDES SUPERIEURES
EN BIOLOGIE (DES)

OPTION : **MICROBIOLOGIE**

THEME

LA RESISTANCE DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* A LA METHICILLINE

MEMBRES DU JURY

Encadreur : Melle BOUSSOUF Lylia
Examinateur : Mr BOUDJARDA Djamal

Présenté par :

Boulahlib Dalal
Zouaghi Sana
Zaiter Horiya

Promotion : Juin 2008

Dédicace

Avec mon grand Amour et mes profonds Sentiments. Je dédie ce modeste Travail :

♥ A **ma très chère mère**, symbole de tendresse, mélodie d'amour qui est à l'origine de mon espoir infini dans mes études et dans ma vis.

♥ A **ma grande mère** qui ma toujours encourager.

♥ A **mon père** qui ma toujours encourager pour continuer mes études et réaliser Mes butes.

♥A **mes chères frères : Fouad, Mohamed, Djamel, Mabrouk, Yakob , Yahia.**

♥ A **mes chères sœurs : Rabab, Rayane.**

♥ Au personne le plus proche a moi et ne remplacer **Lotfi**.

♥ A mes chères amies : **Lamia, Hanane, Laila, Chahrazed.**

♥ Ames amies : **Soumia, Nadia, Habiba, Chahra, Saliha**.

♥ A mes collègues dans ce travail : **Horiya, Dalal**.

♥ A tous mes collèuges Microbiologistes et Biochimistes de la promontion 2007-2008.

Enfin, je dédie ce mémoire à tous ceux qui **m'aiment** et surtout à tous qui **j'aime**.

SANA

Dédicace

Avec mon grand Amour et mes profonds Sentiments. Je dédie ce modest Travail :

- ♥ A **ma très chère mère**, symbole de tendresse, mélodie d'amour qui est à l'origine de mon espoir infini dans mes études et dans ma vis.
- ♥ A **mon père** qui m'a toujours encourager pour continuer mes études et réaliser Mes butes.
- ♥ A **me chère seul frère** : Saber et sa femme Rabia et le petit rose de maison ces fils wail.
- ♥ A **mes chères sœurs** : la deuxième ma mère Mounira, Wassila, Souad, Radia, et tous son marié Lakhdar, Ahmad, Makhlouf, Omar et leurs enfants surtout Imen, ma belle sœur Roufia et sa fionceil Farouk et ma petite sœur micha.
- ♣ Au personne le plus proche a moi me oncle nacere et le petite fleure sendesse.
- ♣ A me maître Bechir toujours encourager pour continuer mes études.
- ♣ A tous mes oncles et mes tantes.
- ♣ A mes collègues dans ce travail : mes belles amies sana et Horiya.
- ♣ A mes chères amies : Fatiha, Latifa, Afaf, Roufia, Farida, Karima, Fairose, Zahra, Nabila, Imen, Naima, Yasmina, Ilhem, Dalal,Houda.
- ♣ A tous mes collèuges Microbiologistes et Biochimistes de la promontion 2007-2008.
- ♣ Enfin, je dédie ce mémoire à tous ceux qui m'aiment et surtout à tous qui j'aime.

Ilyas

Dédicace

♥Avec mon grand Amour et mes profonds Sentiments. Je dédie ce modest Travail :

♥ A **ma très chère mère**, symbole de tendresse, mélodie d'amour qui est à l'origine de mon espoir infini dans mes études et dans ma vis.

♥A**mon père** qui m'a toujours encourager pour continuer mes études et réaliser Mes butes.

♥A **mes chères frères** : **Idriss, Hacene, Hamza** ,le petite meson ma **Moussa.**

♥A **mes chères sœurs** : Salima, Samira et la belle sœur **Djamila** et sa marie **Nordine** et leurs petites roses **Haitem** et **Maissa,** mes petites sœurs **Hafida** et **Massoda**.

♥A mes chères amies : **Zahira, Atika, Adila, Wassila**.

♥Ames amies : **Sabrina, Sihame, Salma, Mounira, Nawel, Nassira, Nadjla, Saida, Wrida, Ilham, Akila**.

♥ A mes collègues dans ce travail : **Sana** et **Dalal**.

♥ A tous mes **collègues** Microbiologistes et Biochimistes de la promontion 2007-2008.

♥ Enfin, je dédie ce mémoire à tous ceux qui **m'aiment** et surtout à tous qui **j'aime**.

Nawel

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu, le tout puissant, qui nous a aidé à réaliser ce travail.

Nous remercions très sincèrement notre encadreur **Boussouf Lylia**, d'avoir accepté la charge d'être rapporteur de ce mémoire, nous sommes très reconnaissante en vers elle pour sa constante disponibilité.

Nous remerciements vont également à **Boudjerda Djamel**, maître assistant à l'Université de Jijel, d'avoir accepté de faire partis des membres de notre jury. Nous sommes très honorées de sa présence, qu'elle trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Un immense merci à **Bezzaz Nacer**, nos familles, nos chers amis et collègues pour leur affection, leur amitié et leur fidélité.

En fin nous remercions toute personne qui a participé de prés ou de loin pour la réalisation de ce travail.

Listes des abréviations

ADH : Arginine dihydrolase.
Ampi-S : Ampénicilline sensible.
CMI : Concentration minimale inhibitrice.
Fc : Fragment constant.
IgG : Les immunoglobulines G.
Méti-S : Méthicilline sensible.
Méti-R : Méthicilline résistant.
***mec* :** La région du génome qui entoure le gène *mecA* sur le chromosome bactérien.
***mecA* :** Gène de résistance.
Mm: Masse moléculaire.
PCR : Polymerase chain reaction.
PCSIN : Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales.
Péni-R : Pénicilline résistant.
Péni-S : Pénicilline sensible.
Pf : Point de fusion.
Pm. Pr/eau : papp .méthyl / propanol/eau.
S : Sensible.
SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline.
SCN : Staphylocoques coagulase négative.
SARV : *Staphylococcus aureus* résistant à la vancomycine.
TSST: Toxine du syndrome de choc toxique.

Listes des figures

Figure 01: *Staphylococcus aureus*..... **05**
Figure 02: La structure de la paroi de *Staphylococcus aureus* : Gram positif..... **06**
Figure 03: Facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus*..... **08**
Figure 04: Les infections cutano-muqueuses de *Staphylococcus aureus*..... **09**
Figure 05: Les sites d'action des principaux antibiotiques sur la bactérie..... **12**
Figure 06: La structure chimique de la pénicilline M et de la méthicilline..... **15**
Figure 07: Typage des 5 cassettes contenant le gène mecA par PCR..... **19**
Figure 08: Diffusion mondiale des clones du SARM..... **21**

Listes des tableaux

Tableau 01 : Les caractères biochimiques de *Staphylococcus aureus*..... 07
Tableau 02 : Classification des anti-*Staphylococcus*..... 13
Tableau 03 : Les propriétés physico-chimiques de la méthicilline..... 15
Tableau 04 : Activité in vivo de la méthicilline..... 16

Sommaire

Introduction 2
I. *Staphylococcus aureus* 4
I.1.Le genre *Staphylococcus* 4
I.1.1Taxonomie 4
I.2.*Stapylococcus aureus* 4
I.2.1.Historique 4
I.2.2.Classification 4
I.2.3.Habitat 5
I.2.4.Caractères bactériologiques 5
I.2.4.1.Morphologie 5
I.2.4.2.La paroi cellulaire de *Stapylococcus aureus* : Gram positif 6
I.2.4.3.Caractères culturaux 6
I.2.4.4.Caractères métaboliques et biochimiques 7
I.3.Transmission 8
I.4.Pathogénie de *Stapylococcus aureus* 8
I.5.Pouvoir pathogène 9
I.6.Epidémiologie 10
II .Les anti-*Staphylococcus* 12
II.1.Généralités des antibiotiques 12
II.1.1.Défénition 12
II.1.2.Mécanismes d'action 12
II.2.Les anti-*Staphylococcus* 13
II.2.1.La méthicilline 15
II.2.1.1.Définition 15
II.2.1.2.Propriétés physico-chimiques 15
II.2.1.3.Propriétés bactériennes 16
III.La résistance de *Staphylococcus aureus* à la méthicilline 18
III.1.Hisorique 18
III.2.Mécanisme de résistance 18
III.3.Epidémiologie du *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline 19
III.3.1.Données générales et prévalence 19
III.3.1.1.Aux Etats-Unis 19
III.3.1.2.En Europe 20
III.3.1.3.Au Canada 20
III.3.2.Pathogénicité relative des souches multi résistantes et sensibles 21
III.3.3.Colonisation 21
III.3.4.Facteurs associés avec un risque élevé de colonisation ou d'infection 22
III.3.5.Epidémies nosocomiales 22
III.3.6.Réservoir 23
III.3.7.Transmission 24
III.4.Prévention et contrôle de la transmission du SARM 24
III.4.1.Importance épidémiologique du SARM 24
III.4.2.Controverses sur les mesures de prévention et de contrôle 25
III.4.3.Impact économique des infections à *Staphylococcus aureus* 26

III.4.4.Décolonisation des patients porteurs de SARM..... 27
III.5.Détection du *Stapylococcus aureus* résistant à la méthicilline dans les spécimens humains 28
III.5.1.Technique de laboratoire pour le dépistage de la résistance à la méthicilline..... 28
III.5.2.Indications de dépistage du SARM..... 28
III.5.3.Technique de dépistage..... 29
Conclusion..... 31
Références bibliographiques 33

Introduction

Introduction.

En médecine, un micro-organisme est résistant s'il n'est ni inhibé ni tué par les concentrations d'antibiotiques obtenues après un traitement par des doses normales [1]. Le problème de l'apparition et de la dissémination de micro-organismes résistants à plusieurs agents antimicrobiens est un phénomène mondial qui met en péril le traitement des maladies infectieuses. Tous les établissements de soins devront affronter, tôt ou tard, le problème de l'antibiorésistance [2]. L'un de ces micro-organismes, le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), a des conséquences importantes sur les soins et est à l'origine de plusieurs éclosions. L'émergence du SARM a été constatée au début des années soixante, d'abord en Europe, et a été suivie par une rapide dissémination à travers le monde. Au début des années quatre-vingt, la proportion des souches de SARM sur l'ensemble des souches de *Staphylococcus aureus* était inférieure à 3 %. Dix ans plus tard, le SARM posait un problème considérable dans un bon nombre de centres hospitaliers aux États-Unis et en Europe, où la proportion des souches de SARM atteignait 40 % [3,4]. Depuis ce temps, des foyers d'infection ont été signalés dans plusieurs types d'établissements.

Dans ce conteste, nous essayons dans notre mémoire de donner des généralités sur les *Staphylococcus aureus* et des données scientifiques sur la résistance de ce germe à la méthicilline et d'avoir une idée sur l'épidémiologie, la prévention et les différentes techniques utilisées pour la détection des souches de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline.

Staphylococcus aureus

I.*Staphylococcus aureus.*

I.1.Le genre *Staphylococcus.*

Les staphylocoques sont des cellules sphériques de 0.5µm de diamètre qui se divisent sur plusieurs plans pour former des amas réguliers ou irréguliers en grappe de raisin d'où leur nom (en grec staphylos). Ils sont immobiles et ne forment pas de spores. Ils cultivent sur des milieux contenant 5% de chlorure de sodium et pour certains jusqu'à 10 et même 15%. Ils sont aérobies ou anaérobies facultatifs, habituellement catalase positif (+) chimioorganotrophes, ils fermentent les sucres en produisant de l'acide lactique. Le genre *Staphylococcus* est d'une importance particulière dans le domaine médical et alimentaire [5].

