

## Chapitre I: Les antibiotiques

### 1-1- Définition de l'antibiotique :

Le terme antibiotique à été proposé par SELMEN WAKSMAN en 1953 fut le découvreur de la Streptomycine, antibiotique qui à joue un rôle important dans le traitement de la tuberculose, il à définie un antibiotique comme (substance chimique produit par les microorganismes, qui à la capacité d'inhiber la croissance et parfois de détruire des bactéries et d'autre microorganismes, en solution déliées) (Jérôme J et al ; 2004).

Les antibiotiques sont des substances chimiques organiques produites par un petit nombre de microorganisme et exerçant une action toxique envers d'autre microorganisme dont principalement les bactéries. Les antibiotiques ont une structure chimique , un spectre d'action et une efficacité divers ( Bousseboua H ; 2001).

Les antibiotiques qui sont efficaces dans les traitements des maladies sont produites au coures de la croissance par certains bactéries *actinomycètes* et champignons, les antibiotiques qui sont synthétisés par l'*actinomycètes* ont une diversité chimique remarquable, cependant, le première antibiotique utilise en chimiothérapie et commercialise avec succès fut produit par un moisissure il s'agit de la pénicilline produit par moisissure *Penicillium notatum* (Jérôme J et al ; 2004).

Dans le tableau suivant ; nous représentons les principaux microorganismes reproducteurs des majors antibiotiques :

**Tableau 01:** Les principaux microorganismes producteurs des antibiotiques (Prescott et al ; 2003)

Microorganismes	Antibiotiques
Bactéries	
<i>Streptomyces sp.</i>	Amphotericine B, chloramphenicol nystatine,tétracycline, vancomycine
<i>Bacillus sp.</i>	Gentamicine,Bcitracine, polymexine
Mycètes:	
<i>Penicillium sp.</i>	Criséofuvine, pénicilline
<i>Céphalosporium sp.</i>	Céphalosporine

## 1-2- Les classes des antibiotiques :

Les antibiotiques peuvent être classés en fonction de leur spectre antimicrobien, leur mécanisme d'action, la souche productrice, la voie de biosynthèse ou la structure chimique. (Jérôme J et al ; 2004).

### 1-2-1-B-Lactamine :

sont les antibiotiques les moins toxiques pour l'homme, Elle possède en commun un cycle B-Lactamine qui est leur site actif, cette classe comprend:

### A-Pénicilline :

Elles sont produites naturellement par *penicillium notatum* et *penicillium chrysogenum*, sous forme de pénicilline G (Benzyle -Pénicilline). La résistance

bactérienne de plus en plus commune aux pénicillines classiques à engendrer la mise au point des molécules de même type mais résistantes à l'action des bactéries, c'est le cas de la nafcilline ou de la méthicilline (Bousseboua .H ,2001) .

## **B- Céphalosporine :**

Cet antibiotique, également de la famille des B-lactamines, est produit par les champignons *cephalosporium acrenonium*. Sont moins toxiques que la pénicilline et leurs spectres antimicrobiens sont plus larges (Jérôme et al ,2004).

### **1-2-2- Aminosides :**

Ce sont des substances composées d'un petit nombre de sucre amine et renferment toutes un noyau cyclohexane mais leur structure chimique est très variable ils sont principalement produits par *des Streptomyces* et comprennent des antibiotiques d'application médicales importantes : streptomycine, kanamycine, néomycine, tobramycine, gentamicine. Ils ont une activité bactéricide mais induisent une toxicité significative pour l'hôte (Jérôme et al ,2004).

### **1-2-3-Tétracycline :**

Les tétracyclines constituent un groupe d'antibiotiques majeurs efficaces à la fois contre les bactéries gram positives et gram négatives. Elles possèdent un noyau naphthalène avec un certain nombre de groupements R greffés (Jérôme et al ,2004).

### **1-2-4- Macrolides :**

C'est un groupe d'antibiotique ayant un cycle lactone associées à un ou plusieurs glucides, leur substance type est l'érythromycine .L'érythromycine : est synthétisée par *Streptomyces erythraeus*. Elle est souvent utilisée comme alternative à la pénicilline et aux autres B-Lactamines (Bousseboua .H ,2001).

### **1-2-5-Chloramphénicol :**

Le Chloramphénicol produit à l'origine par *Streptomyces venezuelae*. Est un antibiotique à large spectre mais il a une toxicité pour l'hôte, cette toxicité s'exprime

par des réactions d'allergie et des effets neurotoxiques et sanguins (Bousseboua .H ,2001).

### **1-2-6-Sulfamides :**

Les sulfamides sont des composés entièrement obtenus par synthèse chimique et dérivent de la chimie des colorants. Ils s'agissent par inhibition compétitive de la synthèse de métabolite essentiel dont ils sont des analogues de structure (Bousseboua .H ,2001).

### **1-3 -Mode d'action d'antibiotique :**

La première phase d'action des antibiotiques est leur mise au contact des bactéries ciblées dont ils doivent perturber une voie métabolique vitale qui constitue leur site d'action qui engendre l'inhibition de leur croissance où provoque leur mort.

#### **1-3-1- L'action sur la paroi :**

Les bactéries possèdent une paroi rigide qui les protège des perturbations osmotique du milieu, elle a la particularité d'être constituée d'un complexe moléculaire exclusif : le peptidoglycane dont le métabolisme de synthèse constitue la cible sélective de nombreux antibiotiques de nature chimique différente agissent à ce niveau. C'est le cas de la cycloserine (acide amine), de la vancomycine et de la ristocetine (glycopeptides), de la bacitracine (peptide cyclique) (Bousseboua .H ,2001).

#### **1-3-2-L'action sur la membrane cytoplasmique :**

La membrane cytoplasmique est le siège des transports membranaires, des substrats et des métabolites entre la bactérie et son milieu ; Les antibiotiques agissant à ce niveau sont : les polymyxines, la nystatine, l'imidazole et l'amphotéricine B.