I.1.1.Taxonomie.

Le genre *Staphylococcus* appartient à la famille des *Micrococaceae* qui comprend quatre genres : *Micrococcus*, *Stomatococcus*, *Planococcus* et *Staphylococcus* [6].
Le genre *Staphylococcus* comprend une trentaine d'espèces, certaines sont des hôtes de l'homme [7], d'autres sont rencontrées à la fois chez l'homme et l'animal.
Chez l'homme, les espèces les plus couramment isolées sont :

- *Staphylococcus aureus* ; le plus pathogène.
- *Staphylococcus epidermidis* ; responsable d'infections urinaires chez la femme jeune.
- Et à une fréquence moindre, *Staphylococcus haemolyticcus.*

I.2.*Staphylococcus aureus.*

I.2.1.Historique.

Les premières observations concernant la pathogénicité des *Staphylococcus* remontent à 1878-1880. Koch, Pasteur et Ogston ont décelé dans le pus de furoncles et d'ostéomyélite «des petites pointes sphériques réunies par couples de deux grains, rarement de quatre mais fréquemment associées en petits amas». Ils ont réussi à produire des abcès chez l'animal par inoculation des prélèvements de pus. Le regroupement en amas de ces germes évoquant des grappes de raisin «staphylé» et l'aspect évoquant les grains «coccus» sont à l'origine de la dénomination «*Staphylococcus*» attribuée par Ogston en 1882 [7]. En 1884, Rosebach a obtenu des cultures pures de ces bactéries. Il a scindé le genre *Staphylococcus* en deux groupes selon que les colonies soient blanches ou dorées [8].

I.2.2. Classification.

Pour effectuer des enquêtes épidémiologiques, en particulier pour comparer les souches provenant de malades d'un même service hospitalier et afin de contrôler l'absence d'épidémie, il peut être nécessaire de caractériser avec précision les souches de *Staphylococcus aureus :*

- L'antibiotype : est le plus simple à déterminer. Cela consiste à tester par antibiogramme la sensibilité de la souche. L'antibiotype est la liste des antibiotiques anti-staphylococciques actifs et inactifs sur la souche.

- Le sérotype : la détermination du sérotype consiste à rechercher l'agglutination de la souche au moyen d'antisérums spécifiques préparés par immunisation de lapins. On distingue 19 sérotypes. Les trois premiers sont désignés par des chiffres romains I, II, III, les suivants sont désignés par des chiffres arabes. Le sérotype 18 est souvent responsable d'épidémies.
- Le lysotype : déterminé au moyen de bactériophages lytiques pour *Staphylococcus aureus*. C'est -à- dire la liste des phages actifs sur la souche étudiée. On distingue aujourd'hui cinq lysotypes.

La sérotypie et la lysotypie sont des méthodes délicates et ces typages ne sont effectués que par des laboratoires très spécialisés [9].

I.2.3. Habitat.

Staphylococcus aureus est un germe ubiquitaire, retrouvé dans le sol, l'air et l'eau. C'est un commensal de la peau et des muqueuses de l'homme.
On le trouve à l'état normal dans l'oropharynx, dans les selles. Un tiers des individus est porteur de *Staphylococcus aureus* au niveau de leurs fosses nasales [9].

I.2.4. Caractères bactériologiques.

I.2.4.1.Morphologie.

A partir d'un prélèvement pathologique, *Staphylococcus aureus* se présent sous l'aspect de coques Gram positif. Il est souvent disposé en amas irréguliers en grappe de raisin (figure 01), en diplocoques, ou en chaînette de 3 à 5 coques, d'un diamètre d'environ 0,5 µm [10 ,11].
Sur les cultures en milieu solide, il se dispose en grappe de raisin alors qu'en milieu liquide, il est souvent isolé en diplocoques. Il est immobile, non sporulé et ne possède pas de capsule visible au microscope optique sauf de très rare cas. Certaines souches forment des colonies entourées d'une pseudo capsule [12].

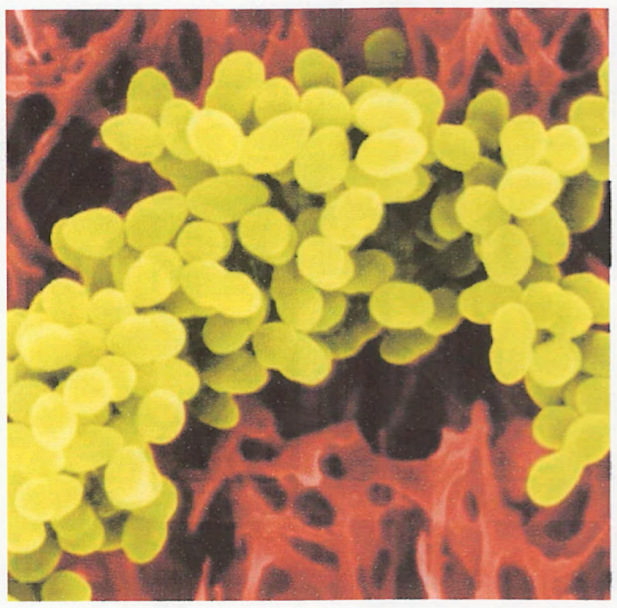

Figure 01: *Staphylococcus aureus* [8].

I.2.4.2.La paroi cellulaire de *Staphylococcus aureus* : Gram positif

La paroi des bactéries à Gram positif a une épaisseur de 20 à 80 nm. Elle est essentiellement composée du peptidoglycane, disposé en une vingtaine de couches superposées, et parfois plus, représentant 30 à 70% de son poids sec (figure 02). Elle est pauvre en lipides mais riche en constituants secondaires : les acides teichoïques en particulier, liés par covalence au peptidoglycane. Ces polymères de ribitol phosphate ou de glycérol phosphate peuvent exister sous la forme de un ou de plusieurs types chez une même bactérie et sont caractéristiques des seules bactéries à Gram positif. Certains sont liés par covalence aux glycolipides de la membrane cytoplasmique et sont aussi appelés, pour cette raison, acides lipoteichoïques.
La paroi peut également contenir une part limitée d'acides teichuroniques (composés d'acide glucuronique et de N-acétyl glucosamine) qui, sous des conditions particulières de culture, peuvent remplacer les acides teichoïques [13].

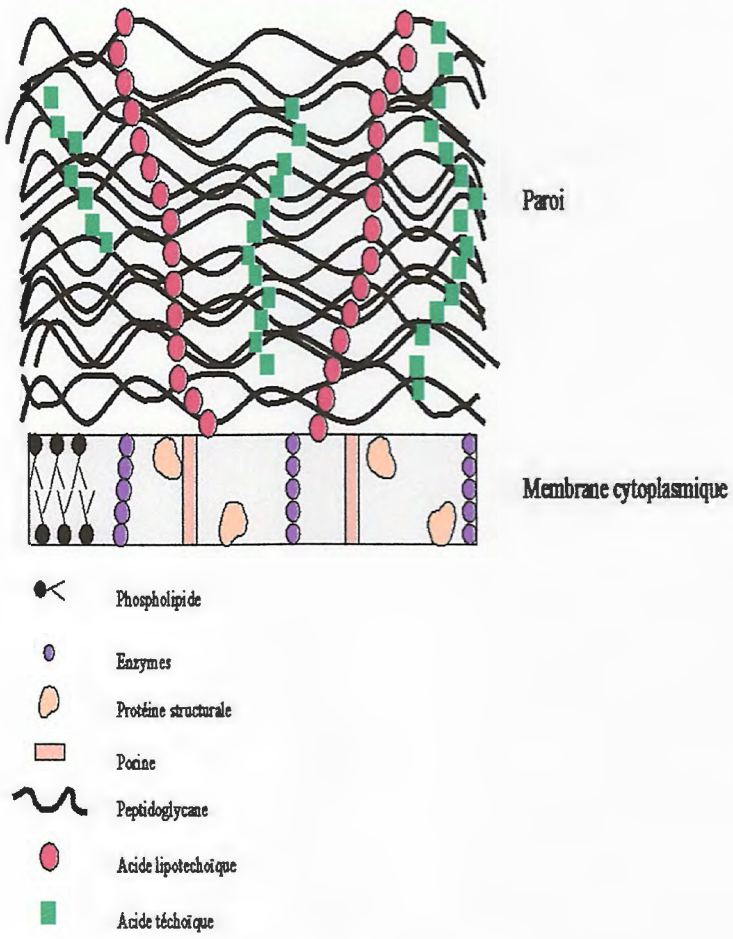

Figure 02 : La structure de la paroi de *Staphylococcus aureus* : Gram positif [13].

I.2.4.3.Caractères culturaux.

Staphylococcus aureus est chimioorganotrophe de type respiratoire aéro-anaérobie facultatif, oxydase négative et catalase positive. Il cultive facilement sur des milieux ordinaires dont sa croissance est plus rapide et abondante en 24 heures en condition aérobie qu'en condition anaérobie, en formant sur milieux solides des colonies lisses, luisantes et bombées [10].

Beaucoup de souches produisent des colonies pigmentées en jaune doré plus ou moins intenses d'où son appellation staphylocoque «doré».
En milieu liquide, il produit dans le bouillon un trouble homogène. Les staphylocoques dorés ne sont pas considérés comme germes exigeants.
Staphylococcus aureus se multiplie en présence de concentrations élevées de chlorure de sodium (5 à 9g ou 10%). Il est capable de transformer de nombreuses substances, notamment les sucres, ce qui n'a guère d'intérêt pratique sauf en ce qui concerne le mannitol (un poly alcool) que *Staphylococcus aureus* peut fermenter contrairement à la plupart des staphylocoques coagulase négative (SCN).

I.2.4.4.Caractères métaboliques et biochimiques.

- **Action sur les glucides.**

Le *Staphylococcus aureus* est actif sur les hydrates de carbone. Le glucose est utilisé en aérobiose et anaérobiose ainsi que le lactose, le saccharose et le mannitol mais sans production de gaz [14].

- **Action sur les protides.**

La gélatine est liquéfiée et le lait est acidifié et coagulé [15].

- **Action sur les lipides.**

Certains lipides sont dégradés grâce à des enzymes spécifiques telles que des lipases et des lécithinases [15].

- **Pouvoir réducteur.**

Le germe est capable de réduire le tellurite de potassium et les nitrates en nitrites [15].

- **Activité enzymatique.**

Staphylococcus aureus possède une catalase, mais pas d'oxydase [15].

- **Coagulase.**

Staphylococcus aureus coagule le plasma humain en transformant le fibrinogène soluble en fibrine insoluble [15].

- **Autres caractères.**

Le *Staphylococcus aureus* présente aussi d'autres caractères qui sont résumés dans le tableau (01) [15 ,16].

Tableau 01 : Les caractères biochimiques de *Staphylococcus aureus.*

Caractères / Germes	Culture en anaé-robiose	Catalase	ADH	Staph-coagulase libre	Dnase	phosphatase	Fermentation du mannitol	tréhelose	oxydase	Novobiocine
Staphylococcus aureus.	+	+	+	+	+	+	+	+	-	S

+ : Réaction positive, - : Réaction négative, S : sensible, ADH : Arginine Dihydrolase.

I.3 .Transmission.

La transmission interhumaine s'opère généralement par contact direct. Elle peut aussi être indirecte par les vêtements, la literie ou les aliments. Des épidémies de caractère nosocomial peuvent survenir [17].

I.4. Pathogénicité de *Staphylococcus aureus*.

Le *Staphylococcus aureus* est reconnu comme étant un germe pathogène capable de coloniser et provoquer diverses maladies. Cette virulence de *Staphylococcus aureus* est due à plusieurs facteurs (figure 03) :

- La paroi de *Staphylococcus aureus* contient un constituant, la protéine A, qui a la propriété de fixer les immunoglobulines G (IgG) par leur région FC, ce qui pourrait interférer avec leur action opsonisante.
- La bactérie possède des adhésines et un récepteur pour la fibronectine qui joue un rôle dans son adhésion aux tissus (en particulier aux valvules cardiaques) et au matériel étranger.
- La bactérie aussi possède un récepteur pour le fibrinogène (Clumping Factor) [17].
- La Sécrétion des toxines.

La virulence de *Staphylococcus aureus* est aussi due à la sécrétion de nombreuses toxines telles que : Les hémolysines (α-hémolysines, β-hémolysine, γ-hémolysine, δ-hémolysine), leucocidines, les entérotoxines [8,16], toxine du syndrome de choc toxique (TSST) (exfoliatines A et B) [7,8,17].

- La sécrétion des enzymes.

La virulence de *Staphylococcus aureus* est aussi due à la sécrétion des enzymes telles que : coagulase libre et liée, fibrinolysine (staphylokinase), catalase, hyaluronidase, nucléase [7,16].

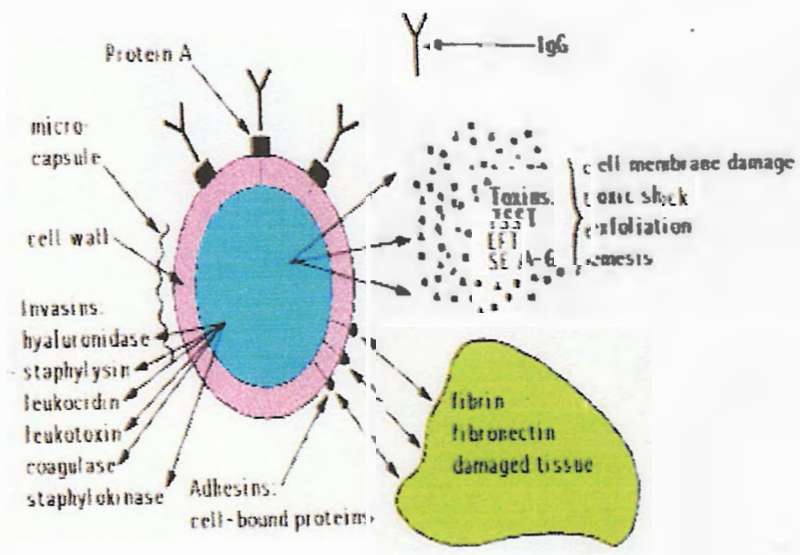

Figure 03: Facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus* [18].

I.5. pouvoir pathogène.

❖ **Lésions suppurées.**

Les plus fréquentes sont cutanées et sous-cutanées : folliculite, furoncle, anthrax, impétigo bulleux, panaris et surinfections de plaies traumatiques ou postopératoires. *Staphylococcus aureus* est aussi responsable de mastites chez les femmes qui allaitent.
Il tient également une place dominante dans les infections osseuses primitives (ostéomyélite) ou post-chirurgicale, ainsi que dans les arthrites suppurées (figure 04 et 05).
Des atteintes pulmonaires peuvent s'observer notamment chez le nourrisson et chez les malades sous ventilation assistée, elles peuvent parfois se compliquer de pleurésie purulente [17].

Furoncles Impétigo bulleux Ostéomyélites

Figure 04 : Les infections cutano-muqueuses de *Staphylococcus aureus* [19].

❖ **Septicémies et endocardites.**

Les lésions suppuratives peuvent se compliquer de septicémie. Une forme particulière est la staphylococcie maligne de la face. Elle a pour origine un furoncle de la lèvre ou de la narine qui se complique d'une thrombophlébite suppurée. Les toxicomanes utilisant la voie intraveineuse peuvent présenter des septicémies souvent accompagnées d'une endocardite du coeur droit. En milieu hospitalier, les septicémies à *Staphylococcus aureus* représentent une proportion importante des septicémies d'origine nosocomiale. La porte d'entrée est souvent un cathéter intravasculaire. Toutefois certaines septicémies surviennent sans porte d'entrée apparente.
Les septicémies à *Staphylococcus aureus* se compliquent volontiers de métastases septiques notamment au niveau du poumon et de l'appareil ostéoarticulaire, plus rarement au niveau de l'appareil urinaire ou du système nerveux centrale [17].

❖ **Les manifestations digestives.**

Les toxi-infections alimentaires surviennent deux à six heures après l'ingestion d'un aliment contaminé contenant l'entérotoxine staphylococcique thermostable. Elles sont caractérisées par des vomissements incoercibles chez un malade sans fièvre.
Les entérocolites staphylococciques consécutives à un traitement antibiotiques (tétracyclines) sont exceptionnelles aujourd'hui [9].

❖ **Le syndrome de choc toxique.**

Ce syndrome associe une fièvre avec éruption scarlatiniforme, hypotension et atteinte cérébrale, rénale, hépatique et musculaire. Les hémocultures et le liquide céphalo-rachidien sont stériles. La symptomatologie est due à une toxine du staphylocoque. La plupart des observations décrites concernent des femmes en période menstruelle, utilisant des tampons périodique et ayant une vaginite à *Staphylococcus aureus* [9].

1.6. Epidémiologie.

❖ **Les porteurs de *Staphylococcus aureus*.**

Dans les heures qui suivent la naissance, les souches de *Staphylococcus aureus* de l'environnement immédiat colonisent la peau, l'ombilic, le tube digestif, la région périnéale des nouveau-nés. Ainsi, les enfants sont très tôt en contact avec de multiples souches de *Staphylococcus aureus*. Il est estimé qu'un pourcentage élevé de la population reste ainsi porteur en permanence ou par intermittence de *Staphylococcus aureus*, en particulier sur la muqueuse du nasopharynx (20 à 40%) et chez la femme sur la muqueuse vaginale (10%). Ce taux de portage augmente fortement en fonction du terrain (diabétique, hémodialysés chroniques. héroinomanes...) ou en fonction de la fréquence des contacts septiques (personnel médical). A partir de ces sites de portage (fosses nasales), les staphylocoques infectent de façon intermittente les zones humides (aisselles) et la peau environnante. Eliminés dans le milieu extérieur à partir des excrétions humaines, les souches de *Stapylococcus aureus* survivent longuement dans le milieu extérieur, sans qu'une existence saprophytique ait peu être clairement
montrée [20].

Les anti-Staphylococcus

جامعة محمد الصديق بن يحيى
مكتبة الكلية
كلية علوم الطبيعة و الحياة

II.Les anti-*Staphylococcus.*

Il existe plusieurs types des molécules agissant sur les *Staphylococcus*, mais notre travail baser sur quelques antibiotiques.

II.1.Généralité sur les antibiotiques.

II.1.1.Définition.

Un antibiotique est une substance naturelle, semi synthétique ou synthétique doué d'une activité antibactérienne, s'exerçant au niveau d'une ou de plusieurs étapes métaboliques ou d'un équilibre physico-chimique [21].

II.1.2.Mécanisme d'action.

Les antibiotiques sont des substances chimiques produites par des micro-organismes (antibiotiques naturels) ou par synthèse chimique de molécules dérivant de composés naturels. Ils empêchent le développement d'autres micro-organismes et peuvent, dans certains cas, les détruire. Ces antibiotiques diffèrent, entre eux, par leur mécanisme d'action [22]. Les sites d'action d'antibiotiques, concernent l'une des structures de la bactérie [23] (figure 06):

- Antibiotiques agissant sur la paroi bactérienne.
- Antibiotiques agissant sur la membrane cytoplasmique.
- Antibiotiques agissant par interférence avec le contenu cytoplasmique de la bactérie.
- Antibiotiques agissant sur l'appareil nucléaire.

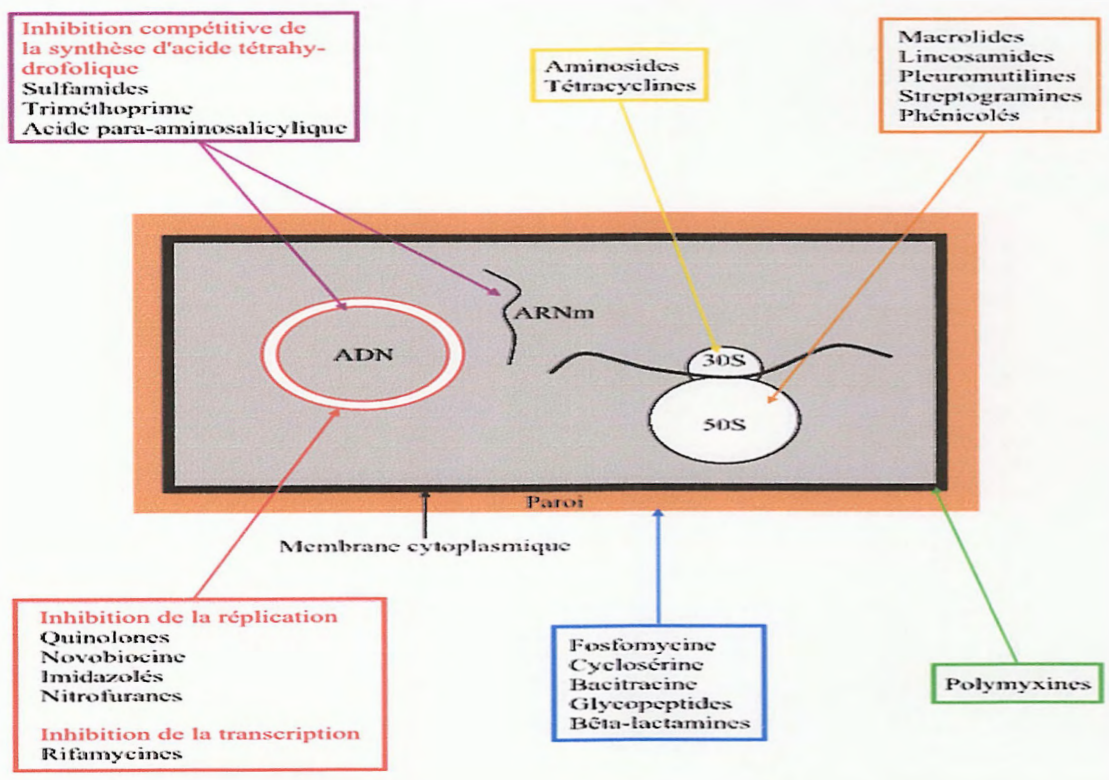

Figure 05 : Les sites d'action des principaux antibiotiques sur la bactérie [23].

II.2.Les anti-staphylococciques.

Parmi les antibiotiques qui sont largement utilisés contre les infections à *Staphylococcus aureus,* les plus importants sont résumés dans le tableau (02) [24,25].