Les polymyxines, dont principalement la colistine, sont des polypeptides de nature cationique : ils se fixent sur les phospholipides de la membrane cytoplasmique et dénaturent leur structure (Bousseboua .H ,2001).

### **1-3-3-L'action sur la synthèse des acides nucléiques :**

Certaines antibiotiques : rifamycine, quinolones, aminosides, perturbent le métabolisme de synthèse des acides nucléiques, essentiellement en inhibent l'ADN-polymérase mais ils agissent aussi sur d'autres enzymes impliqués dans la répllication de l'ADN et dans sa transcription (Bousseboua .H ,2001).

### **1-3-4-L'action sur la synthèse des protéines :**

De nombreux antibiotiques : tétracyclines, macrolides, chloramphénicol, ont pour cible primaire les sous unités 30S ou 50S des ribosomes bactériens (70S), ils sont inactifs sur les ribosomes eucaryotes (80S). Leur action aboutit à l'altération à différents niveaux de la synthèse des protéines : fixation de l'aminoacyl-ARNt, liaison peptidique de l'acide aminé lecture de l'ARNm (Bousseboua .H ,2001).

## **1-4- Méthode d'évaluation de l'efficacité d'antibiotique:**

### **1-4-1 Concentration minimale inhibitrice :**

Les Concentrations minimales inhibitrices (CMI )ont été déterminés pour la teicoplanine et la vancomycine par la technique du E-test ( AB biodisk solna , snede ) sur gélose MH avec un inoculum de turbidités 3MF ,les boites ont été incubées à 37C° et les CMI ont été interprétées suivant les recommandation du crounit de l'antibiogramme de la société française de microbiologie ; la souche est dite sensible pour une CMI inférieur ou égale a 4ug/ml , intermediaire pour  $4 < CMI \leq 8$  ug/ml et résistante pour une CMI supérieur a 8 ug/ml que ce soit pour la vancomycine ou pour la teicoplanine. (Sanssy CJ, 2007).

On définit aussi comme : La CMI ou Concentration Minimale Inhibitrice. Il s'agit de la concentration de l'antibiotique la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne est inhibée (pas de croissance de la population ; 100% de survivants (<http://www.dmipfmv.ulg.ac.be/bacvet/m/cours3VMB/TP/antibiogramme.doc>).

## **1-5- Réalisation de l'antibiogramme :**

### **1-5-1- Définition de l'antibiogramme :**

L'antibiogramme a pour but de déterminer les Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) d'une souche bactérienne vis-à-vis des divers antibiotiques. Par définition (O.M.S.), la CMI est la plus faible concentration d'antibiotique capable de provoquer une inhibition complète de la croissance d'une bactérie donnée, appréciable à l'œil nu, après une période d'incubation donnée. La détermination de cette valeur est peu précise mais elle est consacrée par l'usage et elle bénéficie d'une masse importante d'informations recueillies à son sujet (Daniel et al ; 2003).

### **1-5-2- Le Choix de l'antibiogramme :**

Le choix de l'antibiotique est réalisé de manière très empirique dans la plupart des infections banales débutantes : le médecin prescrit, en fonction de l'examen clinique, la molécule dont l'efficacité lui paraît la plus probable (antibiothérapie dite probabiliste). Ce n'est que dans les infections graves, récidivantes ou les échecs thérapeutiques que l'on fait appel au laboratoire qui réalisera une culture et un antibiogramme.

Un antibiogramme permet de tester sur milieu de culture, l'action des molécules d'antibiotiques sur une souche bactérienne.(figure 01).

Il donnera donc des indications sur l'efficacité in vitro de ces antibiotiques.  
(<http://www.dmipfmv.ulg.ac.be/bacvet/m/cours3vmb/TP/antibiogramme.doc>).

En pratique courante deux types de méthodes sont utilisées : la méthode standard par diffusion sur milieux solides (méthode des disques) et les méthodes dites automatisées utilisent des concentrations d'antibiotique sur milieu liquide ou semi solide. Ces méthodes ont des performances comparables. Mais elles ont chacune des avantages et des inconvénients (tableau 02).

Cependant, chaque laboratoire doit prendre en considération ces moyennes financières. Le nombre des échantillons à traiter, les ressources humaines disponibles ainsi que la compétence technique de l'équipe (Benouda .A et al ; 2008).

On ne réalisera d'antibiogramme pour des germes saprophytes ou de colonisation que si on est convaincu de leur rôle pathogène. L'espèce connue pour la sensibilité totale vis-à-vis de certains antibiotiques ne nécessite pas un antibiogramme (Benouda .A et al ; 2008).

**Tableau 02:** les avantages et les inconvénients des deux méthodes manuelles et automatisées (Benouda .A et al ; 2008)

caractères méthodes	avantages	inconvénients
manuelles	-flexibilité, souplesse d'utilisation -coût bas -détection de nouveau mécanisme de résistance -contrôle de pureté (détection facile des contaminations)	-manque de reproductibilité -gestion du stock lourde -faible débit -standardisation médiocre -conservation des réactifs -lenteur d'obtention des résultats
automatisées	-fort débit -exploitation informatique des résultats dont la fiabilité dépend du système d'exploitation gain de temps de manipulation -standardisation -reproductibilité des résultats -rapidité d'obtention des résultats	-risque de pannes -coût d'investissement et prix de revient élevé -pas de contrôle visuel -non visualisation des interactions (synergie et antagonisme) -manque de souplesse dans le choix des antibiotique -dépendance d'un seul fournisseur -performance variable selon le germe

### 1-5-3- L'utilisation de l'antibiogramme au quotidien:

L'antibiogramme est un outil validé par un biologiste médical qui permet à un médecin de choisir le bon antibiotique, ou l'association d'antibiotiques permettant de traiter efficacement un patient. Cependant, la plupart du temps, il n'est pas nécessaire car beaucoup d'infections sont traitées efficacement de façon probabiliste.