Tableau 02 : Classification des anti-*Staphylococcus.*

Famille (mode d'action)	groupe	Sous-groupe	Exemple dénomination commune internationale (DCI)
B-lactamines Les ß-lactamines agissent au niveau de la paroi bactérienne en inhibant la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane entraînant une lyse bactérienne.	Pénicillines	Pénicillines G	Benzyl-pénicilline Pénicilline procaïne
		Phénoxypénicillines	Pénicilline V Phénéticilline
		Pénicilline M	Méticilline Oxacilline Cloxacilline Dicloxacilline
		Aminopénicillines (pénicillines A)	Ampicilline Métampicilline
		Carboxypénicillines	Carbénicilline Ticarcilline
		Amidinopénicillines	Pivmécillinam
	Céphalosporines	1re génération	Céfalotine Céfapirine (voie orale)
	Céphalosporines	2e génération	Céfamandole Céfoxitine (céfamycine)
	Céphalosporines	3e génération	Céfotaxime Céfotétan (céfamycine)
	Monobactam		Aztréonam
	Pénems	Imipénème	N formimidoyl thiénamycine
	Inhibiteurs de bêta-lactamases	Associations	Acide clavulanique (AC) AC amoxicilline
Quinolones Les Quinolones inhibent la synthèse de l'ADN de la bactérie en se fixant sur le complexe "ADN-ADN gyrase" en empêchant la réplication et transcription de l'ADN bactérien.	1re génération		Acide nalidixique Acide oxolinique

Famille (mode d'action)	**groupe**	**Sous-groupe**	**Exemple dénomination commune internationale (DCI)**
Aminoglycosides Ils perturbent la synthèse des protéines au niveau de la fraction 30S du ribosome entraînant la destruction bactérienne. Ils sont bactéricides.		Injectables	Tobramycine Dibékacine
Phénicolés Les deux molécules sont bactériostatiques. Elles Agissent au niveau des sous unité 50 S du ribosome. Ceci a pour conséquence une inhibition de la synthèse des protéines.			Chloramphénicol Thiamphénicol
Tétracyclines Les tétra cyclines inhibent la synthèse des protéines au niveau de la sous unité 30 S du ribosome			Tétracycline Chlorététracycline
Macrolides et apparentés Les macrolides agissent en inhibant la synthèse protéique bactérienne. Ils se fixent sur l'unité 50 S du ribosome et bloquent ainsi la réunion du dernier stade de la synthèse. Ils sont bactériostatiques.	Macrolides vrais		Erythromycine Spiramycine
	Lincosanides		Lincomycine Clindamycine
	Synergistines		Pristinamycine Virginiamycine
Sulfamides Ils ont une activité bactériostatique. Ils entrent en compétition avec le PAB bloquant ainsi l'action de la synthétase			Sulfaméthazine Sulfadiazine

II.2.1.La méthicilline.

II.2.1.1.Définition.

La méthicilline est une substance chimique dérivée à partir de pénicilline M, elle sert de référence pour classer les staphylocoques en deux catégories:
Les souches méthicilline sensible (méti-S) sensibles aux autres bêtalactamies et les souches méthicilline résistant (méti-R) qui doivent être considérées comme résistantes à l'ensemble des bêtalactamines. Ces souches méti-R émergent surtout en milieu hospitalier (30 à 50% des souches de staphylocoques, selon les services). Elles sont généralement résistantes à de nombreux autres antibiotiques (macrolides, aminoglycosides, fluoroquinolones, etc...) [26].
L'apparition de souches de *Staphylococcus aureus* productrices de pénicillinases a nécessité la synthèse de molécules stables à l'hydrolyse par cet enzyme. La première molécule synthétisée a été la méthicilline (figure 07) qui diffère de la benzylpénicilline par la substitution en 2' et 6' du cycle benzénique par des groupements méthoxy [27]. Ceux-ci sont tous les deux importants pour protéger le cycle lactame [28].

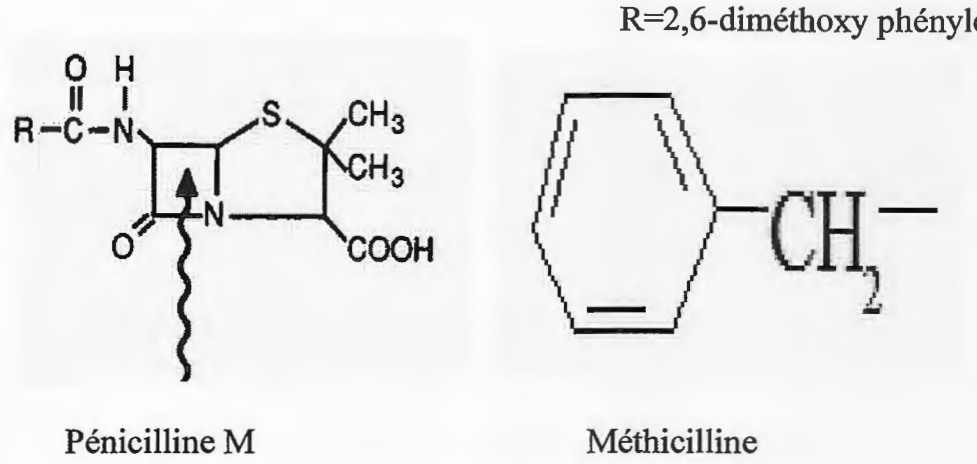

Figure 06 : La structure chimique de la pénicilline M et de la méthicilline.

II.2.1.2. Propriétés physico-chimiques.

La méthicilline est moins stable à l'hydrolyse acide que les isoxazoles pénicillines dont la stabilité est voisine de celle des phénoxypénicillines. Cette stabilité est probablement due à la présence des atomes d'oxygène et d'azote dans le noyau isoxazole. Ces atomes électronégatifs étant protonés plus rapidement que ceux du groupement carboxylique[27]. Les propriétés physicochimiques sont résumées dans le tableau (03).

Tableau 03 : Les propriétés physico-chimiques de la méthicilline.

	Mm (Da)	$T_{1/2}$dégradation PH 1,35°C (min)	PK	Pf (°C)	Na (mmol /g)	Log_{10} Pu n-octanol/eau	Pm / pr/eau
Méticilline	380,42	0,5	2,77	196-7	2,4	1,30	0,363

Mm : masse moléculaire, Pf : point de fusion, Pm. Pr/eau : papp .méthyl / propanol/eau

II.2.1.3. Propriétés antibactériennes.

Le spectre antibactérien est voisin de celui de la pénicilline G. La méthicilline est active sur les bactéries à Gram positif, sur les cocci à Gram négatif comme *N.gonorrhoeae* et *N. meningitidis*. Elle est cependant de 20 à 50 fois moins active que la pénicilline G. Elle est stable à l'hydrolyse par les β-lactamases de *Staphylococcus aureus* et de ce fait elle est active sur ces souches.

In vivo dans les infections expérimentales locales dues à *Staphylococcus aureus* producteur de pénicillinase la méthicilline est active si les concentrations in situ sont égales à quatre fois la CMI (tableau 04).
Cependant de telles concentrations sont rarement atteintes dans les endocardites, les ostéites, les ostéochondrites et les plaies suppuratives chroniques où elles sont voisines de la CMI [27].

Tableau 04 : Activité in vivo de la méthicilline.

	S.aureus producteur de pénicillinase	
	1 × CMI	4 × CMI
Méthicilline	4,6	4,1

La résistance de Staphylococcus aureus à la méthicilline

III.La résistance de *Staphylococcus aureus* à la méthicilline.

III.1.Historique.

Un peu plus de 50 ans après la découverte des premiers antibiotiques, le problème de la résistance aux agents anti-infectieux est devenu un souci majeur. Parmi les bactéries touchées par ce phénomène, les staphylocoques dorés (*Staphylococcus aureus*) ont une histoire exemplaire à cet égard. Les staphylocoques isolés avant 1940 étaient uniformément sensibles à la pénicilline. En 1944 déjà, les premières souches résistantes sont observées. Cette résistance est conférée par la présence d'un plasmide codant pour une pénicillinase capable d hydrolyser le noyau bètalactame. Dès1950, 10 ans à peine après la découverte de la pénicilline, les *Staphylococcus aureus* deviennent à nouveau un problème thérapeutique majeur, notamment dans les hôpitaux où de nombreuses épidémies sont observées. En 1959, la méthicilline est découverte. C'est aussi une bétalactamines mais dont le noyau est résistant à l'action des pénicillinases. Peu après l'introduction de ce nouvel antibiotique apparaissent des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes que l'on appellera *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (Méthicillin- résistant *Staphylococcus aureus* MRSA). En fait, les MRSA sont résistants non seulement à la méthicilline mais également à tous les autres antibiotiques de la même classe ainsi que très fréquemment à des antibiotiques appartenant à d'autres classes. Au cours des années qui suivent, de nombreuses épidémies hospitalières sont observées, avant tout en Europe mais également aux Etats-Unis. Cette situation se péjore encore au cours des 15 dernières années. Dans beaucoup de cas, les MRSA s'installent de manière endémique dans les hôpitaux [29,30,31].

III.2.Mécanisme de résistance.

Pour comprendre le mécanisme conférant la résistance à la méthicilline, il faut se rappeler que la synthèse de la paroi bactérienne est sous la dépendance de certaines enzymes, les protéines liant les pénicillines (penicillin-binding proteins ou PBPs). Les bêtalactamines exercent leur effet antibiotique en se liant à ces enzymes, inhibant ainsi la fabrication du peptidoglycane, squelette de la paroi de la bactérie. Pour que cette liaison s'opère, il faut qu'il y ait affinité entre l'enzyme et l'antibiotique. Les MRSA ont acquis un gène (appelait *mec*) qui permet la synthèse d'une enzyme (PBP2a ou PBP2') n'ayant qu'une affinité très faible pour les bétalactamines, qui ainsi ne peuvent plus exercer leur action inhibitrice. Parallèlement à ce mécanisme, les MRSA sécrètent pratiquement toujours des bêtalactaminases et sont très souvent résistants à de multiples autres antibiotiques, comme si la présence du gène *mec*A facilitait l'acquisition et/ou l'expression d'autres éléments génétiques de résistance [29,30,31].

Le gène *mecA*.

Le gène *mecA* est essentiel pour l'expression de la résistance à la méthicilline est situé dans le chromosome bactérien et code pour la synthèse d'une PBP2 différente, appelée PBP 2A ou PBP 2', qui a une affinité réduite pour toutes les bêtalactamines [32,33,34]. L'origine du gène *mec* A, et de façon plus générale de la région du génome qui l'entoure sur le chromosome bactérien appelée région mec, est inconnue et fait l'objet de discussions dans la littérature. Le gène *mec*A a probablement été acquis par transfert horizontal (transposon) puisque la région du gène *mec* est un lieu de prédilection pour l'ajout de séquences d'insertion et de transposons [35,36]. Puit il ne se retrouve donc pas dans le *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline ou le *Staphylococcus aureus* présentant une résistance limite ou de bas niveau à la méthicilline [34,37].

L'expression phénotypique du gène *mec*A peut être variable et dépend d'autres gènes (de gènes régulateurs comme *mecR1* et *mecI*, et de gènes auxiliaires comme les gènes *fem*). Une particularité de la résistance à la méthicilline est son expression phénotypique hétérogène [38]. En effet, dans une population bactérienne présentant une résistance hétérogène, toutes les cellules possèdent les gènes de résistance à la méthicilline, mais seules quelques bactéries parmi des milliers expriment cette résistance à la méthicilline. L'inactivation des gènes auxiliaires *fem* dans les souches de SARM transformerait l'expression phénotypique de la résistance homogène à la méthicilline en résistance hétérogène [39] (figure 08).

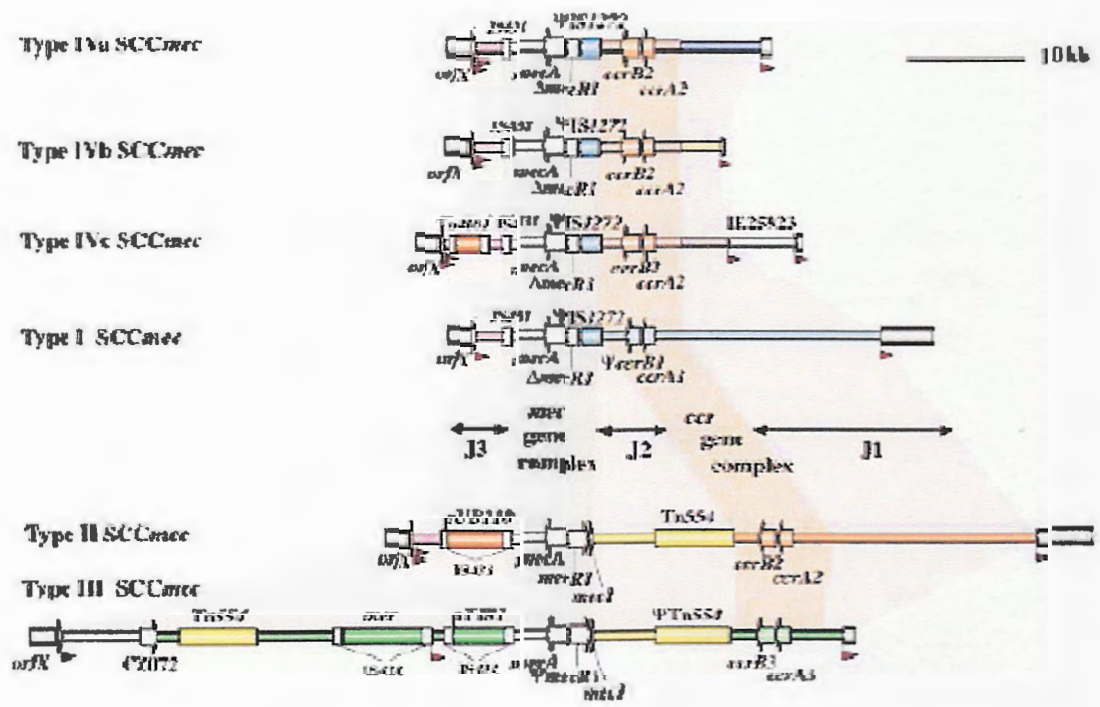

Figure 07 : Typage des 5 cassettes contenant le gène mecA par PCR [19].

III.3.Epidémiologie du SARM.

III.3.1.Données générales et prévalence.

Les principales données épidémiologiques sur le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline sont présentées ci-dessous pour les États-Unis, l'Europe et le Canada (figure 09).

III.3.1.1.Aux Etats-Unis.

La proportion des isolats humains de *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline rapportée par le système américain de surveillance des infections nosocomiales (NNIS) est passée de 2 % en 1975 à 35 % en 1996 [40]. Les grands hôpitaux universitaires ont été les endroits de prédilection pour le développement de cette résistance qui s'est graduellement répandue aux autres hôpitaux. En 1989, aux États-Unis, 97 % des hôpitaux questionnés ont rapporté la présence de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, résultat témoignant d'un bassin de population colonisée de plus en plus grand [39].

III.3.1.2.En Europe.

Dans un article faisant le point sur l'épidémiologie du *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline en Europe, Cookson (1995) mentionne que la prévalence du *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline varie d'un pays à l'autre, mais aussi à l'intérieur d'un même pays, d'une ville à l'autre ou d'un hôpital à l'autre. Une étude de prévalence effectuée pendant une journée (European Prevalence of Infection in Intensive Care ou EPIC) dans 1472 unités de soins intensifs dans 17 pays européens, citée dans le même article, a montré que le SARM était un agent pathogène important. Les résultats obtenus montrent que la prévalence du SARM varie d'un pays à l'autre de la façon suivante : l'Italie, la France, la Grèce, le Portugal, l'Espagne et l'Autriche ont des taux (en ordre décroissant) de 81 à 60 % ; l'Allemagne se retrouve dans une situation intermédiaire avec un taux de 37 % ; le Royaume-Uni a une prévalence faible de 13 % et l'Irlande, la Suède, le Danemark et la Norvège n'ont pas rapporté de SARM durant cette journée (les dénominateurs ne sont pas précisés). Une autre étude de prévalence, citée dans le même article, faite à partir de spécimens obtenus de 43 laboratoires dispersés dans 10 pays européens différents révèle que 12,8 % des 7 333 isolats de *S. aureus* ayant causé une infection contenaient des SARM[41].

III.3.1.3.Au Canada.

Les taux d'incidence des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline sont notablement plus bas au Canada qu'aux États-Unis, mais ils sont en augmentation [3]. Récemment, les résultats préliminaires de la première étude nationale de surveillance du SARM réalisée dans le cadre du programme canadien de surveillance des infections nosocomiales (PCSIN) ont été publiés [41]. L'étude révèle que la proportion d'isolats de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline rapportés par les vingt hôpitaux participants (surtout des établissements de soins tertiaires) est passée de 1,2 à 2,3 % des isolats de *Staphylococcus aureus* entre 1995 et le premier semestre de 1996 (des données récentes ont révélé que la proportion d'isolats de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline est passée de 1,2 % en 1995 à 3,8 % en 1997). Les résultats montrent que l'épidémiologie de l'infection à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline dans les hôpitaux canadiens (il est essentiel de rappeler que ces données concernent les hôpitaux participant à l'étude) diffère de celle décrite aux Etats-Unis et dans de nombreux autres pays pour la majeure partie des quinze dernières années. Aux États-Unis, par exemple, l'infection à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline semble s'être disséminée rapidement et être devenue endémique dans plusieurs hôpitaux tout au long des années quatre-vingt de 10 à 40 % de tous les isolats de *Staphylococcus aureus* étant résistants à la méthicilline [41]. Les auteurs du rapport mentionnent que l'infection à SARM ne semblait endémique dans aucune communauté ni aucun établissement de santé au Canada et des éclosions d'infection à SARM n'ont assez rarement été signalé dans les établissements de soins. Les taux d'isolement du SARM sont demeurés apparemment stables à un niveau inférieur à 2 %.

Figure 08 : Diffusion mondiale des clones du SARM [19].

III.3.2.Pathogénicité relative des souches multirésistantes et sensibles.

Il n'y a pas de données cliniques ou de laboratoire qui démontrent que les souches de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline sont plus pathogènes que les autres souches de *Staphylococcus aureus*. Le type d'infection ou la létalité ne sont pas différents si on compare les patients infectés par une souche de SARM et les patients infectés par une souche sensible à la méthicilline. Les données disponibles laissent donc penser que les souches de SARM et les autres souches de *Staphylococcus aureus* ont un potentiel équivalent pour causer une colonisation ou une infection [42].

III.3.3.Colonisation.

La colonisation par le *Staphylococcus aureus* est influencée par l'âge, par l'état de santé en général, par la présence de conditions médicales particulières et par l'occupation de la personne [42]. Les sites de colonisation les plus fréquents incluent les narines, la peau (surtout les régions affectées par une dermatite ou d'autres lésions), le rectum, le périnée, les voies respiratoires supérieures, les plaies chirurgicales, les brûlures, les ulcères de décubitus et les régions cutanées adjacentes à des corps étrangers (tubes de trachéostomie, de gastrostomie, etc.). Les sites de colonisation ou d'infection les plus fréquents durant les éclosions sont les narines, les plaies cutanées (postopératoires ou autres) et les voies respiratoires inférieures. La durée de la colonisation est variable mais un patient colonisé peut le demeurer pendant des mois ou parfois des années [43]. La durée de la colonisation par le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline une fois qu'un patient a quitté l'hôpital n'a pas été adéquatement étudiée. Sur 32 familles, dans lesquelles les mères et les bébés ont été colonisés ou infectés au cours d'une éclosion hospitalière dans une unité de soins obstétricaux, 22 étaient encore colonisées 4 semaines

après le congé [42]. Dans une autre étude, sur 36 patients qui ont fait l'objet de tests de dépistage de 2 à 3 ans après une colonisation à l'hôpital, seulement 3 (8 %) demeuraient colonisés. Aucun des 44 membres de leur famille n'était colonisé [44].
Par contre, les auteurs d'une étude rétrospective qui examinèrent la durée de colonisation de patients connus comme porteurs de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline ont montré que la demi-vie de la colonisation par le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline était de 40 mois (12 patients étaient porteurs plus de 12 mois). Il est cependant important d'interpréter ces données prudemment, car seulement 36 patients hospitalisés ont pu être suivis pendant les années qui ont suivi l'hospitalisation. De plus, ces patients hospitalisés ne sont pas nécessairement représentatifs de tous les porteurs de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline. Finalement, 5 des 12 patients porteurs depuis plus de 12 mois étaient colonisés par la même souche de *Saphylococcus aureus* résistant à la méthicilline [45].

III.3.4.Facteurs associés avec un risque élevé de colonisation ou d'infection.

Certains groupes de patients ont un taux élevé de colonisation staphylococcique, comme les patients en dialyse, ceux qui reçoivent des médicaments par voie intraveineuse, les personnes qui présentent un eczéma ou une dermatite importante, un diabète traité par l'insuline et les patients hospitalisés dans une unité de grands brûlés. Les facteurs associés avec un risque élevé de colonisation ou d'infection par le SARM incluent ceux qui sont associés avec un risque élevé de colonisation ou d'infection par le *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline. Des facteurs ont toutefois été plus particulièrement associés avec un risque élevé de colonisation ou d'infection par le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline. Ces facteurs sont : une hospitalisation prolongée, la présence de maladies chroniques sous-jacentes (diabète, maladie vasculaire périphérique), la présence d'une maladie sérieuse, une dialyse, la présence d'une plaie chirurgicale, d'un appareil médical entraînant un bris cutané
(cathéter central, canule trachéale) ou d'une sonde urinaire, un séjour aux soins intensifs ou dans une unité de brûlés, un contact avec un patient porteur de SARM et l'utilisation de plusieurs antibiotiques de façon prolongée [42 ,43]. Dans une étude réalisée par Hsu (1991), la colonisation par SARM dans les établissements de soins prolongés a été associée à la présence de plaies ouvertes (escarres de décubitus), à la présence de corps étrangers (tube de gastrostomie, sonde urinaire) ou à des incapacités fonctionnelles multiples (patient alité). L'apparition d'une colonisation par le SARM semble plutôt rare chez les personnes en santé comme les membres d'une famille [42], malgré des contacts à domicile avec un patient porteur de SARM. En effet, une étude citée précédemment a montré que l'apparition d'une colonisation par le SARM est un événement rare même pour les membres d'une famille qui côtoient directement un patient porteur de SARM [44].

III.3.5.Epidémies nosocomiales.

On rapporte, dans la littérature médicale, plusieurs épidémies nosocomiales de colonisation ou d'infection à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline survenues dans des centres hospitaliers américains [46 ,47]. Plusieurs centres rapportent des éclosions secondaires dans les années qui ont suivi l'introduction du SARM. De plus, plusieurs auteurs rapportent qu'une fois introduit dans le milieu hospitalier, le SARM est très difficile à éradiquer. Il est cependant important de préciser que cette affirmation est

basée sur des données obtenues au cours d'une enquête effectuée par Boyce en 1981 auprès de 104 centres hospitaliers ; 13 centres sur les 104 ont apparemment réussi à éradiquer le SARM lorsque les premiers cas sont apparus. Seulement 1 centre hospitalier sur 34 qui ont rapporté 50 cas ou plus de colonisation ou d'infection à SARM a obtenu une éradication du SARM pour une période de 1 an à 5 ans après l'éclosion initiale [48]. Bien qu'il n'y ait pas de consensus sur les mesures préventives appropriées, on s'entend pour dire que la prévention de la transmission du SARM dépend de l'identification du réservoir et du mode de transmission [49].