On fait une hypothèse sur l'antibiotique et la bactérie à traiter en fonction du lieu de l'infection (amygdale, abdomen, poumon...) car ce sont souvent les mêmes espèces qu'on trouve au même endroit. Un antibiogramme est fait dans le cas d'infections graves (choc septiques, infections nosocomiales...) où lorsque les antibiotiques choisis en

probabiliste ne fonctionnent pas. Cette attitude résistante aboutit à l'utilisation répétée des mêmes antibiotiques, et contribue à l'émergence de souches (<http://www.techno-science.net/?onglet=glossaire&definition=1002>).

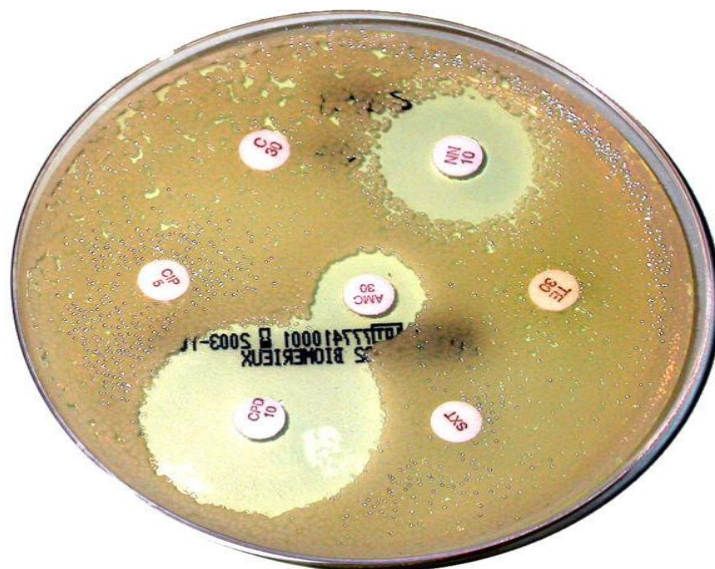
#### **1-5-4- Interprétation de l'antibiogramme :**

L'antibiogramme n'est pas rendu tel qui . Une interprétation des données brutes est nécessaire.

Les résistances des bactéries ne s'expriment pas toujours. Il est donc important de connaître les résistances naturelles.

Certaines résistances sont hétérogènes et ne vont toucher qu'une partie des souches. Dans ce cas, il est parfois nécessaire de travailler dans des conditions qui favorisent l'expression de la résistance.

L'étude des mécanismes de résistance permet d'établir des profils de résistance. L'antibiogramme est également un bon outil d'orientation pour certaines souches difficiles à identifier (<http://www.techno-science.net/?onglet=glossaire&definition=1002>)



**Figure 01 :un antibiogramme**

## **Chapitre II: Généralité sur la résistance bactérienne**

### **2-1- Définition de la Résistance aux antibiotiques :**

La résistance aux antibiotiques est la capacité d'un micro-organisme à neutraliser les effets des antibiotiques.

Dans la nature, des bactéries peuvent disposer des mécanismes de résistance contre des molécules auxquelles elles sont naturellement confrontées dans leur environnement, en particulier certains antibiotiques sécrétés par les plantes ou champignons pour leur propre défense (la pénicilline et de nombreux antibiotiques sont initialement issus de plantes ou champignons).

Via la sélection naturelle, des résistances peuvent aussi apparaître contre des molécules synthétiques produites par l'homme. On suppose que le cas le plus fréquent est une adaptation, qui naît des mutations génétiques aléatoires, ou qui fait suite à des échanges de gène de résistance entre des bactéries (transformation génétique, transduction).

Si une bactérie est porteuse de plusieurs gènes de résistance pour différents antibiotiques, elle est appelée multi résistante.

Souvent, la généralisation de la résistance au sein d'une population des bactéries peut être expliquée par la sélection naturelle, due à une exposition prolongée de cet antibiotique. (<http://www.bacteriologie.net/generale/resistanceantibiotiques.html> ).

### **2-2-Mécanisme de la résistance aux antibiotiques:**

La résistance aux antibiotiques peut intervenir par le biais d'un ensemble de mécanismes non exclusifs :

#### **2-2-1-La modification de la cible de l'antibiotique:**

Chaque antibiotique agit en se fixant sur un cible précise dans la cellule :paroi, ribosome... La présence d'une modification consécutive à une mutation modifie le site de fixation et empêche ainsi la liaison de l'antibiotique. Une enzyme spécifique effectue une modification chimique covalente de la cible, par exemple une méthylation, ce qui inhibe la fixation de l'antibiotique, Ce type de mécanisme est rencontré dans la résistance aux macrolides, où il existe une méthylase qui confère la résistance en modifiant l'ARN ribosomique au niveau du site de liaison de l'antibiotique.

### **2-2-2- La modification de l'antibiotique:**

Des nombreuses souches résistantes fabriquant une enzyme qui modifie ou qui clive la molécule d'antibiotique, la rendant inactive. C'est le mécanisme principale de résistance aux B-lactamines (famille de la pénicilline et des céphalosporines) qui implique les enzymes de la famille des B-lactamases.

### **2-2-3-La réduction de la perméabilité membranaire:**

La bactérie "ferme" les pores par lesquels l'antibiotique pénètre dans la cellule. Ces pores sont normalement constitués par des protéines qui forment des canaux et que l'on appelle des porines. Les bactéries résistantes réduisent leur nombre des porines.