III.3.6.Réservoir.

Le réservoir principal du Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline est le patient hospitalisé colonisé présentant une colonisation ou une infection de la peau ou des voies respiratoires. Pour détecter ce réservoir, il est nécessaire de repérer les patients porteurs de SARM par des prélèvements à partir de sites anatomiques appropriés. Une étude a montré que les narines sont le site anatomique dont le prélèvement présente la sensibilité la plus élevée (93 %) par rapport à la culture des aisselles (25 %), du périnée (39 %) ou des aines (39 %). En plus, l'étude de Sanford et al. (1994) révèle que la culture nasale combinée à une culture de plaie (si elle est présente) a permis la détection de 100 % des porteurs (colonisés ou infectés) de SARM. Une autre étude effectuée dans un établissement de soins prolongés arrivait aux mêmes conclusions pour ce qui est de la sensibilité de la culture nasale combinée à une culture de plaie ou de stomie [50]. Le personnel médical et paramédical colonisé constitue un deuxième réservoir de SARM, mais beaucoup moins important parce que la colonisation nasale et cutanée est habituellement transitoire, bien qu'elle puisse persister des semaines ou des mois pour une minorité d'individus [43,51]. Des travailleurs de la santé colonisés ont parfois été impliqués dans des éclosions. Dans la plupart des cas, un autre facteur s'ajoutait à la colonisation nasale, comme une dermatite ou une infection staphylococcique chronique ou récurrente [42,52]. Il est évident que les personnes colonisées ne constituent pas un groupe homogène. Un travailleur de la santé colonisé transitoirement dans le nez n'aura pas le même impact épidémiologique que l'ulcère de décubitus d'un patient colonisé de manière importante. Comme réservoir, la contribution des surfaces environnementales contaminées à la transmission du SARM ne semble pas importante, sauf peut-être dans les unités de brûlés ou les unités de soins intensifs [53]. Quoique des SARM aient été isolés dans des prélèvements faits sur plusieurs surfaces et objets à l'hôpital – incluant, par exemple, stéthoscopes, planchers, couvertures, dossiers, meubles, baignoires d'hydrothérapie – seuls quelques rapports isolés laissent à penser que l'environnement pourrait jouer un rôle dans la transmission du SARM [42].
Une étude a montré que la fréquence de la contamination par le SARM était plus élevée dans l'environnement des patients qui présentent une colonisation de plaie ou d'urine par rapport à d'autres endroits. Elle a aussi démontré que le niveau de contamination environnementale dans les chambres des patients qui présentent une colonisation d'une plaie ou de l'urine par le SARM était souvent suffisant pour entraîner une contamination des gants du personnel infirmier s'il y avait contact avec des surfaces contaminées. D'autres données seront nécessaires pour déterminer si ces niveaux de contamination environnementale sont significatifs sur le plan épidémiologique [54].

III.3.7.Transmission.

Le contact entre les humains constitue le mode de transmission des staphylocoques le plus important. Le plus souvent, les staphylocoques multirésistants sont transmis d'un patient à l'autre par l'intermédiaire des mains contaminées du personnel médical ou paramédical qui néglige le lavage des mains. Le lavage des mains avec de l'eau et du savon permet d'éliminer le plus souvent les SARM présents sur les mains.
Une fraction du personnel médical ou paramédical peut devenir porteur de SARM dans les narines au cours d'une éclosion (~ 3 %), mais la colonisation est le plus souvent transitoire (< 24 heures) et il y a peu de preuves épidémiologiques que ces porteurs contribuent de façon significative à la transmission nosocomiale du SARM. Les professionnels de la santé qui présentent une colonisation nasale par le SARM sont rarement à la source d'éclosion, sauf s'ils présentent des lésions cutanées, une dermatite ou une infection Staphylococcique chronique ou récurrente. Les individus affectés par des lésions cutanées ou une dermatite présentent plus souvent une colonisation nasale chronique et ont plus de risque d'avoir une colonisation des mains, donc plus de risque d'être impliqués dans la transmission du SARM à plusieurs patients et d'être à la source d'une éclosion [50]. Dans un contexte d'éclosion et si les données épidémiologiques sont significatives, il peut être approprié de rechercher la présence de SARM chez un travailleur de la santé, particulièrement s'il est affecté de lésions cutanées ou de plaies [49].
La transmission par des aérosols (air borne transmission) a été décrite, mais demeure très rare. Elle n'est pas considérée comme un mode de transmission significatif, sauf peut-être dans les unités de grands brûlés, dans les unités de soins intensifs ou pour le patient atteint d'une pneumonie à staphylocoque. La transmission par des gouttelettes contenant du *Staphylococcus aureus* (drop let transmission) à partir, par exemple, d'un patient colonisé dans le nez n'est pas non plus considérée comme un mode de transmission significatif, à moins qu'une infection des voies respiratoires supérieures soit aussi présente [42,55,56].

III.4.Prévention et contrôle de la transmission du SARM.

III.4.1.Importance épidémiologique du SARM.

Plusieurs raisons sont invoquées pour justifier l'importance épidémiologique du SARM et la mise en place de mesures de prévention et de contrôle dans les différents établissements de soins :

- Certaines souches de SARM ont la capacité de se transmettre facilement dans un centre hospitalier et de produire des éclosions [57,58,59]. La plupart des éclosions d'infection sérieuse à SARM surviennent en centre hospitalier (se reporter au point 1.6 sur la surveillance existante pour plus d'explications).

- Les souches de SARM peuvent causer une morbidité (prolongement de la maladie) et une mortalité (échec thérapeutique) significatives pour ce qui est des patients qui courent un risque élevé d'infection [60].

- La présence de souches de SARM peut contribuer à l'augmentation du taux global d'infections nosocomiales, plutôt qu'au remplacement d'infections causées par des souches sensibles [61]. Une fois les souches de SARM établies dans des établissements de soins, il y a risque d'endémie de colonisation ou d'infection par le SARM et la transmission de ces souches peut être difficile à contrôler [62].

- La reconnaissance précoce et le contrôle rapide d'une éclosion ont souvent permis l'éradication du SARM nouvellement introduit [42]. L'efficacité possiblement moindre de la vancomycine comparativement aux bêtalactamines pour le traitement d'infections sérieuses à SARM [63,64]. Puisqu les souches de SARM sont multirésistantes, des problèmes thérapeutiques (obligation de recourir à l'administration parentérale et efficacité moindre de la méthicilline) peuvent survenir, car seule la vancomycine a une efficacité connue contre ces souches.
- Le traitement à base de vancomycine est beaucoup plus cher que le traitement à base de bêtalactamines.
- L'utilisation fréquente de la vancomycine (en particulier pour le traitement des infections à SARM) peut contribuer à l'apparition ou à la dissémination de souches résistantes à la vancomycine [1,51]. Le coût global des soins est plus élevé (prolongement de l'hospitalisation, mesures de prévention et de contrôle nécessaires, antibiotiques plus chers).

III.4.2.Controverses sur les mesures de prévention et de contrôle.

L'importance épidémiologique du *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline a fait l'objet de discussions dans la littérature médicale. Pour certains, la dissémination nosocomiale et communautaire du SARM est inévitable alors que, pour d'autres, des efforts de contrôle sont indispensables. Les divergences et la controverse peuvent nuire à la volonté de mettre en place des mesures de prévention et de contrôle et à l'application stricte de ces mesures dans les établissements de soins. Elles résultent de plusieurs facteurs [65].

- La difficulté de prédire l'étendue de la transmission une fois que le SARM est introduite dans un établissement de soins ; dans certains établissements, la transmission est limitée alors que, dans d'autres, la dissémination est très importante.
- L'endémicité de la colonisation ou de l'infection à SARM varie d'un établissement de soins à l'autre et d'une région à l'autre.
- Le fait que l'éradication du SARM dans un établissement de soins peut être difficile, voire impossible à réaliser.
- La prévalence du SARM augmente globalement et sa dissémination touche de plus en plus d'établissements de soins malgré le fait que des mesures de contrôle soient appliquées.
- La difficulté d'éliminer le SARM des patients colonisés ou infectés qui en constituent les plus importants réservoirs.
- L'absence d'études d'évaluation de l'efficacité des interventions utilisées pour limiter la dissémination du SARM dans les établissements de soins.
- Le manque de données sur l'efficacité particulière de chacune des mesures de prévention et de contrôle, puisque plusieurs de ces mesures (de trois à dix) sont utilisées simultanément pour contrer les éclosions ; il est difficile de déterminer jusqu'à quel point chaque mesure contribue indépendamment au contrôle de l'éclosion.

- La reconnaissance que des stratégies de contrôle et d'isolement rigoureusement appliquées peuvent être dispendieuses, nuisent à la bonne marche des établissements de soins, interfèrent avec les soins et la mission précise des établissements et qu'elles sont fréquemment insuffisantes pour limiter la dissémination du SARM.
- La reconnaissance que la rigueur d'application des stratégies de contrôle et d'isolement se fonde sur des expériences réalisées en situation d'éclosion plutôt que sur la prévention et le contrôle de la transmission en situation d'endémie.
- La reconnaissance que les stratégies de prévention et de contrôle varient d'une approche minimale (sauf s'il y a évidence d'éclosion) à une approche très complexe comportant des unités d'isolement, le dépistage systématique au moment de l'admission, l'isolement strict, la tentative rigoureuse de décontaminer l'environnement et de décoloniser les patients et le personnel suivie de prélèvements répétés [42].
- Le manque de données sur les coûts liés à l'application des mesures de prévention et de contrôle par rapport à ceux qu'engendrent la colonisation elle-même et le traitement de l'infection à SARM.
- L'inégalité des établissements dans leurs caractéristiques (type de patients, nombre de lits, type de soins, quantité et qualification des ressources, disponibilité du personnel pour la prévention et le contrôle des infections) fait varier la capacité des établissements de soins à appliquer des mesures strictes. Malgré tout ce qui précède, il est important de mentionner que certains pays, comme les Pays-Bas, ont réussi à maintenir l'endémicité de la colonisation ou de l'infection à SARM à des niveaux très faibles par l'application de mesures rigoureuses de prévention et de contrôle des infections telles que l'isolement des patients colonisés ou infectés, la recherche active des porteurs par le dépistage, le traitement de l'état de porteur, l'isolement et le dépistage des patients qui ont été hospitalisés en dehors du pays [66].Avec une approche comparable, certains centres hospitaliers canadiens ont réussi à contrôler la transmission nosocomiale du SARM [67]. De façon générale, les auteurs proposent que les efforts soient orientés vers la réalisation d'objectifs réalistes, comme la reconnaissance des cas, l'application de mesures de contrôle appropriées et la prévention de la transmission du SARM par contact direct qui peut subséquemment causer des infections chez des patients. Avec des objectifs réalistes, des stratégies de

contrôle appropriées et adaptées aux besoins des établissements de soins et à leur mission peuvent être proposées.

III.4.3. Impact économique des infections à *Staphylococcus aureus*

Il existe peu de données sur l'impact économique de la multirésistance bactérienne pour une ville ou une société. Une étude effectuée sur les infections à *Staphylococcus aureus* dans les hôpitaux de la ville de New York en 1995 avait pour but de préciser l'impact économique de ces infections [68]. Le secteur géographique de New York a été sélectionné à cause de la haute prévalence du *Staphylococcus aureus* ayant une résistance multiple aux antibiotiques. Sans entrer dans tous les détails et les limites de cette étude, mentionnons les éléments suivants :

- Les infections associées au *Staphylococcus aureus* sont sérieuses chez les patients hospitalisés et engendrent des coûts et une létalité élevés.