### **2-2-4-L'efflux des antibiotiques:**

Les bactéries sont capables d'éliminer les antibiotiques par pompage actif hors de la cellule, qui "recrache" littéralement les composés toxiques au dehors. C'est l'un des principaux mécanismes de résistance de *Pseudomonas aeruginosa*, pathogène opportuniste responsable de nombreuses infections nosocomiales.

### **2-2-5-Défense altruiste:**

Des bactéries très résistantes sont capables de synthétiser l'indole en très grande quantité pour subvenir aux besoins des bactéries sensibles. Ce composé organique possède une double fonction de résistance : efflux des antibiotiques et activation d'une voie métabolique empêchant la synthèse des radicaux libres qui peut être favorisée par l'antibiotique (Hyun Youk et Alexander van Oudenaarde, 2010).

## **2-3- Le développement de la résistance bactérienne :**

Depuis leur apparition, les antibiotiques sont considérés comme des panacées. Ces médicaments n'ont pas été prescrits avec prudence et on n'a pas suffisamment veillé à la posologie; on en à abusé et on les à mal utilisés. Dans certains cas, la nature même de l'antibiotique favorise le développement de la résistance. En fait, en raison du mécanisme même de fonctionnement de ces médicaments et de la nature des bactéries, le problème de la résistance aurait dû être prévu depuis longtemps (Levy Stuart ,2002).

On peut classer les bactéries selon qu'elles sont susceptibles, tolérantes ou résistantes à un antibiotique particulier. Lorsqu'un antibiotique attaque un groupe des bactéries, les cellules susceptibles meurent. Les souches tolérantes, elles, cessent de se développer : elles ne prennent pas d'expansion mais elles ne sont pas tuées. Normalement, l'effet des médicaments sur les bactéries tolérantes est suffisant pour stopper leur développement et permettre au système immunitaire de l'organisme de les éliminer.

Cependant, lorsqu'on retire le médicament trop vite, les cellules tolérantes sont capables de proliférer à nouveau. La tolérance est souvent un précurseur de la résistance. Les lignes résistantes des bactéries continuent de se développer même lorsqu'elles sont exposées au médicament. Ainsi, si le traitement antibiotique prend fin et qu'il reste des cellules résistantes, celles-ci continueront à se multiplier, et causeront une autre infection de grande envergure, qui cette fois ne sera pas touchée du tout par une nouvelle exposition à l'antibiotique utilisé précédemment. En outre, les antibiotiques ont le même effet sur les bactéries non nuisibles et sur les bactéries nuisibles qu'héberge l'organisme humain. Les bactéries non pathogènes (Les bactéries pathogènes sont celles qui causent la maladie; les bactéries non pathogènes sont normalement présentes dans l'organisme et sont sans danger) qui résistent aux antibiotiques peuvent donc constituer une source des gènes de résistance pour les nouvelles bactéries nuisibles qui envahissent l'organisme (Levy Stuart , 2002).

Les bactéries peuvent acquérir de la tolérance et de la résistance de plusieurs façons. Elles produisent facilement des mutations et sont souvent l'objet d'insertions génétiques, d'une génération à l'autre. Une souche peut par exemple « acquérir » un gène de résistance de l'ADN d'un virus qui l'infecte ou encore en absorbant du matériel génétique d'une bactérie morte. (Levy Stuart ,2002).

## **Chapitre III: La résistance de *Staphylococcus aureus* aux antibiotique**

### **3-1-Historique :**

Observés par Pasteur en 1879 dans un pus de furoncle, les staphylocoques doivent leur nom à Ogston (1881) qui les a mis en évidence dans des abcès aigus et chroniques.

35 espèces (44 espèces et sous espèces) sont actuellement répertoriées dans le genre *Staphylococcus*.

La prévalence des infections staphylococciques, nosocomiales et communautaires, augmente régulièrement. Le traitement de ces infections est devenu de plus en plus difficile à cause de l'émergence des souches multi résistantes, phénomène observé à l'hôpital mais aussi en ville.

En effet dès 1950, 10 ans après la découverte de la pénicilline, les *Staphylococcus aureus* deviennent un problème thérapeutique majeur par d'un nouvel antibiotique, la méthicilline (l'acquisition de la résistance plasmidique à la pénicilline. Peu après l'introduction découverte en 1959), apparaissent des Souches de *S. aureus* résistantes appelées *S. aureus* résistants à la méthicilline (SARM).

En fait, les SARM sont résistants non seulement à la méthicilline mais également à tous les autres antibiotiques de la même classe. Ces souches de SARM sont avant tout responsables d'infections nosocomiales pouvant évoluer sur un mode épidémique. Des infections à SARM d'origine communautaire ont été décrites, c'est à ces souches que nous allons nous intéresser ( Bengualid V ; Judith B ,2003).

### **3-2-Etude Bactériologique:**

#### **3-2-1- Caractéristiques morphologiques :**

Ce sont des cocci à gram positif, isolés ou groupés en diplocoques ou en amas, ayant la forme de grappe de raisin, immobiles, non sporulés mais parfois encapsulés (Bengualid V , Judith B ,2003).

#### **3-2-2- Habitat :**

Les staphylocoques sont très répandus dans la nature. Ils sont habituellement retrouvés dans le sol, les poussières, les eaux, et sur certains produits alimentaires comme les laitages. L'homme représente des niches écologiques les plus importantes pour ces germes qui vivent à l'état commensal sur la peau et les muqueuses. (Mounier M., Denis F.1987).