- La durée moyenne de séjour à l'hôpital pour les patients atteints d'une infection à *Staphylococcus aureus* est très longue (vingt jours), ce qui représente trois fois la durée moyenne des autres hospitalisations.
- La durée de séjour prolongée augmente les coûts médicaux directs.
- Le traitement d'une infection à SARM coûte de 6 à 10 % de plus que le traitement d'une infection à *Staphylococcus aureus* sensible (coût de la vancomycine et des mesures d'isolement).
- Le risque de mortalité attribuable aux infections à SARM est de 28 % par rapport à 8 % pour les infections à *Staphylococcus aureus* sensible ; une partie de la différence dans le risque de mortalité peut être liée à l'état de santé des patients qui sont infectés par le SARM (patients plus âgés, utilisateurs de drogues, patients exposés à d'autres antibiotiques ou à une efficacité moindre de la vancomycine).
- Les coûts et les décès associés aux infections à *Staphylococcus aureus* peuvent augmenter de façon importante en présence d'une sensibilité intermédiaire à la vancomycine ou d'une résistance complète (SARV) du *Staphylococcus aureus.* Par exemple, avant l'introduction de la pénicilline, la létalité d'une bactériémie à *Staphylococcus aureus* était d'environ 70 %, alors qu'après l'avènement de la pénicilline, la létalité a diminué à 30 % ; après l'apparition des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la pénicilline dans les années cinquante, la létalité de la bactériémie augmentait de 28 à 50 %. Après l'introduction de la méthicilline, la létalité diminuait de nouveau à environ 30 %. En conséquence, des efforts pour diminuer l'incidence des infections nosocomiales à *Staphylococcus aureus*, en particulier les infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, permettraient de réduire l'impact économique de ces infections sur la société[68].

III.4.4.Décolonisation des patients porteurs de SARM.

Parce que les patients infectés ou colonisés représentent le réservoir le plus important de SARM, l'éradication de ce micro-organisme chez tous les patients devrait réduire le réservoir de SARM dans un établissement. Plusieurs études ont montré l'efficacité de la mupirocine pour l'éradication du *Staphylococcus aureus* en général et du SARM en particulier [69 ,70] dans le nez des porteurs. Le protocole de décolonisation peut varier d'un établissement à l'autre, mais il comprend généralement l'utilisation de bains quotidiens de gluconate de chlorhexidine à 4 % et une antibiothérapie topique (mupirocine dans les deux narines, deux fois par jour pour une durée de cinq jours). Cependant, la décolonisation est le plus souvent temporaire et suivie d'une recolonisation. L'utilisation d'agents antimicrobiens pour la décolonisation a par ailleurs entraîné l'apparition de résistance à ces agents (la résistance à la mupirocine).La décolonisation d'un patient – que la colonisation se soit faite dans une plaie à l'endroit du bris de la barrière cutanée à cause d'un appareil médical (stomie) ou dans l'urine à cause d'une sonde urinaire – est rarement efficace [71]. C'est pourquoi elle n'est pas recommandée comme mesure de routine. La décision d'administrer un traitement de décolonisation est du ressort du personnel -en prévention des infections et dépend de

l'état clinique et de la situation épidémiologique . On pourra traiter, par exemple, des patients colonisés par le SARM qui présentent un risque très élevé d'infection durant une éclosion de SARM) [42,51]. La décolonisation peut être indiquée et avantageuse pour les patients porteurs de SARM qui doivent subir une intervention chirurgicale, pour les patients porteurs soumis à la dialyse et, éventuellement, pour les patients porteurs de SARM infectés par le virus de l'immunodéficience humaine, les utilisateurs de drogues injectables et les patients diabétiques traités à l'insuline [71]. Elle pourrait aussi être envisagée pour les patients dont l'hospitalisation prévue sera longue (plus de trois semaines).

III.5.Détection du SARM dans les spécimens humains.

Il est recommandé que tous les centres hospitaliers participent aux efforts de détection du SARM.

III.5.1.Technique de laboratoire pour le dépistage de la résistance à la méthicilline.

Le dépistage de la résistance à la méthicilline du *Staphylococcus aureus* requiert une méthode de laboratoire approprié. A cause de son hétérogénéité, la résistance à la méthicilline peut facilement échapper aux méthodes conventionnelles d'antibiogramme utilisées par les laboratoires, en particulier pour les souches ayant des concentrations minimales inhibitrices faibles (de 8 à 32 mg/l).
Précisément, les méthodes de dépistage rapide, la méthode conventionnelle de diffusion en disque et les méthodes automatisées n'ont pas toujours réussi à repérer cette résistance par le passé [72].
Plusieurs méthodes sont recommandées par le National Committee for Clinical Laboratory Standards [39]. Pour le dépistage de la résistance à la méthicilline du *Staphylococcus aureus*. Le dépistage en gélose (agar screen) utilisant un milieu Mueller-Hinton additionné de NaCl à 4 % et contenant 6 mg/l d'Oxacilline est recommandé. Un inoculum ajusté à un standard McFarland de 0,5 ensemencé de façon ponctiforme (ou par stries sur une partie du quadrant) sur la gélose est incubé pour 24 heures à 35 °C. Comparativement à d'autres méthodes, le dépistage en gélose a mis en évidence, dans plusieurs études, une meilleure corrélation avec la présence du gène *mecA* responsable de la résistance à la méthicilline.
Une fois dépistée par la méthode ci-dessus, la résistance peut être confirmée par une autre méthode, soit la dilution en gélose ou la dilution en bouillon tel que le recommande le NCCLS. Ces méthodes peuvent également servir au dépistage, mais elles ne sont actuellement pas utilisées dans tous les laboratoires de microbiologie. La recherche du gène *mecA* par amplification génique (polymerase chain reaction ou PCR) est maintenant possible au Laboratoire de santé publique du Québec pour les souches ayant une CMI de 4 à 16 mg/l.

III.5.2.Indications de dépistage du SARM.

Les indications de dépistage proposées dans les centres hospitaliers comportent les situations suivantes :

- A l'admission ou à la réadmission de tout patient ayant des antécédents de colonisation ou d'infection à SARM.
- Lorsqu'un patient a été transféré d'un centre hospitalier (ou d'un autre établissement de soins) où sévit l'endémie ou situé dans une région considérée comme touchée par l'endémie (tous les endroits situés hors du Canada et certaines régions du Canada et

du Québec), ou y a été admis au cours de la dernière année et qu'il a été hospitalisé dans ce centre pour une durée minimale de 24 heures. Un centre hospitalier est considéré comme touché par l'endémie si la transmission du SARM n'est pas contrôlée à l'intérieur de l'établissement. L'endémicité se manifeste par la survenue presque continue de cas de colonisation ou d'infection à SARM à une fréquence relativement constante [51, 73,74].

- Lorsqu'un patient a été transféré d'un centre hospitalier (ou d'un autre établissement de soins) aux prises avec une éclosion non contrôlée de SARM, tout particulièrement est inconnu, et qu'il a été hospitalisé dans ce centre pour une durée minimale de 24 heures.

- Si un cas porteur de SARM est nouvellement détecté dans un centre hospitalier (le cas n'ayant pas été découvert au moment de l'admission), les patients qui partagent la même chambre devront subir un test de dépistage du SARM. Si un contact est reconnu comme porteur de SARM , des mesures de prévention et de contrôle devront être mises en place.

- En présence de patients vulnérables au SARM. La surveillance périodique de ces patients (par culture de produit d'écouvillonnage des narines et, s'il y a lieu, des plaies cutanées, des stomies ou de l'urine en présence d'une sonde) dans les centres hospitaliers où sévit l'endémie et où sont soignés des patients qui courent un risque élevé d'infection (en oncologie, en transplantation, en dialyse, dans les unités de soins intensifs ou de grands brûlés, etc…) peut s'avérer utile [51]. Même si l'efficacité d'une telle mesure n'a pas été éprouvée, elle pourrait toutefois permettre de détecter plus rapidement une éclosion et d'en limiter l'ampleur.

III.5.3.Technique de dépistage.

Les patients connus comme porteurs ou présumés porteurs de SARM fera l'objet d'examens de dépistage, soit :

- Une culture du produit d'écouvillonnage des deux narines (un écouvillon pour les deux narines).

- Une culture d'autres produits suspects ou déjà connus pour être infectés par le SARM (le produit d'écouvillonnage des stomies, l'écoulement de plaies cutanées, l'urine en présence d'une sonde).

Il faut préciser, sur la requête de laboratoire, qu'il s'agit d'une recherche de SARM.

Conclusion

Conclusion.

Le problème de la résistance aux antibiotiques demeure un véritable obstacle dans le domaine de traitement des maladies infectieuses.
Cette résistance aux effets des médicaments antimicrobiens est un sérieux problème, et menace notre capacité à traiter les infections microbiennes.
La résistance des souches de *Stapylococcus aureus* à la méthicilline constitue l'une des situations qui à l'heure actuelle à l'origine de plusieures éclosions dans le monde. En effet l'application rigoureuse des mesures de prévention et de contrôle de transmission de ces souches pourrait limiter le problème que pose ce germe souvent considéré comme pathogène[74].

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1-Organisation Mondiale de la Santé (OMS)., (1997), La résistance aux antimicrobiens, Relevé épidémiologique hebdomadaire,vol,72, p (333-336).

2-O'brien T. F., (1997), The global epidemic nature of antimicrobial resistance and the need to monitor and manage it locally,Clinical Infectious Diseases, vol, 24,p(S2-S8).

3-Laboratoire De Lutte Contre La Maladie (LLCM) Et Société Canadienne Des Maladies Infectieuses (SCMI).,(1997), Le contrôle de la résistance aux antimicrobiens : plan d'action intégré pour la population canadienne , Relevé des maladies transmissibles au Canada, vol. 23, no S7, p (1-32).

4-Mylotte J.M., (1996), *Staphylococcus* species, dans R. N. Olmsted (sous la dir. de), Infection control and applied epidemiology: principles and practice (APIC), Saint-Louis, Mosby, p (78-1), (78-12).

5-Lelclere H., Gaillard J.L., Simonet M., (1994), Microbiologie générale , Boinediteur, p (438).

6-Flandrois J.P., Flandrois C., (1997), Antibiothérapie base bactériologique, p (1-2-3).

7-Eyquema., Alouft., et Montagnierl., (1998), traité de Microbiologie Clinique, Edition Italie.

8-Avril J.L., Dabernath., Denise., et Montei L.H., (1992), Bactériologie clinique, éditions copyright (2ème édition).

9- Jéan ., Loup A., (1991), Dictionnaire, Pratique de bactériologie, France, p (106-107).

10-Svtral., Federighi M., et Jouve J.L., (1998), Manuel de bactériologie alimentaire, Edition polytechnica.

11-Carbonnelle B., Denis F., Marmoniera., Pinon G et Vargnesr., (1987), Bactériologie médicale (technique usuelles), Edition.simple SA, (2ème tirage).

12- le Minor L et Veron M., Bactériologie Médicale (2éme édition).

13-Bousseboua H., (2002), Eléments de microbiologie générale, Editions de l'Université Mentouri, Constantine (Algérie).

14-Brossard H et Marie C. G ., Bactériologie (programme de 1er F7).

15-Didier R., Dictionnaire des maladies infectieuses.

16-Pilet Ch ., Bourdon J .l., Toma B., Marchal N et Balbastre C., (1979), Bactériologie médicale et vétérinaire (systématique bactérienne). Eur.Doin (2éme édition).

17-Nauciel C., (2000), Bactériologie médicale, Masson, paris, p (83-85).