La dissémination des deux principales espèces de staphylocoques au sein de la flore commensale de la peau et des muqueuses de l'homme est donnée par le tableau ci-après :

**Tableau 03** : les deux principales espèces de staphylocoques au sein de la flore commensale de la peau et des muqueuses de l'homme (Mounier M., Denis F.1987)

Sites Souches	% d'individus porteurs
peau	<i>S. epidermidis</i> 85 à 100% <i>S. aureus</i> 5 à 25%
nez	<i>S. epidermidis</i> 90% <i>S. aureus</i> 20 à 85%
bouche	<i>S. epidermidis</i> 75 à 100% <i>S. aureus</i> 75 à 100%
oropharynx	<i>S. epidermidis</i> 30 à 70% <i>S. aureus</i> 35 à 40%
selles	<i>S. aureus</i> 30 à 50%.

### 3-2-3 - Culture :

Comme tous les germes répandus dans la nature, *S.aureus* se cultivent facilement sur tous les milieux usuels, à des conditions de pH et de température variable. Il est même capable de pousser dans des conditions hostiles comme par exemple, en présence de 7% de NaCl. Cette capacité est mise à profit dans le milieu de culture sélectif hyper salé de Chapman pour isoler le staphylocoque d'un prélèvement polymicrobien. Les colonies, sur milieux usuels, sont lisses, rondes, bombées et brillantes.

Certaines souches sont pigmentées en jaune doré (d'où le nom d'*aureus*).

La température optimale de croissance est 37°C. Mais la culture est possible de 10 à 45°C.

*S. aureus* est une bactérie aéro-anaérobie facultative, c'est-à-dire qu'elle est capable de se développer à la surface de la peau, en aérobiose et aussi dans les tissus mal oxygénés (Bengualid V; Judith B ,2003).

### **3-2-4-Caractère biochimique :**

#### **3-2-4-1-Le génome:**

Le génome du staphylocoque est constitué d'un chromosome circulaire d'environ 2800 paires de bases, avec des prophages, plasmides et transposons. Les gènes de virulence et de résistance aux antibiotiques sont retrouvés à la fois sur le chromosome et sur des éléments extra chromosomiques, permettant leur transfert d'une bactérie à l'autre dans la même espèce et dans des espèces différentes (Bengualid V, Judith B ,2003).

#### **3-2-4-2- La paroi :**

Elle est formée du peptidoglycane, des acides téchoïques et lipoteichoïques. Les acides téchoïques sont des polymères linéaires du ribosome phosphate, liés de façon covalente au peptidoglycane, et représentent les constituants principaux de la paroi ; les acides lipoteichoïques sont des polymères de glycérol phosphate avec un glycolipide terminal ancré à la membrane cytoplasmique.

Ces composants possèdent des effets biologiques démontrés *in vitro*, notamment une activité endotoxin-like stimulant la sécrétion de cytokines par les cellules lymphomonocytaires, l'activation du complément, l'agrégation plaquettaire.

Alors que le peptidoglycane est peu immunogène, les acides téchoïques donnent naissance à des anticorps que l'on trouve dans le sérum des malades atteints d'infection récente. Ces acides téchoïques sont les récepteurs de bactériophages (lysotypie des staphylocoques). (Bengualid V, Judith B, 2003)

#### **3-2-4-3- La capsule :**

Des polysaccharides capsulaires sont trouvés chez 90 % des souches. Onze types capsulaires ont été décrits et les types 5 et 8 sont les plus fréquents en pathologie humaine. La majorité des staphylocoques dorés résistants à la méthicilline (SARM) appartiennent au type 5.

La capsule permet une meilleure résistance des souches à l'opsonisation et à la phagocytose.

Certaines souches produisent un exo polysaccharide (glycocalix) qui entraîne la formation d'un biofilm, engluant les bactéries et constituant ainsi une forme de

résistance au site de colonisation certaines protéines ou glycoprotéines sont responsables de la spécificité de type. Il existe 14 sérotypes mis en évidence par réaction d'agglutination au moyen d'immunsérums (Bengualid V, Judith B, 2003).

#### **3-2-4-4- Les protéines de surface :**

Plusieurs de ces protéines de surface jouent un rôle dans la capacité des staphylocoques à coloniser les tissus.

*S. aureus* se fixe aux cellules et à la matrice extracellulaire par l'intermédiaire de ces protéines de surface dénommées adhésines et appartenant à la famille des MSCRAMM (Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules).

Ces protéines sont pour la plupart ancrées dans le peptidoglycane bactérien par des liaisons covalentes. Des protéines de surface (« réceptrices ») ont été caractérisées. La protéine A inhibe l'opsonophagocytose grâce à sa capacité de fixation du fragment Fc des immunoglobulines.

Elle est actuellement considérée comme une MSCRAMM car elle permet l'attachement de *S. aureus* au facteur de von Willebrand. Il s'agit d'un peptide présent sur l'endothélium lésé, et la protéine A peut de ce fait jouer le rôle d'adhésive au début de l'infection intra vasculaire (Vandenesch, F et al 2003).

#### **3-2-4-5- Les toxines :**

Les staphylocoques produisent des nombreuses toxines que l'on peut regrouper par Mécanisme d'action :

##### **3-2-4-5-1- Cytotoxines:**

La protéine alpha (alpha toxine) est une toxine à action membranaire. Après liaison au récepteur membranaire, elle forme des pores d'où peuvent s'échapper des cations et petites molécules. Les plaquettes et monocytes humains sont sensibles à l'alpha toxine et libèrent des cytokines médiatrices de la réponse inflammatoire expliquant le choc septique des infections sévères à *S.aureus*.

##### **3-2-4-5-2- Super antigènes :**

Ces toxines pyrogènes se lient au CMH de type II et causent une prolifération majeure de lymphocytes T avec production de cytokines.

### **3-2-4-5-2-a- Entérotoxines :**

Elles sont responsables du choc toxique staphylococcique et de toxi-infection alimentaire (Entérotoxines A, B, C1, C2, C3, D et E).

### **3-2-4-5-2-b- toxic shock syndrom toxin 1(TSST-1):**

Elle est structurellement proche des Entérotoxines B et C. On la retrouve dans 20 % des souches de *S.aureus*.

### **3-2-4-5-3- Exfoliatines :**

Toxines épidermolytiques A et B. Elles sont responsables d'érythème et de clivage de l'épiderme, causant l'épidermolyse bulleuse staphylococcique (A et B responsables d'infections néonatales : syndrome de Ritter, impétigo bulleux).

### **3-2-4-5-4- Leucocidine de Panton-Valentine (PVL) :**

La PVL fait partie d'une famille de toxines synergohyménotropes. Ce sont des protéines à deux composants non associés mais agissant en synergie sur les membranes cellulaires. Ces toxines ont des cellules cibles (polynucléaires, monocytes, macrophages) sur lesquelles elles se fixent et provoquent la formation des canaux membranaires laissant passer les cations divalents (Vandenesch, F et al 2003).

### **3-2-4-6- Les enzymes :**

Les staphylocoques produisent des nombreuses enzymes comme des protéases, lipases, hyaluronidases qui lysent les tissus et peuvent faciliter l'extension de l'infection aux tissus adjacents.

La coagulase est une protéine extracellulaire qui se lie à la prothrombine de l'hôte et forme un complexe appelé staphylothrombine. La thrombine activée transforme donc le fibrinogène en fibrine. C'est la base du test de la coagulase en tube. C'est un marqueur classique de l'identification de *S. aureus*. Il n'y a cependant pas d'argument formel en faveur du rôle de la coagulase dans la virulence des souches (Vandenesch, F et al 2003).

La désoxyribonucléase thermostable est une nucléase ayant des propriétés endo- et exonucléasiques et active sur les ADN et les ARN. Elle est produite par la plupart des souches de *S. aureus*.

Les B- lactamases inactivent la pénicilline. Les PBP (penicillin binding proteins) sont situées dans la membrane cytoplasmique, leur modification confère une résistance (Vandenesch, F et al 2003).

### **3-3-Généralité sur la résistance de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques:**

La résistance des bactéries aux antibiotiques constitue un problème majeur de santé publique. La dissémination des bactéries multi résistantes (BMR) aux antibiotiques entre les patients hospitalisés souvent fragilisés, est à l'origine d'une augmentation considérable de la mortalité, de la morbidité ainsi que du coût d'hospitalisation. La surveillance de ces BMR est une moyenne faible pour connaître l'ampleur du problème et instaurer des stratégies d'intervention et de lutte adaptées à nos hôpitaux (Ben. Romdhane.F et al, 2007).

Parmi les bactéries résistantes aux antibiotiques on trouve l'espèce *S.aureus*. Historiquement, *staphylococcus aureus* était fréquemment isolé des prélèvements microbiologiques. Durant les dix dernières années, *S.aureus* commence à poser un véritable problème pour la santé humaine au niveau mondiale (Bennouda.A et Elhamzoui.S, 2009).

### **3-4-Mécanisme de la résistance aux antibiotiques :**

#### **3-4-1- Identification du SARM:**

La *staphylococcus aureus* est une bactérie qui se trouve normalement sur la peau de plus de 30% des personnes en bonne santé. Il est aussi un microbe qui vit sur les muqueuses des personnes saines, il provoque parfois des infections lorsque le *S.aureus* résiste à certains antibiotiques on l'appelle *staphylococcus aureus* résistante à la Méthicilline (SARM) (Cindy Tremblay, 2008).

#### **3-4-2-Modification de la cible :**

La résistance est due à la présence de protéine de liaison à la pénicilline additionnelle la PLP 2a, qui a une très faible affinité pour l'ensemble des bêta-lactamines. Cette résistance peut être soit homogène (haut niveau), soit hétérogène (bas niveau). La production de ces PLP anormales est codée par un gène chromosomique *mecA* qui appartient à un fragment additionnel d'ADN intégré à celui des SARM. Les gènes de régulation *mecRI* (co-inducteur) et *mecI* (répresseur) inhibent la transcription du gène *mecA*. Certaines souches perdent complètement le gène *mecI* ce qui entraîne une production constitutive de la protéine PLP2a.

La résistance par acquisition du gène *mecA* représente 95 % des SARM. Trois autres mécanismes de résistance à l'oxacilline non liés au gène *mecA* ont été décrits.

Certaines souches sont hyper productrices de bêta-lactamase, ce sont les souches BORSA (=BORdeline *S. aureus*), qui sécrètent une production importante de bêta-lactamase, qui n'ont pas de résistance intrinsèque, c'est-à-dire ni PLP 2a, ni gène *mecA* et il y a restauration de la sensibilité in vitro si l'oxacilline est associée à un inhibiteur de bêta-lactamase.

Quelques souches semblent produire une méticillinase capable d'hydrolyser la méthicilline, en absence de gène *mecA* et dont le rôle et le gène ne sont pas clairement établis.

Modification des PLP autre que la PLP2a = souches MODSA (MODified *S. aureus*), souches résistantes à bas niveau à l'oxacilline et non productrices de bêta-lactamase.

Ces souches présentent une modification d'affinité de leurs PLP, normales vis-à-vis des bêta-lactamines. Aux pénicillines A (Dufour, P et al 2002).

### **3- 5-Physiopathologie:**

*S.aureus* est une bactérie très virulente, du fait du nombre important des toxines qu'elle peut générer. C'est une bactérie commensale des voies aériennes supérieures, du vagin, du rectum.

L'infection débute quand une brèche cutanée ou muqueuse permet aux staphylocoques de parvenir aux tissus sous-jacents ou dans le sang.

Le risque d'infection est augmenté par la présence de matériel étranger, car la phagocytose est altérée, et aussi parce que le matériel est rapidement recouvert par du fibrinogène, de la fibronectine ce qui favorise l'adhésion des staphylocoques grâce aux MSCRAMM qui élaborent le glycocalix qui facilitera la colonisation.

Par exemple, la présence des cathéters intraveineux est un facteur de risque d'endocardite infectieuse, d'autant plus qu'il s'agit d'un cathéter à demeure (Dufour, P et al 2002).

#### **3-5-1-Infections à staphylocoques :**

##### **3-5-1-1- Staphylococcies cutanéomuqueuses :**

Elles représentent l'expression la plus courante des infections à staphylocoques et débutent à la faveur d'une excoriation (Pilly E.1993).

##### **3-5-1-2- Staphylococcies épidermiques l'impétigo :**

C'est une dermatose bulleuse très contagieuse. Elle se caractérise par son aspect pustuleux. Le dessèchement laisse place à une croûte jaunâtre.

Onyxis et périonyxis :

C'est une affection chronique de l'ongle et du bourrelé périunguéal.

La tournide: C'est un panaris développé dans l'épiderme périunguéal (Pilly E.1993).

### **3-5-1-3- Staphylococcies des muqueuses :**

Les staphylocoques peuvent en être l'origine en association avec d'autres microorganismes des flores locales. Il peut s'agir de phlegmon de l'amygdale, de sinusites, d'otites chez les nouveaux-nés, de laryngites sous glottites (Pilly E.1993).

### **3-5-1-4-Septicémies à staphylocoques :**

Le passage de staphylocoques dans le sang à partir d'un foyer primaire compliqué de thrombophlébite locale est un accident toujours grave en raison de la grande fréquence des métastases septiques polyviscérales et du risque toujours possible de survenue d'un choc septique.

Elles peuvent être d'origine cutanée, dentaire, urinaire, utérine. Elles peuvent également provenir de la sphère ORL ou être d'origine iatrogène. On peut distinguer :

- des formes aiguës fulminantes.
- des staphylococcies malignes de la face.

Elles sont consécutives à un furoncle ou à un anthrax de la lèvre supérieure traumatisée par des manoeuvres intempestives (Pilly E.1993).

### **3-5-1-5-Les myosites staphylococciques:**

Elles se présentent sous forme d'abcès unique ou multiples dans les loges musculaires des membres, des fesses. Le traitement est chirurgical (Pilly E.1993).

### **3-5-1-6-Localisation viscérale des staphylococcies :**

#### **3-5-1-6-1-Staphylococcies ostéo-articulaires:**

Les causes sont généralement dues à la traumatologie, à la chirurgie orthopédique ou à la sollicitation directe de certaines articulations lors d'arthroscopie ou de traitement par infiltration.

#### **3-5-1-6-2-Staphylococcies pleuropulmonaires:**

Celle du nourrisson est rare mais redoutable avec une altération de l'état général et une déshydrations intense.

#### **3-5-1-6-3-Staphylococcies urogénitales:**

Il peut s'agir :

- d'une pyélonéphrite aiguë fréquente en particulier chez le diabétique.

- de l'abcès du rein compliquant une bactériémie ayant comme point de départ un furoncle ou un panaris.
- de phlegmon périnéphrotique conséquence de la rupture dans l'atmosphère périnéale d'un abcès cortical.
- d'abcès de la prostate qui est une complication fréquente des staphylococcémies.
- d'épididymite staphylococcique.... (Pilly E.1993)

### **3-5-1-7-Syndrome de choc toxique staphylococcique:**

Ce syndrome à été décrit chez l'enfant en 1978 par TODD. Il connaît depuis 1980 une flambée épidémique chez les femmes en période menstruelle utilisant des tampons périodiques. La forme complète comporte une fièvre en plateau, supérieure à 39°C et une hypotension pouvant aller jusqu'à l'état de choc (Pilly E.1993).

### **3-5-1-8-Entérocrites staphylococciques:**

#### **3-5-1-8-1-Toxi-infections alimentaires à staphylocoques:**

Elles sont consécutives à la présence d'entérotoxines thermostables de certaines *S. aureus* préformées dans l'aliment.

#### **3-5-1-8-2-Entérocrite staphylococcique postantibiotique:**

Il succède à une antibiothérapie à large spectre et réalise un syndrome entérique avec :

- Fièvre.
- Diarrhée aqueuse et afécale contenant de fausses membranes (Pilly E.1993)

### **3-6-Mécanismes de défense :**

Les leucocytes sont les premiers éléments à lutter contre l'infection à *S.aureus*. Après le début de l'infection, les leucocytes migrent vers les cellules infectées grâce à l'activation du système du CMH de type I. Les leucocytes phagocytent les bactéries, et aboutissent à la formation d'abcès t M (figure 02) et aux céphalosporines. (Dufour, P et al 2002).



**Figure02 : l'abcès (Isabell et al ,2007)**

### 3-7-Pouvoir pathogène de *S. aureus*:

Les toxémies staphylococciques et les infections suppuratives sont des syndromes provoqués par *S. aureus*. Les toxémies peuvent être dues soit aux toxines produites in vivo (exfoliatines et TSST1), soit aux toxines ingérées (entérotoxines dans les infections suppuratives impliquent la prolifération bactérienne, l'invasion, la destruction des tissus de l'hôte et la réponse inflammatoire locale et systémique. *S. aureus* est responsable d'infections au niveau de la peau, des articulations, des os et des systèmes vasculaire et respiratoire, mais aussi d'infections superficielles cutanées, sous-cutanées et muqueuses telles que les furoncles, l'abcès, les cellulites et les lymphangites. *S. aureus* est également la principale cause de méningites, d'ostéomyélites, d'endocardites infectieuses et d'arthrites septiques.

*S. aureus*, pathogène majeur impliqué dans les infections respiratoires, est capable d'adhérer aux mucines respiratoires (Shuter *et al*, 1996). Des études récentes d'interaction entre *S. aureus* et les cellules épithéliales bronchiques ont montré que les bactéries adhèrent aux cellules après 1h d'interaction; les bactéries sont internalisées après 4h, et après 24h la plupart des cellules présentent une altération de la perméabilité membranaire et rentrent dans un état de nécrose (Da Silva *et al.*, 2004, Moreilhon *et al.*, 2005).

**Tableau 04:** Espèces et variétés de staphylocoques reconnues  
: (Da Silva *et al.* 2004, Moreilhon *et al.* 2005).

Espèces	Hôte naturel
<i>S. aureus</i>	homme, mammifères, oiseaux
<i>S. aureus</i>	manitou
<i>S. épidermidis</i>	homme, animaux domestiques
<i>S. capitis</i>	homme
<i>S. capitis</i>	homme, quelques primates
<i>S. caprae</i>	homme, chèvre
<i>S. saccharolyticus</i>	homme
<i>S. warneri</i>	homme, primates, animaux domestiques
<i>S. haemolyticus</i>	homme, primate, animaux domestiques

### **3-8- Diagnostic au laboratoire d'une infection à *S. aureus*:**

#### **3-8-1-Diagnostic bactériologique:**

- Prélèvements : le prélèvement doit être effectué dans des conditions rigoureuses d'aseptie pour éviter la contamination . Notamment le prélèvement de pus doit être effectué avant rupture de la peau.

-Examens microscopique : Il fait suite à un bref examen macroscopique et comporte deux étapes :

-□ Un examen à l'état frais qui ramène des bactéries de formes rondes et immobiles.

-□ Un examen après coloration de Gram qui montre des cocci à Gram (+) isolés, groupés en amas ou en courtes chaînettes.

-Mis en culture : elle peut se faire sur milieu ordinaire, enrichi (gélose MH) ou sur gélose au sang. Les milieux sélectifs comme le milieu de Chapman sont à utiliser avec des produits pathologiques polymicrobiens. Certains mutants ne poussent qu'en présence de CO<sub>2</sub>, des vitamines du groupe K ou d'amino acides particuliers (tryptophane).

-Identifications : *S aureus* est identifié par sa morphologie cocci à Gram +, sa catalase+, DNase + et coagulase + . Plusieurs types de galeries disponibles sur le marché peuvent être utilisées, mais suggère d'utiliser les micro méthodes d'identification qui se caractérisent par leur fiabilité et leur compétitivité. L'étude antigénique peut éventuellement compléter l'identification dans un but épidémiologique.

□-Antibiogramme : toute souche isolée de *S. aureus* doit faire l'objet d'un antibiogramme. La recherche de la production de pénicillinase et de la résistance à la méthicilline est indispensable. (NDAO S.K, 1996).

#### **3-8-2-Diagnostic sérologique :**

Le diagnostic sérologique peut être effectué lorsque la culture est négative en particulier lors des staphylococcies profondes ostéo-articulaires, deux types d'anticorps sont fréquemment dosés :

-les Antistaphylolysines:

-Antistaphylolysines alpha dont le titre est supérieur ou égal à 2 UI/ml.

-Antistaphylolysines gamma dont le taux significatif est supérieur à la dilution 1/160 du sérum.

-les anticorps antiacides téchoïques: Le taux est normalement inférieur à 4 et devient significatif d'une infection récente à partir de 8 (Pilly E.1993).

### **3-9-Prophylaxie :**

La prophylaxie repose sur l'application des mesures d'antisepsie et d'hygiène individuelle (traitement des lésions pouvant représenter une porte d'entrée à des infections plus graves) et collective (lutte contre les infections dans les hôpitaux, surveillance des cuisines, le portage manuel est la base de la transmission directe interhumaine des souches notamment en milieu hospitalier. Les staphylocoques et en particulier les SARM peuvent coloniser les patients et les membres du personnel soignant ayant un contact direct avec les patients. Les SARM, du fait de leur multi-résistance aux antibiotiques, se sont ainsi répandus en milieu hospitalier et sont fréquemment responsables d'infections nosocomiales. Le personnel soignant contribue largement à leur dissémination lorsque les mesures d'hygiène et d'isolement ne sont pas respectées. L'isolement des patients porteurs de SARM, associé au respect permanent des mesures d'hygiène (lavage des mains) contribue à la diminution de l'incidence de ces souches. Ces mesures parallèlement à une utilisation raisonnée des antibiotiques sont indispensables à l'image de certains pays européens (pays nordiques) dans lesquels la prévalence des SARM est très basse (< 1%).

La détection de la colonisation à *S. aureus* associée à une décolonisation est de plus en plus préconisée en plus de l'antibioprophylaxie chez les patients devant subir une chirurgie orthopédique. Par ailleurs, la vaccination staphylococcique anti-*S. aureus* est proposé chez les patients hémodialysés ou cardiaque.

## CONCLUSION :

La maîtrise de la résistance bactérienne aux antibiotiques est une priorité de santé publique qui nécessite des actions concertées dans les établissements de santé.

Les staphylocoques sont connus pour leur aptitude à devenir de redoutable agents pathogènes.

En milieu hospitalier notamment, le rôle pathogène des Staphylocoques à coagulase négative est devenu une réalité. Cependant, la gravité des infections à *S. aureus* est restée la même.

Les souches de *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM) sont avant tout responsables d'infections nosocomiales qui peuvent évoluer sur le mode épidémique.

En effet, cette bactérie, grâce à un arsenal enzymatique et toxinique important, est responsable d'infections graves parmi lesquelles les staphylococcies cutanées suppuratives, les staphylococcies ostéo-articulaires et les septicémies tiennent une place importante.

Des suggestions sont proposées, d'autres sont en cours d'expérimentation, seulement, il ne faut pas oublier que les solutions actuelles sont plutôt d'ordre préventif et de connaissance de mode de transmission et de colonisation.