18-Fred C.T., Gayens R.P., et AL., (2000), The epidemiology of *Staphylococcus* infections, Gram-positive pathogens, American Society for microbiology press, Washington, D.C,P (414).

19-Jérome Etienne., INSERM E 0230., (2005), Faculté de medicine laennec, *Staphylococcus aureus* resistant à la méthicilline (une vaste histoire), P (7-10-27-28-30).

20-Patrick Berche., Jean . Lours gaillard., Michel Simonet.,

(1991),Bactériologie,Bactéries des infection humaines ,médecine, sciences flammarion ,France, p(273).

21-Kezzal K .,(1993), Les Antibiotiques,Oeficedes publications universitaires p(1).

22-Michel Bourin N ., Michel Lievre ., Hervé Allain., (1993),Cours de pharmacologie,France,p(291).

23-Lechat ., (1982), Abrége de pharmacologie générale, Paris, p (111-112).

24-Claude Carbon ., doudja .,hemlal ., Marie-Laure Seux-Levieil ., (1997),Le Livre de l'interne pathologie infectieuse,France,(188-191).

25-Yala D ., Merad A S ., Mohamedi D ., Ouar Korich,(2001),Classification et mode d'action des antibiotiques ,Maghreb n°91.

26-Yves Mouton ., Bingen D., Yves D ., uc Dubreuil ., (2000), Antibiotiques Antiviraux Anti-infectieux, Paris, p (77-78).

27-Agouida C., Adremont A., Asozodi J., (1999), Antibiotiques (Agents antibacteriens et antifongiques), Ellipses Edition Marketing, ISBN-2(7298-47127), p (168-171).

28-Neal M ., Althaus E ., Atkins PW., Chimie pharmacetique,Traduction de la 2éme édition, p (396).

29-Lugeon C ., Blanc D.S., Wenger A ., Francioli P ., (1995), Molecular Epidemiolgy of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* at a Low-Incidence Hospital over a 4-Year Period. Infect. Control and Hosp. Epidemiol, 16 – (260–267).

30-Sanford M.D., Widmer A .F et Al ., (1994), Efficient détection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant S. aureus. Cid, 19 – (1123–28).

31-Ruef C., (1995), Nosocomial Transmission of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* : Possible Role of Environmental Contamination. Med Microbiol Lett, 4 – (189–196).

32-Fraimow H.S ., et Abrutyn E ., (1995), Pathogens resistant to antimicrobial agents : epidemiology, molecular mechanisms and clinical management, Infectious Disease Clinics of North America, vol. 9-p (497-530).

33-Maranan M.C., et Al ., (1997), Antimicrobial resistance in Staphylococci: epidemiology, molecular mechanisms, and clinical relevance, Infectious Disease Clinics of North America, no 11- p (813-849).

34-Michel M., et Gutmann L ., (1997) , Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin resistant enterococci : therapeutic realities and possibilities , Lancet, vol. 349- p (1901-1906).

35-Roy P.H ., (1997), Dissémination de la résistance aux antibiotiques : le génie génétique à l'œuvre chez les bactéries , Médecine/sciences,vol.13-p (927-933).

36-Shlaes D.M., et Al., (1997), Society for healthcare épidemiology of america and infectious diseases society of america joint committee on the prevention of antimicrobial resistance : guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals, infection control and hospital épidemiology, vol. 18- p (275-291).

37-Jorgenses J.H ., (1991), Mechanisms of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* and methods for laboratory detection , Infection Control and Hospital Epidemiology, vol. 12, no 1-p (14- 19).

38-Chambers H.F ., (1997) , Methicillin resistance in staphylococci : molecular and biochemical basis and clinical implications , Clinical Microbiology Reviews, vol. 10, no 4, p (781-791).

39-National Committee For Clinical laboratory Standards (NCCLS 1993), Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 5e édition, document M2- A5, Villanova, Pennsylvanie.

40-Centers for Disease Control and Prevention (CDC 1997c), (1996), Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin – Japan, Morbidity and Mortality Weekly Report, vol. 46, no 27, p (624-625).

41-Simor A ., Ofner-Agostini M et Paton S ., (1997), Le programme canadien de surveillance des infections nosocomiales : résultats des 18 premiers mois de surveillance des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline dans les hôpitaux canadiens , Relevé des maladies transmissibles au Canada, vol. 23, no 6, p (41-45).

42-Hartstein A.I et Mulligan M.E., (1996), Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, dans C.G. Mayhall (sous la dir. de), hospital epidemiology and infection control, Philadelphie, illiams & Wilkins, p (290-306).

43-Martin M.A., (1994), Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : The persistent resistantnosocomial pathogen , current clinical topics in infectious diseases,vol.14, p (70-191).

44-Frenay H.M., et Al., (1992), Long-term carriage and transmission of methicillin-resistant. *Staphylococcus aureus* after discharge from hospital, journal of hospital infection, vol. 22, p (207).

45-Sanford M.D., et *Al* .,(1994) , Efficient detection and long-time persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus,* clininal infectious diseases, vol.19,p (1123-1128).

46-Jernigan J.A., et *Al*.,(1996) , Effectiveness of contact isolation during outbreak of methicillinresistant *Staphylococcus aureus*, American Journal of Epidemiology, vol.143, no5, p (496-504).

47-Hartstein A.I., Lemonte A.M et Iwamoto P.K.L., (1997) , DNA typing and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at two affiliated hospitals, Infection Control and Hospital Epidemiology, vol.18, p (42-48).

48-Boyce J.M., (1981) , Nosocomial staphylococcal infections, Annals of Internal Medicine, vol.95, no 2, p (241-242).

49-Roy M.C., (1996), Procédure pour la prévention de la transmission nosocomiale des bactériesmultirésistantes : Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline et entérocoque résistant à la vancomycine, Québec, Hôpital de l'Enfant-Jésus, 22 p.

50-Sewell D.Let Al., (1993), Sensitivity of surveillance culture for the detection of methicillinresistant *Staphylococcus aureus* in a nursing-home-care unit , Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, vol.17, p (53-56).

51-Boyce J.M., et Al., (1994), Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a briefing for acute care hospitals and nursing facilities , Infection Control and hospital épidemiology, vol. 15, no 2, p (105-115).

52-Boyce J.M et Al., (1993) , Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a hospital after exposure to a health care worker with chronic sinusitis , Clinical Infectious Diseases, vol.17, p (496-504).

53-Mlligan M.E., et Al., (1993), Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management , American Journal of Medicine,vol. 94, p (313-328).

54-Boyce J.M et Al., (1997) , Environnemental contamination due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : possible infection control implications, Infection Control and Hospital Epidemiology, vol. 18, no 9, p (622-627).

55-Bradley S.F., (1997), Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nursing homes. Epidemiology, prevention and management, Drugs & Aging,vol. 10, no 3, P (185-198).

56-Boyce J.M., (1992), Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals and long-term care facilities : microbiology, epidemiology, and preventive measures, Infection Control and Hospital Epidemiology, vol. 13, no 12, p (725-737).

57-Roman R.S et Al N., (1997), Rapid geographic spread of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain, Clinical Infectious Diseases, vol. 25, p (698-705).

58-Mcgeer A et Al., (1997), Infection à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline en Ontario , Relevé des maladies transmissibles au Canada, vol. 23, no 6, p (45-46).

59-Preston M A., Borcyket F., Jamieson., (1998), Souche épidémique de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline – Ontario, Relevé des maladies transmissibles au Canada, vol. 24, no 6, p (47-50).

60-Muder R.R et Al., (1991),Methicillin-resistant staphylococcal colonization and infection in a long-term care facility, Annals of Internal Medicine,vol.114, no 2, p (107-112)

61-Stamm A.M., Long M.N et Belcher B., (1993), Higher overall nosocomial infection rate because of increased attack rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, American journal of infection Control, vol. 21, no 2, p (70-74).

62-Lacey R.W., (1987), Multi-resistant *Staphylococcus aureus* – a suitable case for inactivity, Journal of Hospital Infection, vol. 9, p (103-105).

63-Ellison R.T., et Al., (1984), Oral rifampin and trimethoprim/sulfamethoxazole therapy in asymptomatic carriers of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, Western Journal of Medicine, vol. 140, p (735-740).

64-Bayer A.S., (1993), Infective endocarditis, Clinical Infectious Diseases, vol. 17, p (313-322).

65-Boyce J.M., (1991), Should we vigorously try to contain and control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Infection Control and Hospital Epidemiology, vol. 12, no 1, p (46-54).

66-Vandenbroucke-Grauls C.M.J.E., (1998), Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Netherlands, Reviews in Medical Microbiology, vol. 9, p (109-116).

67-Burt J et Al., (1996), Epidemiology and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) over 15 years at a large tertiary care canadian institution (extrait de la 4e Conférence internationale sur la prévention des infections), Infection Control and Hospital Epidemiology, vol. 17, p (512-513).

68-Rubin R.J et Al., (1999), the economic impact of *Staphylococcus aureus* infection in New York hospitals , Emerging Infectious Diseases, vol. 5, no 1, p (9-17).

69-Kluytmans J., van Belkum A et Verbrugh H ., (1997), Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* : epidemiology, underlying mechanisms and associated risks, Clinical Microbiology Reviews, vol. 10, p (505-520).

70-Hill R.L.R., Duckworth G.J et Casewell M.W ., 1988), Elimination of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with mupirocin during a hospital outbreak , Journal of Antimicrobial Chemotherapy, vol. 21, p (377-384).

71-Boyce J.M., (1996), Preventing staphylococcal infections by eradicating nasal carriage of staphylococcus aureus : proceeding with caution , Infection Control and Hospital Epidemiology, vol. 17, no 12, p (775-779).

72-Mackenzie A.M.R., (1995), Evidence that the NCCLS standard disk test is les sensitive than the screen plate for detection of low-expression-class MRSA , Journal of Clinical Microbiology, vol. 33, p (1909-1911).

73-Bennett M.E et Al., (1992), Recommendations from a Minnesota task force for the management of persons with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* , American Journal of Infection Control, vol. 20, no 1, p (42-48).

74-Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Working Group., (1991), Guidelines for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, Francfort, Department for health services, Commonwealth of Kentucky, 11 p.

LA RESISTANCE DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* A LA METHICILLINE

Résumé :

Le *Staphylococcus aureus* est un agent pathogène fréquemment retrouvé dans de multiples infections. La résistance de ce germe aux antibiotiques est notamment la méthicilline est à l'origine de plusieures éclosions dans le monde. L'application rigoureuse de la mesure de prévention et de contrôle de transmission de ces souches pourrait limiter ce problème.

Mots-clés : *Staphylococcus aureus*, résistance, antibiotiques, méthicilline

Summary:

***Staphylococcus aureus* is a disease-causing agent frequently found in multiple infections. The resistance of this germ to antibiotics is in particular the méthicilline is at the origin of plusieures blossomings in the world. The rigorous application of the preventive measure and control of transmission of these stocks could limit this problem.**

Key-words : *Staphylococcus aureus*, resistance, antibiotics, méthicilline.

خلاصة:

***Staphylococcus aureus* من بين المكرو بات المسببة للعديد من الاصابات الجرثومية. و مقاومة هده الجرثومة للمضادات الحيوية بما فيها méthicilline أدى إلى اندلاع عدة حالات إستشفائية في جميع أنحاء العالم.**

وسائل الكشف ومراقبة انتقال هده الجرثومة المقاومة لل méthicilline با مكانها الحد من انتشارها.

الكلمات المفتاح:*Staphylococcus aureus*، مقاومة، ا لمضادات الحيوية، méthicilline.

Université de JIJEL. Faculté des Sciences. Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire.