

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA
TERRE ET DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité/Option : Biologie moléculaire et cellulaire

**Thème : Mécanisme moléculaire de la résistance bactérienne
aux antibiotiques cas de *Staphylococcus aureus***

Présenté par :

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| – Mlle. Merah Ismahane | – Mlle. Moussaoui khawla |
| – Mlle. Bouguerra Maroua | – Mlle. Merani Nedjela |

Devant le jury composé de :

Président (e) : Dr. Bara.M	M.C.A	Université de Guelma
Examinatrice : Dr. Hamdiken.M	M.C.B	Université de Guelma
Encadreur : Dr. Mokhtari Abdelhamid	M.C.B	Université de Guelma

Année Universitaire : 2021

Remerciements

*En premier lieu, nous tenons à remercier ALLAH, notre
créateur*

*pour nous avoir donné
la force à accomplir ce travail.*

Nous remercions les membres de jury :

Président: M. BARA.

*Examinatrice: Mme. M.HAMDIKEN pour avoir accepté
de juger notre
travail.*

*Nous tenons à exprimer nos reconnaissances à notre
encadreur Dr.Moukhtari ABDELHAMID qui nous à
donner tout l'honneur d'accepté notre cadrage. Merci
pour son implication, son soutien son écoute son aide ses
conseils ses orientations sa confiance qui nous a donnée et
ses encouragements tout au long de ce travail..*

*Nous tenons à remercier tout le personnel du département
de*

La biologie de

l'université 8 MAI 1945 GUELMA

*En fin à toutes personnes ayant participées de loin ou de
près à l'élaboration de ce travail.*

Dédicases

Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour

A :

Mes très chers parents pour leur amour, soutien et encouragements, vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer mon attachement, mon amour et mon affection, je vous offre ce modeste travail en témoignage de tous les sacrifices et l'immense tendresse dont vous m'avez toujours su me combler.

A Mes chers frères : Farouk, Khalil et Mohammed et Mon cher sœur Khaulia ; pour leurs encouragements et leurs conseils dans tous les moments .

A Mon adorable Aicha pour leur compréhension et leur grande tendresse et leur amour .

A Mes roses Doha et Lino.

A Ma chère niece Tasnim.

AU Défunt de notre famille Youssef.

A Mes collègues Nadjla, Ismahan et Khaulia que je remercie pour leur ponctualité, ainsi que leur Volonté tout au long de la réalisation de ce travail.

Tous les membres de ma famille et toute personne qui porte le nom

BOUGUEURRA

Toute personne qui occupe une place dans mon cœur, je vous aime

Maroua

Dédicases

Je dédie ce mémoire à *mes très chers parents Bariza et Mabrouk* qui m'ont toujours

soutenus, et qui ont tout sacrifié

pour mes études, tout le mérite leurs revient .

Qu'ils trouvent ici ma sincère reconnaissance et

mon amour .

A mes chères sœurs Malika et Massouda pour leurs compréhensions et leurs

amours , Mersi je vous aime.

A mon favoris Khadidja et Malak pour son soutien morale , et son amour

son grand tendresse.

A ma chère nièce : Bayan la joie de notre maison.

A mon frère Moussa et sa Femme Nadjia pour leurs encouragements et leurs conseils

dans tous les moments.

A Soufian mon petite frère cher à mon cœur.

A mes collègues Ismahane et Nedja et Maroua pour leurs efforts dans ce travail

A toutes les personnes que j'aime.

Khawla

Dédicases

Avec l'aide du tout Puissant, on a pu réaliser ce

modeste travail que je dédie :

A ma chère maman

La lumière de ma vie qui m'a toujours soutenu en toutes circonstances, et à qui je ne

saurais exprimer ma profonde gratitude.

A mon père

Qui m'a soutenu moralement pour que je puisse avoir une bonne formation.

Puisse Dieu, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

*A mon héros mon cher frère **Badri***

*A mes sœurs **Israa** et **Souad** et **Bassma***

*A mes Belles filles **Rital** et **Hiba** et **Taouba***

*A mon cher mari **Mourad***

*A ma meilleure amie **Sana***

*A ma chère tante **Radia***

*Que je remercie sincèrement de nous avoir apporté son aide, et d'avoir répondu
présente a chaque fois qu'on a eu besoin d'elle. Je ne saurais jamais te remercier pour ta
chaleur maternelle.*

*A mes collègues **Marwa**, **Ismahane** et **Khawla** merci pour vos efforts pour réaliser ce travail*

Nedjila

Dédicases

Je dédie ce Mémoire A...

Ma douce et tendre mère, le symbole de patriotisme, du courage, de la responsabilité et de l'amour. En

témoignage de ses prières, sa bénédiction, sa patience et ses sacrifices. Que Dieu te garde, te comble de santé, et te donne longue vie.

Mon très cher papa, ce brave homme qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de

privations pour m'aider à avancer dans la vie. Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venue de toi.

Dieu tout puissant te garde et te procure santé,
bonheur et longue vie

A ma chère sœur *Amina* et son époux *Hamza* qui n'ont pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

A mon petit prince *Seloma*.

A mon cher frère *Seif*.

A mon adorable petite sœur *Hana* qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.

A tous ceux que j'aime.

Merci...

Ismahane

Liste des abréviations

- **A6AP:** Acide 6-Amino-Pénicillanique.
- **AT:** Acide Teichoïque.
- **attB_{sc}:** Attachment Binding *Staphylococcal* cassette chromosome.
- **C2G:** Céphalosporine de deuxième Génération.
- **C3G:** Céphalosporine de troisième Génération.
- **CCr:** Cassette Chromosome.
- **ClfA:** Clumping Factor A.
- **ClfB:** Clumping Factor B
- **CMB:** Concentration Minimal Bactéricide.
- **CMI:** Concentration Minimal Inhibitrice.
- **Ets:** Exfoliative toxins.
- **FAME:** Fatty Acid Modifying Enzyme.
- **Fem:** Facteurs essentiels à la méticilline .
- **FnBPs:** Fibronectin Binding Protein.
- **Gyr A:** Gyrase A.
- **Gyr B:** Gyrase B.
- **HLA:** Hémolysines A.
- **I:** Intermédiaire.
- **LPV:** Leucocidine de Panton Valentine.
- **lsdb:** listing services data base.
- **MDR:** Multi Drug-Resistance.
- **MLS:** Macrolides Licosamides Streptogamines.
- **OmpF:** Outer membrane porin F.
- **PLP :** Protéine de Liaison aux Pénicilline
- **PLP2a :** Protéine de Liaison aux Pénicilline additionnelle.

- **R** : Résistant.
- **S** : Sensible.
- **S. aureus** : *Staphylococcus aureus*.
- **SARM**: *Staphylococcus Aureus* Résistant à la Méricilline.
- **SASM**: *Staphylococcus Aureus* Sensible à la Méricilline.
- **Scc**: *Staphylococcal* cassette chromosome .
- **SCCmec**: *Staphylococcal* cassette chromosome mec.
- **SCN**: Staphylocoque à Coagulase Négatif.
- **SDR**: Specific Drug - Resistance.
- **SERAM**: Secretable Expanded Repertoire.
- **SSSS**: *Staphylococcal* Scalded Skin Syndrom.
- **TSST-1**: Toxic Shock Syndrom Toxin -1.

Liste des figures

Figure N°	Titre	Page
01	Portrait d'Alexander Fleming	03
02	structure de la pénicilline G	06
03	La structure de pénicilline G et V	06
04	La structure de pénicilline V	07
05	La structure de pénicilline M	07
06	La structure de pénicilline A	08
07	La structure de carbénicilline et ticarcilline	08
08	Structure chimique de la Pipéracilline	09
09	Diversité des antibiotiques de type beta-lactames : principaux cycles et antibiotiques représentatifs	11
10	Noyau de base des aminosides	11
11	Noyau de base des fluoroquinolones	12
12	Structure des antibiotiques macrolides	13
13	Schéma représentant un antibiogramme	16
14	Mode d'action des antibiotiques	16
15	Mode d'action des antibiotiques	18
16	<i>S.aureus</i> vu au microscope électronique à balayage	20
17	Culture de <i>S. aureus</i> sur gélose au sang	21
18	Principaux sites de portages de <i>S. aureus</i> chez l'Homme	22
19	Test de la coagulase en tube	23
20	Mise en évidence de souche <i>S aureus</i> grâce à la DNase thermostable	23
21	Test de la catalase avec présence de <i>S.aureus</i>	24
22	Fermentation du mannitol par des souches de <i>S.aureus</i>	24
23	Facteurs de virulence de <i>Staphylococcus aureus</i>	25
24	Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques mis en place par les bactéries	31
25a	Structure de la paroi des bactéries Gram négatives	34
25b	Structure de la paroi des bactéries Gram positives	34
26	Génome de <i>S. aureus</i> -souche N315 résistante à la méticilline et souche Mu50 de sensibilité diminuée à la vancomycine	43

Liste des tableaux

Tableau N°	Titre	Page
01	Critères de catégorisation selon les valeurs critiques	15
02	Toxines sécrétées par <i>S.aureus</i>	26
03	Enzymes produites par <i>S.aureus</i>	27
04	Résistance naturelle chez les différentes espèces bactériennes	30
05	Phénotypes de résistance des staphylocoques aux aminosides	37
06	Principaux mécanismes, supports et phénotypes de résistance acquise aux macrolides et apparentés chez les Cocci à Gram positif	39

Table des matières

REMERCIEMENTS

DÉDICACE

LISTE DES ABRÉVIATION

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 1

CHAPITRE 1 GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES

1. HISTORIQUE	3
2. DEFINITION	4
3. FAMILLES DES ANTIBIOTIQUES.....	5
3.1. LES BÉTA-LACTAMINES.....	5
3.1.1. Classification des β -Lactamines.....	5
3.1.1.1. Pénames.....	5
3.1.1.2. Céphèmes	9
3.1.1.3. Carbapénèmes	10
3.1.1.4. Monobactames.....	10
3.1.1.5. Inhibiteurs des β -lactamases.....	10
3.2. LES AMINOSIDES	11
3.2.1. Classification des aminosides	12
3.3. Les quinolones	12
3.3.1. Classification des quinolones.....	12
3.4. Le s macrolide.....	13
5. ACTIVITE D'ANTIBIOTIQUE.....	14
6. MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES	16

CHAPITRE 2 GENERALITE SUR STAPHYLOCOCCUS AUREUS

1. HISTORIQUE	19
2. DEFINITION	19
3. CARACTERES BACTERIOLOGIQUES	20
3.1. MORPHOLOGIE.....	20

3.2. MORPHOLOGIE DES COLONIES DES AUREUS	20
3.3. HABITATS	21
4. CARACTERES BIOCHIMIQUES	22
4.1. LA DIFFERENCE AVEC LES AUTRES ESPÈCES <i>STAPHYLOCOCCIQUES</i>	22
4.1.1. La coagulase ou staphylocoagulase	22
4.1.2. La DNase thermostable	23
4.1.3. La catalase.....	24
4.1.4. La fermentation du mannitol.....	24
4.2. FACTEURS DE VIRULENCE	25
4.2.1. Acide teichoïque.....	25
4.2.2. Capsule.....	26
4.2.3. LES PROTEINES DE SURFACE.....	26
4.2.3.1. ProtéineA.....	26
4.2.3.2. La protéine de liaison au collagène	26
4.2.3.3. La protéine de liaison à la fibronectine	26
4.2.3.4. La protéine de liaison au fibrinogène (clumping factor).....	26
4.2.4. LES SUBSTANCES ÉLABORÉES PAR <i>S. AUREUS</i>	26
4.2.4.1. Les toxines.....	26
4.2.4.2. Les enzymes	27
4.2.4.3. Le biofilm chez <i>S. aureus</i>	28

CHAPITRE 3 MECANISME DE RESISTANCE BACTERIENNE AUX ATB CAS **S.AUREUS**

I. LA RESISTANCE BACTERIENNE	29
I.1. DEFINITION DE LA RESISTANCE BACTERIENNE	29
I.2. TYPE DE RESISTANCE BACTERIENNE.....	29
I.2.1. Résistance naturelle.....	29
I.2.2. Résistance acquise.....	30
I.3. MECANISME DE RESISTANCE AUX ATB	31
I.3.1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique.....	31
I.3.2. Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique	32
I.3.3. Pompes à efflux.....	32
I.3.4. Perméabilité réduite	33
I.3.5. Protection de la cible de l'antibiotique	35
I.3.6. Piégeage de l'antibiotique	35
II. RESISTANCE CHEZ LES <i>STAPHYLOCOQUES AUREUS</i>.....	36
II.1. RESISTANCE AUX B-LACTAMINES.....	36
II.1.1. RESISTANCE PAR PRODUCTION DE B- LACTAMASE	36
II.1.2. RESISTANCE PAR UNE PROTEINE DE LIAISON A LA PENICILLINE ADDITIONNELLE : LA PLP2A	36
II.2. RESISTANCE AUX AMINOSIDES	37
II.3. RESISTANCE AUX MACROLIDES.....	38

II.3.1. Résistance par modification de la cible de l'antibiotique	38
II.3.2. Résistance par efflux	38
II.3.3. Résistance par enzymes inactivatrices	38
II.4. RESISTANCE AUX FLUOROQUINOLONES	39

CHAPITRE 4 STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTANT A LA METICILLINE

1. EMERGENCE DU SARM	41
2. CARACTERISTIQUES MOLECULAIRES DU SARM	41
2.1. GENE <i>MECA</i> ET CASSETTE CHROMOSOMIQUE STAPHYLOCOCCIQUE.....	41
2.1.1. Le gène <i>mecA</i>	41
2.1.2. Structure de la cassette SCCmec	42
3. RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES ET PLASTICITE GENETIQUE DE <i>S. AUREUS</i>.....	42

<u>CONCLUSION</u>	<u>44</u>
--------------------------------	------------------

<u>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	<u>46</u>
---	------------------

RÉSUMÉS

Introduction:

Considérés comme une des révolutions médicales du XXe siècle, les antibiotiques ont apporté un immense bénéfice à l'humanité, en permettant de soigner de nombreuses infections bactériennes (**Khouider et Noumeri, 2020**).

Les antibiotiques, qui ont sauvé tant de vies humaines et amélioré l'espérance de vie, risquent de devenir inefficaces en raison d'une inquiétante augmentation de la résistance des bactéries (**Rogeaux, 2014**).

La résistance des bactéries aux antibiotiques reste aujourd'hui un problème majeur de santé publique, comme l'attestent de nombreux rapports publiés tant en France qu'à l'étranger (**Pechère et Frottier, 1995 ; Wise et al., 1998**). La situation apparaît particulièrement préoccupante en milieu hospitalier, où les *staphylocoques* et certains bacilles à Gram négatif, parmi les entérobactéries, *Pseudomonas* et *Acinetobacter*, sont souvent responsables d'infections dues à des souches multi résistantes. La pression de sélection exercée par l'utilisation importante de l'antibiothérapie et la diffusion épidémique des souches résistantes sont les deux facteurs principaux conditionnant cette évolution. Mais d'autres espèces bactériennes longtemps épargnées par le phénomène et responsables d'infections communautaires (*streptocoques et pneumocoques, Haemophilus, Neisseria*, entérobactéries communautaires) ont à leur tour évolué dans le sens de la résistance (**Soussy, 1997**).

Staphylococcus aureus, l'espèce la plus virulente du genre *Staphylococcus*, a émergé comme l'un des agents pathogènes humains les plus importants, et a été au cours des dernières décennies, une des principales causes des infections hospitalières et communautaires (**Lyon et Skurray, 1987**).

Suite à l'introduction de la méthicilline (bêta-lactamine de la classe des pénicillines) en médecine humaine dans les années 60, des résistances envers cet antibiotique ont émergé chez certaines souches de *S. aureus* (**Xia et al., 2013**).

Ainsi, des échecs thérapeutiques surviennent déjà pour des infections pourtant banales, mais causées par des bactéries multi résistantes aux antibiotiques (BMR), voire résistantes à tous les antibiotiques. Ces échecs vont se multiplier, avec un risque de décès. Les antibiotiques sont des médicaments uniques car leurs cibles (les bactéries) sont des êtres vivants, capables de s'adapter en acquérant des mécanismes de résistance aux antibiotiques (mutations, acquisition de gènes de résistance) (**Rogeaux, 2014**).

Les bactéries pathogènes pour l'homme et les animaux ont atteint des niveaux alarmants de résistance à de nombreux antibiotiques, ce qui a conduit à la découverte de nombreuses stratégies de résistance bactérienne. C'est pourquoi, dans ce contenu, nous aborderons les principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques chez les staphylocoques qui ont été rapportés jusqu'à présent. La 1^{re} partie du document décrit les différentes familles d'antibiotiques et leurs modes d'action sur les bactéries de manière générale. La 2^{ème} partie du document abordera les caractères bactériologiques et biochimiques de *S.aureus*. La 3^{ème} et la 4^{ème} partie du document présente respectivement les différents mécanismes de résistance développés par les bactéries en générale et par *S.aureus* en particulier afin de neutraliser l'action des agents antibactériens entre autres à la méthicilline.

Chapitre 1

Généralités Sur Les Antibiotiques

1. Historique

Pour certains, on ne peut parler d'antibiotique sans évoquer **Sir Alexander Fleming**, mais pour d'autres on se doit de rappeler l'étymologie du mot, car elle nous vient d'un mycologue nancéen, **Jean-Paul Vuillemin**, qui en 1889, introduit le terme "*antibiose*" (du grec *anti* : "contre" et *bios* : "la vie") ; une idée selon laquelle l'interaction biologique entre deux ou plusieurs organismes porte préjudice au moins à l'un d'entre eux (**AK. Jean-Paul Vuillemin, 2011**).

L'histoire est célèbre, **Alexander Fleming**, biologiste écossais (**fig. 1**), laisse faute de place dans le bain antiseptique, une boîte de culture sur sa table de travail durant ses vacances en 1928. A son retour, il découvre que ses cultures de *staphylocoques* ont été contaminées pendant son absence par le champignon *Penicillium notatum*, Il constate alors qu'autour des moisissures, la bactérie ne s'est pas développée et fait l'hypothèse que ces dernières secrètent une substance qui bloque le développement de la bactérie, qu'il nomme pénicilline (**Lucie, 2016**).



Figure 1: Portrait d'Alexander Fleming (**Nobel foundation, Alexander Fleming 1945**).

D'authentiques antibiotiques existent depuis des siècles dans la médecine populaire : il y a plus de 2500 ans que les Chinois soignent certaines infections superficielles avec une pâte moisie confectionnée avec de l'extrait de soja, où la moisissure constitue l'agent anti-infectieux (**Encyclopædia, 1968**). 50 ans avant FLEMING, **Pasteur** et **Joubert** constataient que l'injection de bactéries du charbon (*Bacillus anthracis*) chez les animaux empêchait le développement de maladies bactériennes. A la fin du XIX^e siècle, **Ernest Duchesne**, médecin français, avait déjà remarqué que certaines moisissures pouvaient stopper la prolifération bactérienne mais cette découverte resta inappliquée jusqu'aux travaux de Fleming (**Lucie, 2016**).

En 1930, **Gerhard Domagk**, médecin et chimiste allemand, directeur de recherche dans une industrie pour le textile, rechercha une activité antibactérienne dans les colorants fabriqués et trouva que l'un d'entre eux guérissait des souris infectées par un streptocoque. Il s'agit du sulfamydochrysoïne (Rubiazol), première molécule de la famille des sulfamides (**Michel-Briand et Chabert, 2009**). Durant la même année, le biologiste français **René Dubos**, découvre une molécule produite par les bactéries du sol capable d'inhiber le pneumocoque. Mais l'arrivée massive des sulfamides à cette même période retarde ses travaux et ce n'est qu'en 1939 qu'il parvient à isoler la gramicidine, premier antibiotique naturel (**Lucie, 2016**).

L'équipe constituée de Fleming, Florey et Chain a reçu le prix Nobel de Médecine pour leur découverte en 1945 (**Lucie, 2016**).

2. Définition

Un antibiotique, du grec anti : « contre », et bios: « la vie », d'après le Dictionnaire de Biologie de Jacques Berthet, est une molécule naturelle ou semi-synthétique qui détruit ou bloque la croissance des bactéries (**Berthet et al., 2015**).

Actuellement le terme « Antibiotique » désigne toute substance naturelle d'origine biologique élaborée par un organisme vivant (champignon ou bactérie) ou substance chimique produite par synthèse ou substance semi synthétique obtenue par modification chimique d'une molécule de base naturelle et ayant les propriétés suivantes (**Mouhammedi, 2013**) :

- activité antibactérienne
- activité en milieu organique
- bonne absorption et bonne diffusion dans l'organisme

Les antibiotiques sont utilisés en médecine pour lutter contre des infections bactériennes et doivent être choisis en fonction de leur efficacité sur la bactérie responsable de l'infection. Il en existe de très nombreux, répartis en différentes familles. Ils sont très efficaces contre les infections bactériennes, mais n'ont aucun effet sur les infections virales. Ces molécules ont la propriété de tuer les bactéries (antibiotiques bactéricides) ou d'en limiter la multiplication (antibiotiques bactériostatiques). Malheureusement, leur utilisation inadaptée a conduit à une émergence très inquiétante de bactéries de plus en plus résistantes, il est donc essentiel de prévenir cette résistance (**Pascale, 2014**).

3. Famille des antibiotiques

La classification des antibiotiques peut se faire selon:

- **L'origine** : élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou sem synthétique).
- **Le mode d'action** : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques.
- **Le spectre d'activité** : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large).
- **La nature chimique** : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex cycle bêta-lactame) sur laquelle il y a ensuite hémi synthèse. La classification selon la nature chimique permet de classer les antibiotiques en familles (beta-lactamines, aminosides, tétracyclines...etc.) (**Taha, 2012**).

3.1. Les bêta-lactamines

Les bêta-lactamines constituent la famille d'antibiotiques la plus importante, aussi bien par le nombre et la diversité des molécules utilisables que par leurs indications en thérapeutique et en prophylaxie des infections bactériennes. Cette famille, qui regroupe les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes et les Monobactames, est caractérisée par la présence constante du cycle bêtalactamine associé à des cycles et des chaînes latérales variables qui expliquent les propriétés pharmacocinétiques et le spectre d'activité des différents produits. La grande variété de leurs modes d'administration, leur large spectre d'activité antibactérien associé à une action bactéricide, une bonne diffusion tissulaire, une bonne tolérance et un faible nombre d'interactions médicamenteuses expliquent leur popularité et l'importance de leur utilisation, seules ou en associations (**Cavallo et al., 2004**).

3.1.1. Classification des β -Lactamines

3.1.1.1. Pénames

Cette classe regroupe les antibiotiques suivants : Pénicilline G, pénicillines M, pénicilline A, pénicilline V, carboxy-pénicilline et uréido-pénicillines (**Caillon, 2007**).

a) Pénicilline G (ou benzylpénicilline)

C'est une molécule qui est produite par *Penicillium notatum*. La lettre G correspond à l'appellation "Gold standard" qu'on lui donne et qui veut dire qu'elle constitue la référence dans l'étude des pénicillines, Elle est très active sur la plupart des streptocoques, les bacilles Gram positif, les spirochètes et certaines neisseria. Son spectre d'action est assez étroit.

Elle est administrée uniquement par voie parentérale (injections) car elle est détruite dans l'estomac. Elle est sensible aux pénicillinases (1) et possède un acide phénylacétique en position 6 (fig. 2).

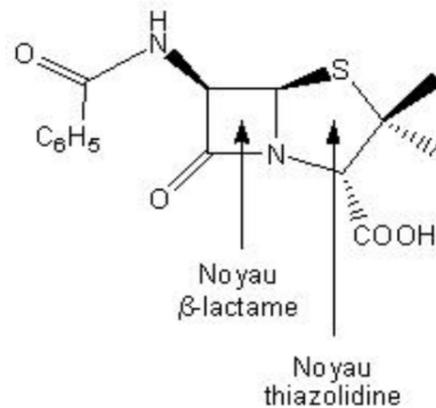


Figure 2 : structure de la pénicilline G (Hagop, 2006).

La modification de cette chaîne latérale en 6 par une liaison oxygène aboutit à des composés plus stables: les Phénoxyéthylpénicilline (pénicillines V) qui peuvent être utilisés par voie orale (2) (Fig. 3).

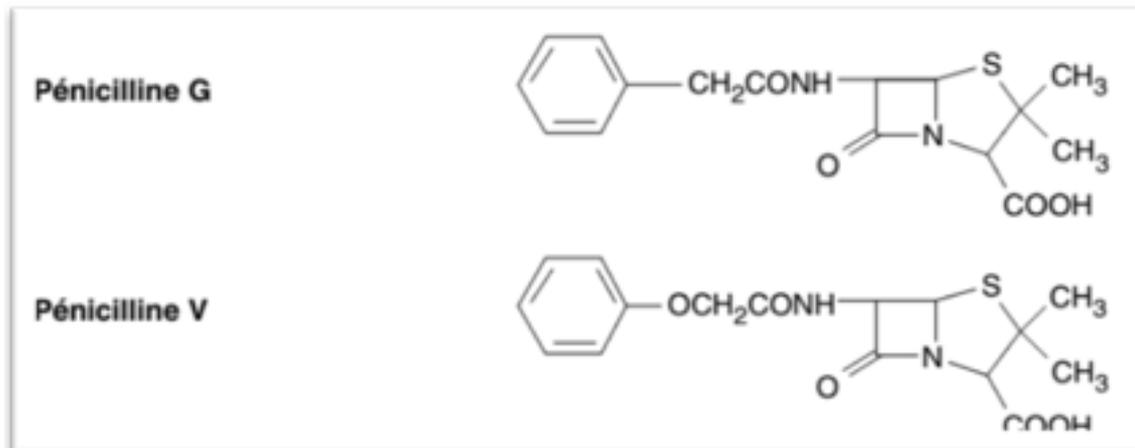


Figure 3 : Structure de la pénicilline G et V (2).

b) Pénicilline V (ou Phénoxyéthylpénicilline)

Son spectre d'action est très proche de celui de la pénicilline G, elle est acido-résistante et peut donc être administrée per os (c'est-à-dire par voie orale) mais son absorption est incomplète. Elle est sensible aussi aux pénicillinases. On la réserve pour des affections moins sévères (fig. 4) (1).

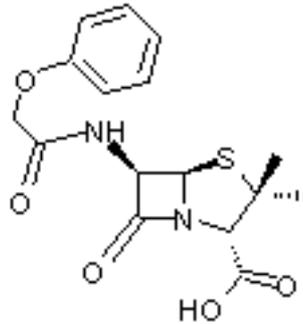


Figure 4 : Structure de la pénicilline V (1).

c) Pénicillines M

Les pénicillines du groupe M sont des antibiotiques bactéricides de la famille des Bêta lactamines. Contrairement aux pénicillines du groupe G et V, les pénicillines du groupe M sont résistantes aux pénicillinases des *staphylocoques*. Les bactéries ont développé des mécanismes de défense comme les pénicillinases qui rendent les antibiotiques inefficaces. Cet antibiotique se présente sous forme de comprimés, de gélules et de flacons injectables par voie intramusculaire ou en perfusion intraveineuse (3). Le noyau de base est: l'acide 6-amino-pénicillanique (A6AP). La chaîne latérale crée un encombrement stérique qui rend l'ATB moins accessible aux pénicillinases du *S. aureus* (fig. 5) (Florence, 2011).

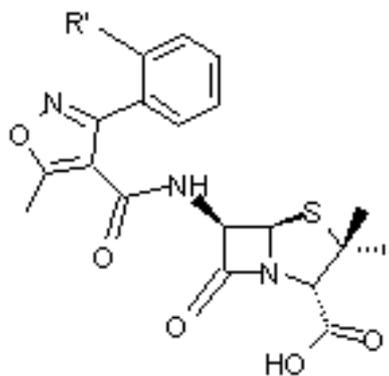


Figure 5 : Structure de la pénicilline M (1).

d) Pénicillines A

Les pénicillines du groupe A sont des antibiotiques bactéricides de la famille des β lactamines, ayant par rapport à la pénicilline G, un spectre d'action élargi aux entérocoques et à certains bacilles gram négatifs. Les amino pénicillines se présentent sous forme de comprimés, de gélules, de sachets et de flacons injectables par voie intramusculaire et intraveineuse (4). La première des amino-pénicillines, l'ampicilline (ou amino benzylpénicilline) a été obtenue en modifiant la benzylpénicilline par le branchement d'un radical aminé (NH₂) sur sa chaîne latérale en position 6 (2).

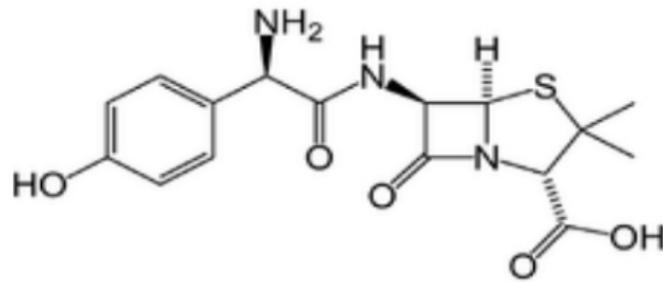


Figure 6 : Structure de la pénicilline A (Van Bambeke et Tulkens, 2008).

e) Carboxy-pénicilline

Elles se différencient des amino pénicillines, par un spectre d'action plus étendu, notamment sur les *pseudomonasaéruginosa*, *bactéroïdesfragilis* et les entérobactéries productrices de céphalosporinases. Les Carboxypénicillines se présentent sous forme de flacons injectables par voie intraveineuse, en perfusion intraveineuse et par voie intramusculaire (5). Les Carboxy-pénicillines présentent le squelette bêta-lactame de toutes les pénicillines, mais présentent également un groupe acide carboxylique ou ester d'acide carboxylique dans la chaîne latérale variable. Ce groupe d'antibiotique comprend les membres carbénicilline et ticarcilline (6).

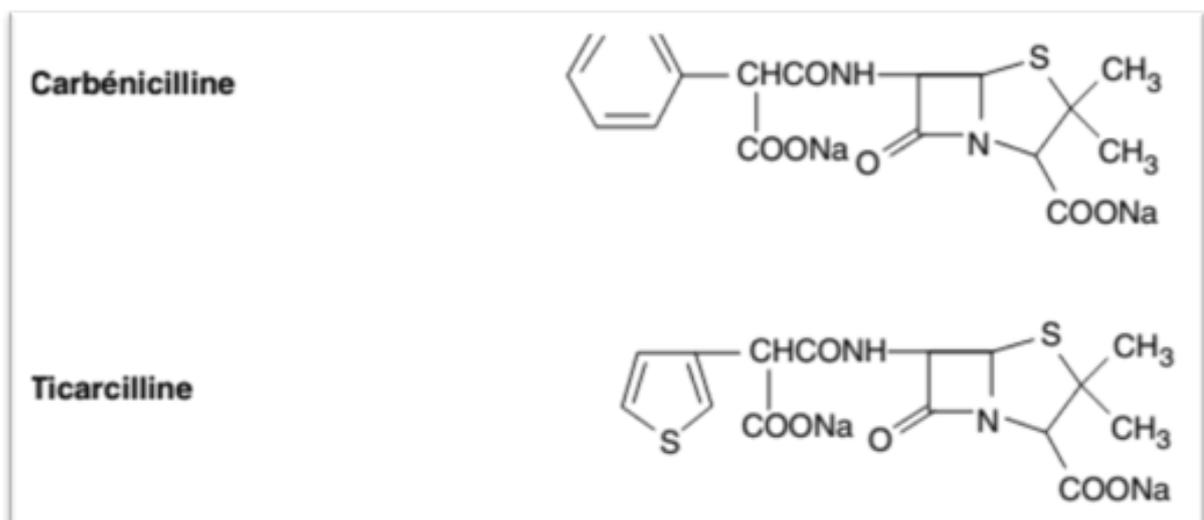


Figure 7 : Structure de la carbénicilline et de la ticarcilline (2).

f) uréido-pénicillines

Les Uréidopénicillines sont actives contre les bacilles à Gram négatif acquis non producteurs de pénicillinase et moins actives contre les souches de pénicillinase acquises productrices de la même espèce (Soussy et Cluzel, 1986). Dans les uréido-pénicillines, le carbone benzylique de la pénicilline G est substitué par un reste uréide NH-CO-N-CO dont la partie N-CO terminale est engagée dans un cycle comportant d'autres groupements fonctionnels (7).

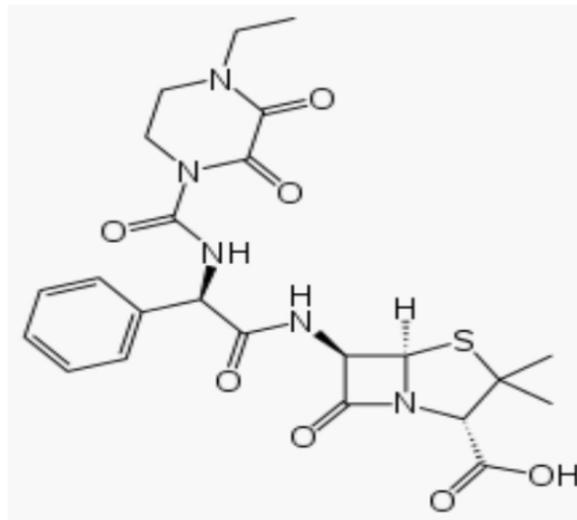


Figure 8 : Structure chimique de la Pipéracilline (Van Bambeke et Tulkens, 2008).

Ils sont actifs sur *Pseudomonas aeruginosa* (pyocyanique), *Proteus* et *Enterobacter*. Ils sont présentés seulement sous forme injectable par voie intraveineuse et sont utilisés en milieu hospitalier (8).

3.1.1.2. Céphèmes

Cette classe regroupe les antibiotiques suivants : les céphamycines et les céphalosporines.

a) Les céphamycines

Les principales molécules sont la céfoxitine et le céfotétan qui sont rattachées, du fait de leurs propriétés, aux céphalosporines de deuxième génération. Elles sont caractérisées par un radical α -méthoxy en position 7. Ce radical protège le noyau β -lactame de l'hydrolyse par les β -lactamases, mais est responsable d'un effet inducteur intense sur les céphalosporinases chromosomiques (Cavallo *et al.*, 2004).

b) Les céphalosporines

Les céphalosporines ont pour noyau commun l'acide 7 amino céphalosporinique. Leur classification repose sur leur spectre d'activité de plus en plus large que sur leur structure chimique commune (Toure, 2004).

- Céphalosporines de première génération

Il existait plus d'une dizaine céphalosporines dites de première génération mais certaines ne sont plus commercialisées. Exemple : Céfaclor, Céfadroxil, Céfalexine, Céfalotine, Céfatrizine, Céfazoline, Céfradine (Liazid, 2012).

- Céphalosporines de deuxième génération

Les céphalosporines de deuxième génération comprennent là céfuroxime, le céfamandole et la céfoxitine.

Elles sont caractérisées par une meilleure résistance aux β -lactamases et un spectre d'action plus large, une activité à faible concentration, une bonne diffusion tissulaire (**Allain, 2008**).

- Céphalosporines de troisième génération

Leur résistance aux bêta-lactamases, et donc leur activité antibactérienne est encore améliorée vis à vis des bacilles Gram négatif par rapport aux C2G. Elles possèdent en plus des CMI très basses vis à vis des entérobactéries (**Khalid, 1995**).

Exemple : Céfotaxime - ceftazidime – ceftriaxone – céfopérazone (**Toure, 2004**).

- Céphalosporines de quatrième génération

Restent actives chez les entérobactéries ayant acquis une résistance aux C3G par hyperproduction d'une céphalosporinase, inactives en cas de bêta-lactamases à spectre étendu.

Exemple : Cefepime, Cefpirome (**Hincky, 2008**).

3.1.1.3. Carbapénèmes

Les carbapénèmes sont des β -lactamines qui présentent un très large spectre d'activité et une grande stabilité vis-à-vis de la plupart des β -lactamases. L'imipénème et le méropénème ont été les deux premiers représentants disponibles en clinique. Une troisième molécule s'est ajoutée, l'ertapénème (**Zhanel et al., 2005**). Parmi les nouvelles carbapénèmes, le doripénème garde une meilleure activité sur les bacilles à Gram négatif et particulièrement sur les aérobies stricts (**Zahar et al., 2010**).

3.1.1.4. Monobactames

Leur noyau se caractérise par la présence d'un noyau monocyclique, azétidine, limité au cycle β -lactame. Exemple : Aztreonam (**Cavallo et al., 2004**).

3.1.1.5. Inhibiteurs des β -lactamases

Les inhibiteurs des β -lactamases possèdent une faible activité antibactérienne intrinsèque. En se liant à la bêtalactamine, ils permettent l'activité de la bêtalactamine à laquelle ils sont associés. Il en résulte une action synergique et une augmentation de l'activité de la bêtalactamine. Actuellement, sont disponibles l'association (**fig. 9**) (**Andre et al., 1998**) :

- Amoxicilline acide clavulanique (Augmentin).
- pipéracilline-tazobactam (Tazocillin).
- Sulbactam: En plus de son effet inhibiteur irréversible sur les β -lactamases. le Sulbactam a une activité antibiotique intrinsèque sur quelques germes, mais il est toujours utilisé en association avec les antibiotiques détruits par les β -lactamases.
- Sulbactam+ampicilline estérifiée: Unacim (**Allain, 2008**).

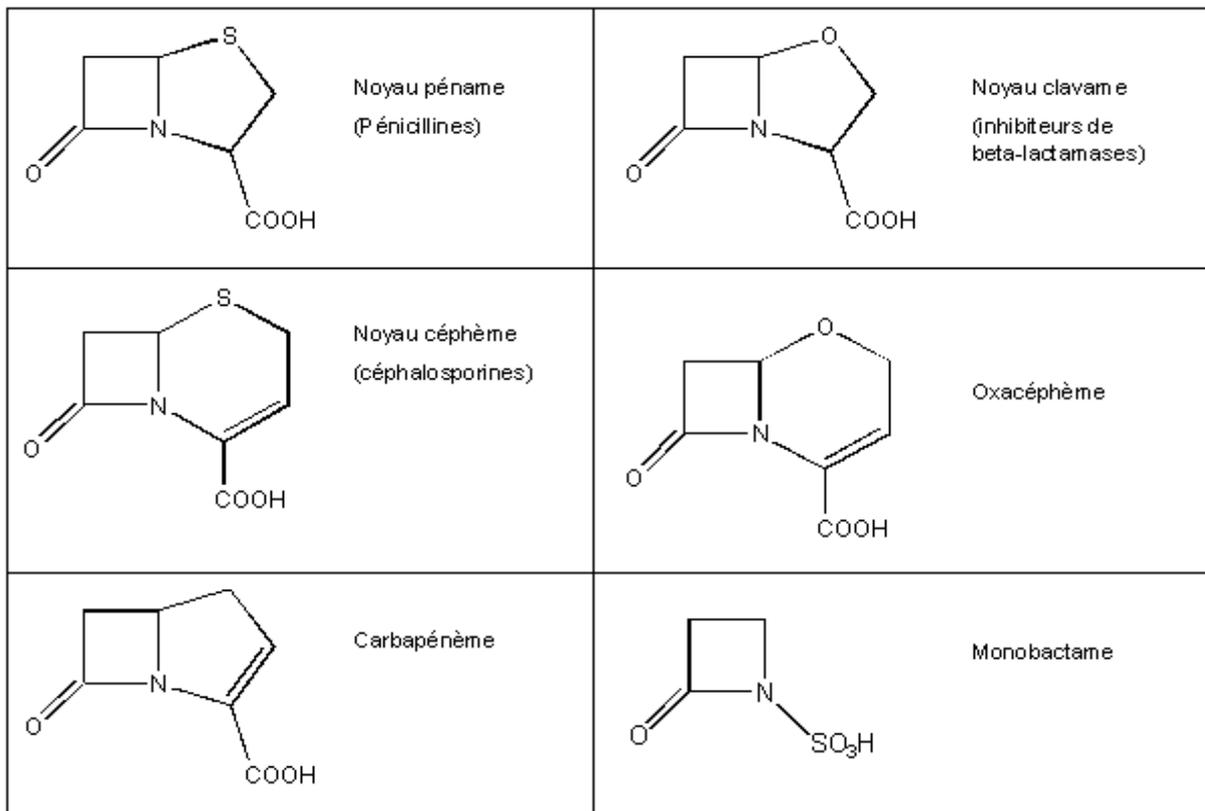


Figure 9 : Diversité des antibiotiques de type beta-lactames : principaux cycles et antibiotiques représentatifs (Tulkens *et* Spinewine, 2002).

3.2. Les aminosides

Les aminoglycosides sont des molécules polaires et poly cationiques. Leur structure de base commune comporte un aminocyclitol (cycle à 6 chaînons avec des groupements amines), auquel se lient par des ponts glycosidiques 2 (ou exceptionnellement 3 dans la néomycine) hexoses (Fig. 10) (Tulkens *et al.*, 2002).

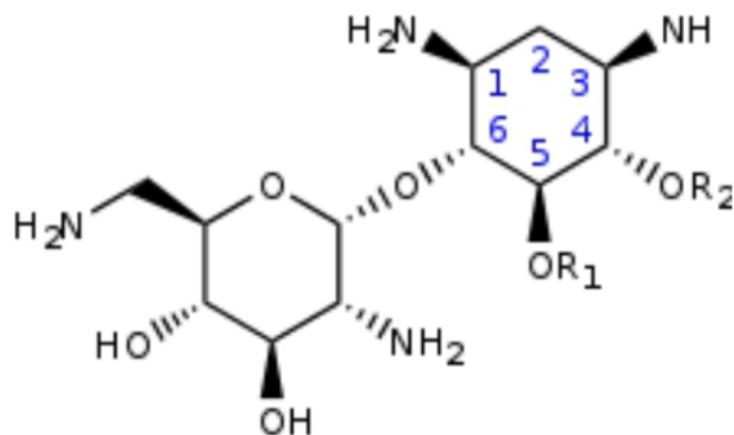


Figure10: Noyau de base des aminosides (Van Bambeke *et* Tulkens ,2008).

3.2.1. Classification des aminosides

Dans cette famille, on distingue des sous-groupes en fonction de la substitution sur l'aminocyclitol (génine). sont divisés en trois classes :

- Les déoxystreptamines bisubstituées 4-5 qui comprennent : Néomycine B ou C, Paromomycine, Lividomycine A ou B, Ribostamycine, Framycétine.
- Les déoxystreptamines bisubstituées 4-6 qui comprennent : Kanamycines A, B, C et dérivés, Amikacine, Tobramycine, Dibkacine, Gentamicine, Sisomycine, Netilmicine.
- Les autres: Streptomycine, Streptidine, Spectinomycine (**Ezaitouni et al., 1999**).

3.3. Les quinolones

Les quinolones sont des molécules obtenues par synthèse chimique, qui dérivent d'acides carboxyliques hétérocycliques diversement substitués. Toutes les quinolones actuelles présentent une structure bi cyclique, avec un azote en position 1, un carboxylate en position 3 et un carbonyle en position 4. Les fluoroquinolones, ainsi appelées car contenant un atome de fluor en position 6, dérivent de la quinoléine (**fig. 11**) (**Thomas, 2001**).

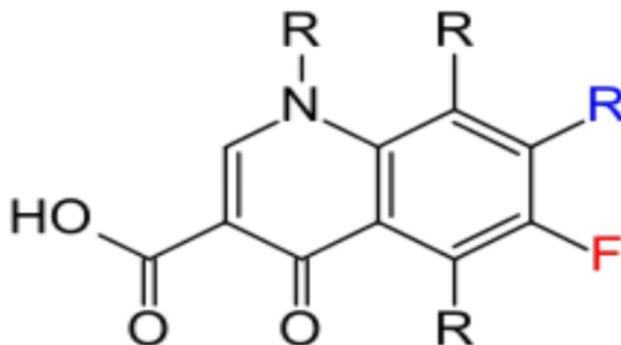


Figure11: Noyau de base des fluoroquinolones (**Van Bambeke et Tulkens, 2008**).

3.3.1. Classification des quinolones

Les quinolones sont classées en générations en fonction de leur spectre d'activité et de leur date de mise sur le marché (**Cattoir, 2012**) On distingue :

- Les quinolones de première génération : comprennent des molécules à spectre étroit, utilisées dans le traitement des infections urinaires dues aux entérobactéries (**Andriole, 2005**). Exemples : acide nalidixique, acide oxolinique, acide pipémidique.
- Les quinolones de deuxième génération ou fluoroquinolones: présentent un spectre élargi à d'autres bacilles à Gram négatif (*Pseudomonas aeruginosa*),

à certains cocci à Gram positif (*Staphylococcus aureus*) et aux bactéries intracellulaires. Exemples : norfloxacin, ofloxacin, péfloxacin, ciprofloxacin.

- Les quinolones de troisième génération ou fluoroquinolones anti-pneumococciques: ont été développées pour étendre le spectre à *Streptococcus pneumoniae*. Exemples: sparfloxacin, lévofloxacin, moxifloxacin.
- Les quinolones de quatrième génération: présentent un spectre d'activité étendu aux bactéries anaérobies strictes. Exemples: trovafloxacin, gatifloxacin (**Cattoir, 2012**).

3.4. Macrolides

Il existe deux catégories de macrolides : les macrolides vrais et les macrolides apparentés. Les macrolides vrais sont classés par leur nombre d'atome de carbone au niveau de leur noyau (**Feki et coll., 2006**) :

- 14 atomes de carbone : érythromycine, roxithromycine, clarithromycine.
- 15 atomes de carbone : azithromycine.
- 16 atomes de carbone : josamycine, midécamycine, spiramycine.

Les macrolides apparentés se répartissent en trois catégories :

- Les streptogramines ou synergistines : pristinamycine.
- Les lincosamides : clindamycine, lincomycine.
- Les kétolides : télithromycine.

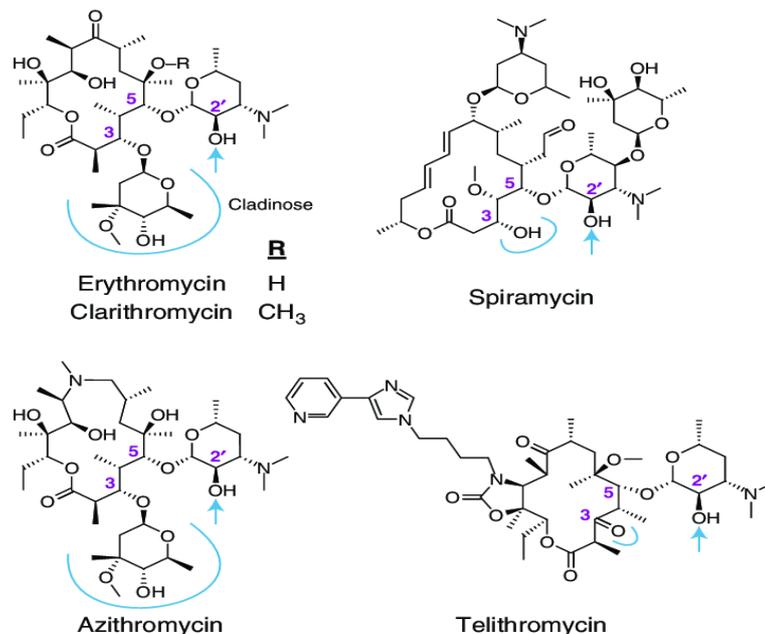


Figure12: Structure des antibiotiques macrolides. La flèche bleue indique le site de phosphorylation par les enzymes Mph. La position C3 est mise en évidence par une ligne bleue (9).

4. Activité d'antibiotique

Selon leur structure, leur cible d'action et leurs propriétés pharmacocinétiques, les antibiotiques sont actifs sur les bactéries à Gram positif ou à Gram négatif (spectre étroit) ou sur les deux à la fois (spectre large). Les antibiotiques ont une action bactériostatique ou bactéricide, et leur action est dépendante de la durée pendant laquelle la concentration sérique est supérieure à la CMI (temps-dépendants) ou de la concentration sérique au pic (concentration-dépendants). Ces différentes notions permettent de définir le spectre d'activité des antibiotiques ainsi que les profils de sensibilité des bactéries (souches résistantes, sensibles ou intermédiaires).

✓ Notions essentielles CMI, CMB et catégorisation clinique (S, I, R) des souches bactériennes

L'activité antibactérienne est caractérisée *in vitro* par :

- la *concentration minimale inhibitrice* (CMI) : Elle est la concentration minimale d'antibiotique pour laquelle aucune croissance bactérienne n'est visible après 18 heures d'incubation à 35 °C.
- la *concentration minimale bactéricide* (CMB) : Elle est la concentration minimale d'antibiotique qui élimine 99,99 % des Bactéries d'un inoculum standardisé à 10^5 – 10^6 bactéries/ml, après 18 heures d'incubation à 35 °C. Le rapport CMB/CMI permet de caractériser le type d'activité d'un antibiotique donné :
 - $CMB/CMI \leq 2$: antibiotique *bactéricide*.
 - CMB/CMI 4 à 16 : antibiotique *bactériostatique*.

Ces notions ne sont pas suffisantes pour définir la sensibilité d'une bactérie à un antibiotique donné. La détermination des catégories cliniques nécessite aussi la définition de deux concentrations critiques : la *concentration critique basse* « c », et la *concentration critique haute* « C », auxquelles correspondent des diamètres critiques « d » et « D », respectivement (**tableau 1**). Les valeurs de «c», «C», «d» et «D» sont établies en tenant compte de plusieurs paramètres :

- la distribution des CMI pour des populations de souches définies et appartenant à chacune des espèces bactériennes impliquées en pathologie humaine.
- les concentrations sériques et tissulaires qui sont obtenues avec les posologies recommandées par le résumé des caractéristiques du produit (RCP).
- la confrontation des résultats obtenus *in vitro* et *in vivo* (essais cliniques).

la variabilité statistique des méthodes utilisées pour déterminer les CMI et les diamètres des zones d'inhibition. Les catégories S/I/R, ainsi que les diamètres et concentrations critiques, sont définies en France par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CASFM), en Europe par l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) et aux États-Unis par le *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI) (demoré, 2018).

Tableau 1 : Critères de catégorisation selon les valeurs critiques (CA-SFM).

<i>Catégorie</i>	CMI (mg/L)	Diamètre (Ø) (mm)
<i>Sensible</i>	$CMI \leq c$	$D \leq \emptyset$
<i>Intermédiaire</i>	$c < CMI \leq C$	$d \leq \emptyset < D$
<i>Résistant</i>	$C < CMI$	$\emptyset < d$

Trois catégories cliniques ont ainsi été retenues pour l'interprétation des tests de sensibilité *in vitro* : sensible (S), intermédiaire (I), résistant (R), bien que les populations bactériennes ne soient pas toujours homogènes (fig. 13).

- **Souches sensibles** : les souches catégorisées (S) sont celles pour lesquelles la probabilité de succès thérapeutique est forte dans le cadre d'un traitement par voie systémique, avec la posologie recommandée dans le RCP.
- **Souches intermédiaires**: les souches catégorisées (I) sont celles pour lesquelles le succès thérapeutique est imprévisible. Ces souches forment un ensemble hétérogène pour lequel les résultats obtenus *in vitro* ne sont pas prédictifs d'un succès thérapeutique. En effet, ces souches peuvent présenter :
- **Souches résistantes**: les souches catégorisées (R) sont celles pour lesquelles il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique pour l'antibiotique considéré quelles que soient la dose et la voie d'administration utilisées (demoré, 2018).

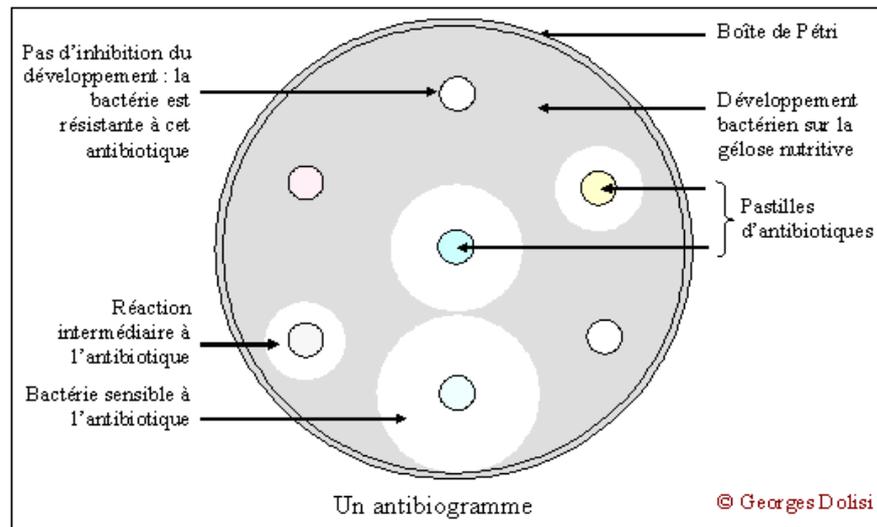


Figure13 : Schéma représentant un antibiogramme (Haute garonne.gouv, Visite sanitaire, 2019).

5. Mode d'action des antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être classés en fonction de leur mode d'action sur les bactéries. Les bactéries sont des organismes parmi les plus simples du monde vivant, ils sont unicellulaires et dénués de noyau (« procaryotes »). Le cytoplasme est le milieu interne à la cellule, il contient le patrimoine génétique (ADN circulaire) et les éléments de la synthèse protéique. Il est séparé de l'extérieur par une membrane plasmique et une paroi cellulaire (Hagop, 2006).

Les antibiotiques agissent généralement sur un des éléments de la structure bactérienne (Fig. 14).

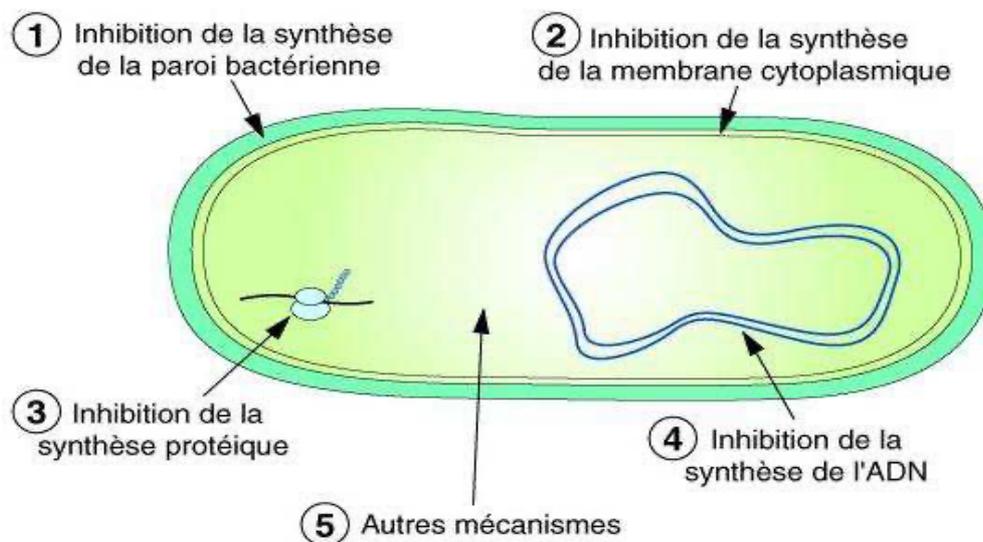


Figure 14: Mode d'action des antibiotiques (Khouider *et* Noumeri, 2020).

Les antibiotiques peuvent agir sur différentes cibles de la bactérie (**fig. 15**) entre autres sur :

- **La paroi bactérienne** : Bacitracine, Pénicilline et Céphalosporines agissent sur les germes en croissance inhibent la dernière étape de la biosynthèse du peptidoglycane (muréine composant essentiel de la paroi bactérienne, qui confère à la bactérie sa forme et sa rigidité, ce qui lui permet de résister à la forte pression osmotique intra cytoplasmique) au cours de la multiplication cellulaire. La nouvelle bactérie n'est plus protégée entraînant ainsi une lyse bactérienne (**Zeba, 2005**).
- **La membrane cellulaire** : en désorganisant sa structure et son fonctionnement, ce qui produit des graves troubles d'échanges électrolytiques avec le milieu extérieur.
- **L'ADN** : Certaines familles d'antibiotiques empêchent la réplication d'ADN en bloquant la progression de l'ADN polymérase. L'actinomycine bloque la progression de l'ARN polymérase. Les sulfamides provoquent une inhibition de la synthèse des bases nucléiques et la cellule meurt par carence en bases nucléiques (**Flandrois et al., 1997**), les quinolones et fluoroquinolones inhibent l'ADN gyrase (**Chopra, 1998**).
- **Le ribosome bactérien** : Leur action sur les ribosomes entraîne l'arrêt de la biosynthèse des protéines ou la formation de protéines anormales. Les aminoglycosides ou aminosides (streptomycine, gentamycine, amikacine), empêchent la traduction de l'ARNm en se fixant sur la petite sous - unité des ribosomes (**Hermann, 2005**). Les phénicolés (chloramphenicol, thiamphenicol) bloquent la formation de la liaison peptidique sur la grosse sous - unité du ribosome bactérien. Les cyclines (tétracycline , doxycycline) bloquent l'élongation de la chaîne peptidique en se fixant sur la petite sous - unité (**Flandrois et al., 1997**), les macrolides et les kétolides (erythromycine , azithromycine) bloquent l'élongation de la chaîne peptidique (**Nilius et Ma, 2002**). La puromycine copie l'extrémité d'un ARNt, prend sa place dans le ribosome et bloque l'élongation de la chaîne peptidique.
- **Autres** : Certains antibiotiques agissent tant qu'anti-métabolites bactériens (c'est à dire au niveau des étapes du métabolisme intermédiaire des bactéries).

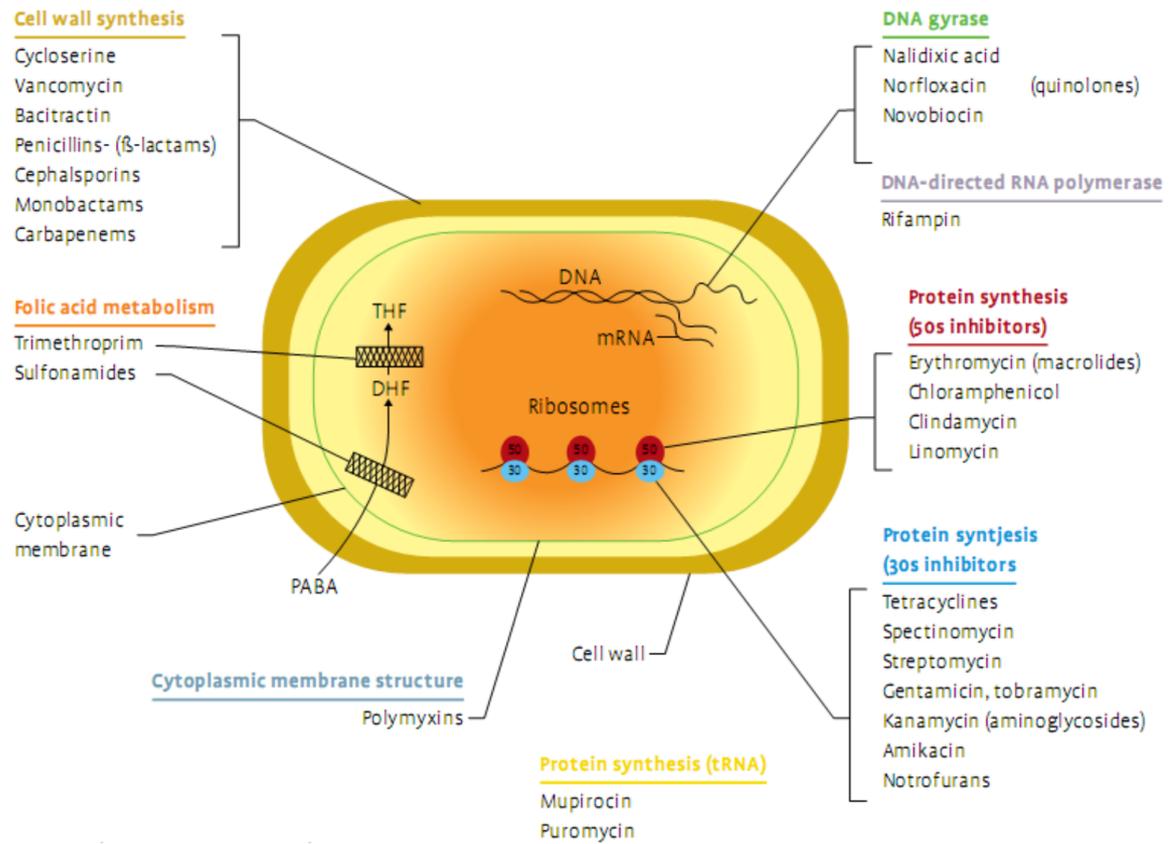


Figure 15 : Mode d'action des antibiotiques (Madigan *et al.*, 2000).

Chapitre 2

Généralité sur *Staphylococcus aureus*

1. Historique

Les *staphylocoques* furent observés pour la première fois à la fin des années 1800 par Robert Koch et Louis Pasteur. C'est à la même période que Rosenbach isolat en culture pure pour la première fois *Staphylococcus aureus* (Corne, 2004). *S. aureus* est une bactérie à la fois commensale et pathogène opportuniste (Gordon et Lowy, 2008). Chez l'humain, on peut retrouver *S. aureus* au niveau du nez, des aisselles ou encore dans le système gastro-intestinal (Wertheim et al., 2005). Le nez est la principale région anatomique colonisée chez l'humain. Le portage de la bactérie peut être temporaire ou permanent (Wertheim et al., 2005). Le portage permanent de la bactérie peut aller jusqu'à 50% de la population et le portage temporaire jusqu'à 60% de la population où la durée du portage ne dépasse généralement pas une semaine (Wertheim et al., 2005, Lister et Horswill, 2014). *S. aureus* est le *staphylocoque* le plus virulent en raison de ses nombreux facteurs de virulence (Gordon et Lowy, 2008, Sevin et al., 1999). Lorsque l'opportunité se présente, cette espèce de *staphylocoque* peut causer diverses infections telles des endocardites, ostéomyélites, infections de la peau, pneumonies, et intoxications alimentaires (Gordon et Lowy, 2008). Le *S. aureus* a permis la découverte du premier antibiotique. C'est en 1928, qu'Alexander Fleming, biologiste britannique, revint de voyage à son laboratoire pour découvrir des cultures de *S.aureus* contaminés par un champignon (*Penicillium notatum*), ayant inhibé la croissance de la bactérie. C'est ainsi qu'il découvrit la pénicilline (Ligon, 2004).

2. Définition

S.aureus est une bactérie de la famille des *Staphylococcaceae* (division des *Firmicutes*) qui regroupe cinq genres : *Jeotgalicoccus*, *Macrocooccus*, *Nosocomiicoccus*, *Salinicoccus* et *Staphylococcus* (Freney et al., 2007). *S.aureus* est un agent pathogène virulent qui est actuellement la cause la plus fréquente d'infections chez les patients hospitalisés. L'infection à *S. aureus* peut impliquer n'importe quel système organique. Le succès de *S.aureus* en tant qu'agent pathogène et sa capacité à provoquer un si large éventail d'infections qui sont le résultat de ses nombreux facteurs de virulence. L'augmentation de la résistance de ce pathogène virulent aux agents antibactériens, couplée à sa prévalence croissante en tant que pathogène nosocomial, est une préoccupation majeure. Le phénotype de résistance de base qui semble être le plus associé à la persistance de *S. aureus* à l'hôpital est la résistance à la méthicilline.

La résistance à la méthicilline dans les isolats nosocomiaux de *S.aureus* a considérablement augmenté dans les hôpitaux américains et est également associée à la résistance à d'autres composés anti-staphylococciques utiles. Les moyens possibles de réduire l'incidence des

infections nosocomiales à *S.aureus* comprennent l'instauration d'un contrôle plus efficace des infections, la diminution de la colonisation nasale, le développement de vaccins et le développement d'antimicrobiens nouveaux ou améliorés (**Gordon et Archer, 1998**).

3. Caractères bactériologiques

3.1. Morphologie

S. aureus est une bactérie en forme de coque (sphérique) immobile qui peut être isolée ou groupée en diplocoques ou, le plus souvent, en amas évoquant la forme dite en grappe de raisins. Le diamètre des cellules varie entre 0,5 et 1 μm (**fig. 16**). A la coloration de Gram, la paroi épaisse et riche en peptidoglycanes fait apparaître les cellules de *S. aureus* en violet, les classant ainsi dans le groupe des bactéries à Gram positif (**Foster, 1996**).



Figure 16: *S.aureus* vu au microscope électronique à balayage (**Denis et al., 2016**).

3.2. Morphologie des colonies des *S.aureus*

Le *S. aureus* est une bactérie à croissance aéro-anaérobie facultative, et sa croissance sur milieu ordinaire est facile entre 10 et 45 °C. Après 24h d'incubation, *S.aureus* peut se développer sur gélose trypticase-soja supplémentées ou non en sang. Les colonies observées sont alors lisses, opaques, convexes et rondes (à bord net). Leur diamètre est compris entre 1 et 3 mm et elles peuvent être pigmentées (**Fig. 17**).

Cette coloration a d'ailleurs donné le nom d' « aureus » à *S.aureus* car la pigmentation est souvent de couleur or (jaune à jaune orangée) (**Robert, 2013**).



Figure 17: Culture de *S.aureus* sur gélose au sang (9).

Il faut préciser que le *S.aureus* peut également croître en milieu hostile comme sur une gélose Chapman (milieu sélectif hyper salé), ce qui est un avantage pour isoler la souche. Enfin, les colonies cultivant sur gélose au sang peuvent être β -hémolytiques (**Robert, 2013**).

3.3. Habitats

Les réservoirs naturels de *S.aureus* sont les mammifères, dont l'Homme, certains animaux à sang chaud ainsi que les oiseaux (**Le Loir et al., 2010**). C'est une bactérie à laquelle nous sommes quotidiennement exposés mais seulement certaines personnes sont porteuses sur de longues périodes. *S.aureus* colonise la surface et les glandes de la peau ainsi que les muqueuses et on le retrouve préférentiellement au niveau de l'épithélium malpighien humide des fosses nasales antérieures (**Sollid et al., 2014**). Dans la population générale adulte, on peut retrouver *S. aureus* au niveau des aisselles (8%), de la poitrine / abdomen (15%), du périnée (22%), de l'intestin (17-31%) ou du vagin (5%) (**Fig. 18**) (**Sollid et al., 2014**).

La présence de *staphylocoques* au niveau nasal permet une dissémination plus facile par aérosol notamment lors d'éternuements. Ajouter à cela de fortes capacités d'adaptation et de résistance aux stress (osmotique, carences nutritives, thermique) lui permettant de survivre dans de nombreux écosystèmes, explique pourquoi *S.aureus* est ubiquitaire et retrouvé partout dans l'environnement (**Le Loir et al., 2010**).

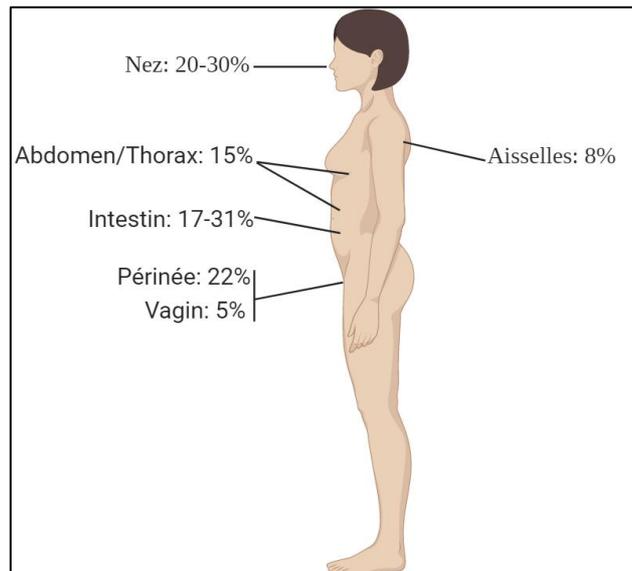


Figure 18 : Principaux sites de portages de *S.aureus* chez l'Homme (réalisée sur le site **Biorender.com**).

4. Caractères biochimiques

4.1. La différence avec les autres espèces *staphylococciques*

La différenciation des espèces *staphylococciques* repose sur l'hybridation des acides nucléiques et particulièrement sur l'analyse des séquences de l'ARNr 16S et d'autres techniques de biologie moléculaire. Les *S. aureus* peuvent se distinguer des autres espèces de *staphylocoques* par rapport à plusieurs critères distinctifs. Les *S. aureus* possèdent une coagulase, une désoxyribonucléase (DNase), une activité catalase positive et peuvent fermenter le mannitol (**Robert, 2013**).

4.1.1. La coagulase ou staphylocoagulase

La staphylocoagulase libre est le produit du gène *coa*. Ce gène induit la production d'une protéine extracellulaire et non d'une enzyme. Elle fait partie des SERAM (*secretable expanded repertoire adhesive molecules*) qui sont des nouvelles adhésines (**Boden et flock, 1989**).

La coagulase est une protéine de 60kDa qui se fixe avec la prothrombine sur un site de liaison situé en N-terminal. Elle forme avec la prothrombine un complexe nommé staphylo-thrombine. Ce complexe va induire une polymérisation du fibrinogène en fibrine et ainsi la formation d'un thrombus (**Kawabata et al., 1985**). On utilise le test de la coagulase en tube comme marqueur de l'identification de *S.aureus* en routine dans les services de biologie. Ce test consiste à incuber à 37°C, un mélange de la souche à tester (0,5 ml) et du plasma de lapin (0,5 ml) pendant 4h puis 24h. Si la bactérie possède une coagulase, alors on voit apparaître un caillot en inclinant le tube. Le plasma de lapin reste pris en masse au fond du

tube (**Fig. 19**) (**Verdier *et al.*, 2012**). Des chercheurs ont mis en évidence que la virulence n'était pas forcément liée au rôle de la coagulase (**Baddour *et al.*, 1994**), néanmoins la recherche de coagulase permet de différencier les souches potentiellement pathogènes. Enfin on peut considérer que le rôle de la coagulase permet aux *S.aureus* de résister aux anticorps et à la phagocytose par les leucocytes lorsqu'ils sont localisés dans un caillot.

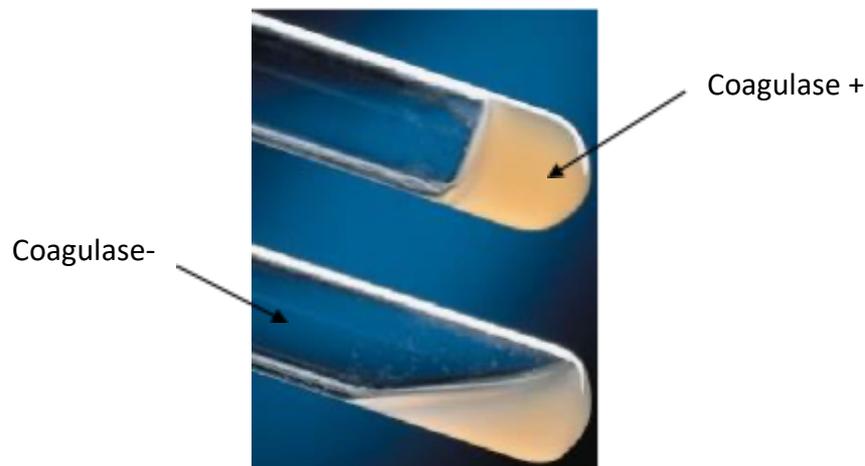


Figure 19: Test de la coagulase en tube (**Robert, 2013**).

4.1.2. LaDNase thermostable

La DNase thermostable est le produit du gène *nuc*. On la nomme aussi la thermonucléase et c'est une endonucléase. Cette enzyme coupe les acides désoxyribonucléiques (ADN) en nucléotides ou polynucléotides en hydrolysant les liaisons phosphodiester. La thermo nucléase est caractéristique des souches de *S.aureus* (ainsi que deux autres *staphylocoques* à coagulase positive: *S.intermeuis* et *S.hyicus*) et elle n'est pas détruite à des températures élevées (15 minutes à 100°). La recherche de cette enzyme se fait sur un milieu ADN-bleu de toluidine et les souches qui détiennent une DNase thermostable forment une zone de couleur rose supérieure à 1 mm, ce qu'on obtient avec *S.aureus* (**Fig. 20**) (**Delarras, 2007**).

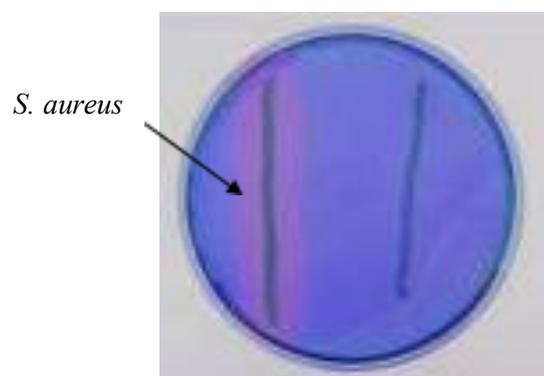


Figure 20: Mise en évidence de souche *S.aureus* grâce à la DNase thermostable (**Robert, 2013**).

4.1.3. La catalase

Le *S.aureus* possède une activité catalase positive comme tous les *staphylocoques*. Cette activité enzymatique permet la dégradation du peroxyde d'oxygène en eau et dioxygène. Pour réaliser ce test, il suffit de prélever quelques colonies de bactéries et de les mettre en présence de peroxyde d'oxygène (ou eau oxygénée). La présence de bulles de dioxygène confirme l'activité enzymatique de la bactérie (**Fig. 21**). La catalase est très utile en pratique pour différencier les bactéries à Gram + (**Robert, 2013**).



Figure 21: Test de la catalase avec présence de *S.aureus* (**Robert, 2013**).

4.1.4. La fermentation du mannitol

Le *S.aureus* est capable de fermenter le mannitol. Généralement, on détecte la fermentation du mannitol par un changement de couleur du milieu de culture. Par exemple, pour le milieu BD Mannitol Salt Agar, le milieu passe de la couleur rouge à la couleur jaune s'il y a fermentation du mannitol (**Fig. 22**). Ce changement de couleur se produit grâce à un indicateur coloré, dans cet exemple, l'indicateur est le rouge de phénol. Cependant, certaines souches de *staphylocoques* à coagulase négative fermentent également le mannitol (**Robert, 2013**).



Figure 22: Fermentation du mannitol par des souches de *S.aureus* (**Robert, 2013**).

4.2. Facteurs de virulence

S.aureus produit de nombreux facteurs de virulence : protéines de surface ou des exo protéines permettant à la bactérie de combattre le système immunitaire, d'adhérer aux cellules et de disséminer dans l'hôte (**Caby et al., 2010**). Les principaux facteurs de

virulences exprimées par *S.aureus* sont résumés dans la **Fig 23**. Parmi les facteurs de virulence, nous citons :

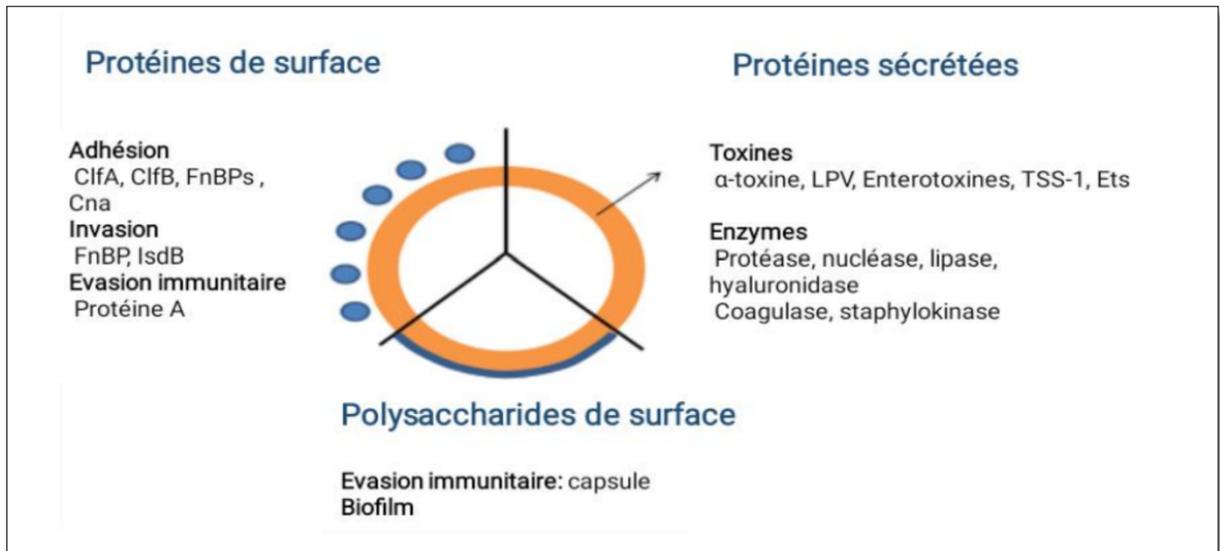


Figure 23 : Facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus* (Foster et Geoghegan, 2015).

4.2.1. Acide teichoïque

Il est lié au peptidoglycane (*Wall Teichoic Acid WTA*) ou bien à la membrane cytoplasmique (*Lipo Teichoic Acid LTA*). Les AT contribuent à l'adhésion et à la colonisation des *staphylocoques*, et jouent un rôle dans la division cellulaire et la formation de biofilms. De plus, les résidus de D-alanine sur les AT contribuent à la résistance aux peptides antimicrobiens cationiques tels que les défensines ou les cathélicidines, et aux antibiotiques glycopeptidiques tels que la vancomycine ou la teicoplanine (Mistretta *et al.*, 2019).

4.2.2. Capsule

Les polysaccharides capsulaires ont permis la classification de *S.aureus* en 11 stéréotypes. Les stéréotypes 5 et 8 sont les principaux rencontrés en pathologie humaine. Elle inhibe la phagocytose et aide à l'adhérence (Becker, 2018).

4.2.3. Les protéines de surface

4.2.3.1. ProtéineA

Elle se lie au fragment FC des immunoglobulines et inhibe l'opsonophagocytose. Elle peut jouer le rôle d'une adhésine au début de l'infection intra vasculaire (Frenay, 2007).

4.2.3.2. La protéine de liaison au collagène

L'attachement au collagène est nécessaire et suffisant pour l'adhésion de *S. aureus* au cartilage in vitro. Ce récepteur du collagène pourrait constituer un facteur de virulence important dans les infections osseuses et articulaires *S.aureus* (Buckingham *et al.*, 2004).

4.2.3.3. La protéine de liaison à la fibronectine

Les récepteurs pour la fibronectine contribuent à l'adhérence de *S.aureus* aux caillots plasmatiques et aux biomatériaux ayant un contact prolongé avec le sang. Ils ont ainsi un rôle important dans l'initialisation des infections sur corps étrangers (Freney, 2007).

4.2.3.4. La protéine de liaison au fibrinogène (*clumping factor*)

C'est une protéine de surface qui provoque l'agrégation des bactéries en présence de plasma. Elle constitue un facteur de virulence pour les plaies et les infections sur corps étrangers (Fraunholz et Sinha, 2012).

4.2.4. Les substances élaborées par *S.aureus*

4.2.4.1. Les toxines

Les principales toxines produites par *S.aureus* sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Toxines sécrétées par *S.aureus* (Belal et Chergui, 2019).

Toxin	Mode d'action / Infection	Référence
α hémolysines (HLA)	Forme des pores à travers la membrane des cellules hôtes et provoque le choc septique staphylococcique.	Pontieri, 2018.
Leucocidine de Panton-Valentine (PVL)	Protéine ayant des propriétés leucotoxiques et dermonécrotiques à l'origine de pneumonie nécrosante.	Nawrotek et al., 2018.
Entérotoxines A, B, D	Action super antigénique pour les lymphocytes T. Intoxication alimentaires collectives.	Hu et al., 2018.
TSST-1	Dotée d'une activité super antigénique et provoque le choc toxique staphylococcique.	Hu et al., 2018.
Exfoliative toxins (Ets)	Responsables d'un clivage intra épidermique, provoque un <i>staphylococcal scalded skin syndrome</i> (SSSS) de l'enfant.	Bukowski et al., 2018

4.2.4.2. Les enzymes

Les principales enzymes produites par *S.aureus* sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Enzymes produites par *S.aureus* (Belal et Chergui, 2019).

Enzyme	Mode d'action	Référence
Coagulase libre	Conversion du fibrinogène en fibrine entraînant la formation de caillots de fibrine empêchant la phagocytose.	Becker, 2018.
Fibrinolysine ou staphylokinase	Protéine fibrinolytique qui active le plasminogène en plasmine.	
FAME	Modification des lipides antibactériens de l'hôte, constituer un facteur de virulence important dans les abcès.	Malachowa et Deleo, 2010.
Protéases, lipases, nucléases, phospholipase C, hyaluronidase : elastase	Ces enzymes extracellulaires provoquent la destruction tissulaire et permet l'envahissement des tissus	Arumugam et al., 2017.

4.2.4.3. Le biofilm chez *S.aureus*

Les biofilms de *S.aureus* sont impliqués dans de multiples infections : ostéomyélites, infections sur implants médicaux, endocardites, infections oculaires ou encore parodonties (Archer *et al.*, 2011). Le mode de vie sous forme de biofilm apporte plusieurs avantages à cette bactérie:

- Protection mécanique d'un certain nombre d'agression comme: le stress, les antibiotiques et la réponse immunitaire de l'hôte (100 à 1000 fois supérieure que la bactérie sous la forme planctonique) (Rózalska *et Sadowska*, 2018).
- Communication entre les cellules: tels que le quorum sensing et le transfert des éléments génétiques mobile qui permet l'acquisition de caractères de résistance et de facteurs de virulence (Belal et Chergui, 2019).

Chapitre 3

Mécanisme de résistance bactérienne aux ATB cas
S.aureus

I. La résistance bactérienne

I.1. Définition de la résistance bactérienne

Selon la définition microbiologique du terme, une souche est dite résistante lorsqu'elle se cultive en présence de concentration plus élevée en antibiotique comparativement à d'autres souches qui lui sont phylogénétiquement liées. Par conséquent, la résistance est une propriété qui peut être étudiée que par comparaison d'au moins deux souches, dont l'une de référence souvent appelée souche sauvage et développée en laboratoire à partir d'individus prélevés dans la nature, d'une même espèce ou d'un même genre, cultivées dans les mêmes conditions. Selon la définition clinique, une souche est qualifiée de résistante lorsqu'elle survit à la thérapie antibiotique mise en place (**Guardabassi *et al.*, 2006**).

I.2. Type de Résistance bactérienne

La résistance aux antibiotiques peut être soit naturelle (intrinsèque) ou acquise.

I.2.1. Résistance naturelle

Également connue sous le nom de la résistance primaire ou innée, elle se définit comme une insensibilité générale vis-à-vis d'une molécule spécifique d'antibiotique ou à une classe d'antibiotiques. Cette résistance concerne toutes les souches appartenant à la même espèce ou au même genre bactérien (**Courvalin, 2008 ; Carle, 2009 ; Muylaert et Mainil, 2013**). La résistance naturelle est une résistance stable, d'origine génétique à transmission verticale, elle peut être due à :

- L'absence de la structure cible, par exemple l'absence de la paroi chez les mycoplasmes les rendant insensible aux antibiotiques qui agissent sur la synthèse de la paroi bactérienne comme les β -lactamines et les glycopeptides (vancomycine, Teicoplanine) (**Courvalin, 2008 ; Carle, 2009 ; Muylaert *et* Mainil, 2013 ; Schwarz, 2018**). Ou en encore la résistance à la polymyxine chez les Gram-positives qui est due à un manque de phosphatidyl-éthanolamine dans leur membrane cytoplasmique (**Boerlin *et* White, 2013**).
- L'imperméabilité des membranes de certaines bactéries pour diverses classes d'antibiotiques. Par exemple la résistance des bactéries Gram négatif aux glycopeptides, macrolides, lincosamides, streptogramines est due à l'incapacité de ces antibiotiques à franchir la membrane externe (**Courvalin, 2008**).
- L'inactivation enzymatique de l'antibiotique comme la production d'AmpC β -lactamase chez certaines entérobactéries (**Schwarz, 2018**).

- L'expulsion de l'antibiotique par des systèmes d'efflux actifs ou pompes à efflux, ce mécanisme permet à la bactérie de rejeter l'antibiotique à l'extérieur. Par exemple le système AcrAB-TolC (Schwarz, 2018).

Le tableau suivant présente des exemples de la résistance naturelle chez certaines bactéries.

Tableau 4 : Résistance naturelle chez les différentes espèces bactériennes (d'après Reygaert, 2018).

Organismes	résistance naturelle
<i>Bactéroides (anaérobies)</i>	aminoglycosides, de nombreux β -lactames, quinolones
Tous les Gram positives	aztréonam
Entérocoques	aminoglycosides, céphalosporines, lincosamides
<i>Listeria monocytogenes</i>	céphalosporines
Tous les Gram négatives	glycopeptides, lipopeptides
<i>Escherichia coli</i>	macrolides
<i>Klebsiella spp.</i>	ampicilline
<i>Serratia marcescens</i>	macrolides
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	sulfamides, ampicilline, céphalosporines de 1ère et 2ème génération, chloramphénicol, tétracycline.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	aminoglycosides, β -lactames, carbapénèmes, quinolones
<i>Acinetobacter spp.</i>	ampicilline, glycopeptides

I.2.2. Résistance acquise

Contrairement à la résistance naturelle, la résistance acquise est une propriété spécifique qui n'est présente que chez certaines souches de la même espèce ou du même genre, mais parfois elle concerne la plupart des souches (90 % des souches de *staphylocoque* sont résistants à la pénicilline). La résistance acquise peut être due à l'acquisition de gènes de résistance étrangers ou à la modification du génome bactérien par une mutation chromosomique (Courvalin, 2008, Carle, 2009, Muylaert et Mainil, 2013, Schwarz 2018).

I.3. Mécanisme de résistance aux ATB

Les bactéries ont développé différents mécanismes afin de neutraliser l'action des agents antibactériens, les plus répandus étant l'inactivation enzymatique de l'antibiotique, la modification ou le remplacement de la cible de l'antimicrobien, l'efflux actif ou encore la pénétration réduite de la molécule. D'autres mécanismes tels que la protection ou la surproduction de la cible de l'antibiotique sont également décrits (fig. 24). Ils sont, cependant, plus rares et surtout associés à certaines classes de composés (Guardabassi et Courvalin, 2006).

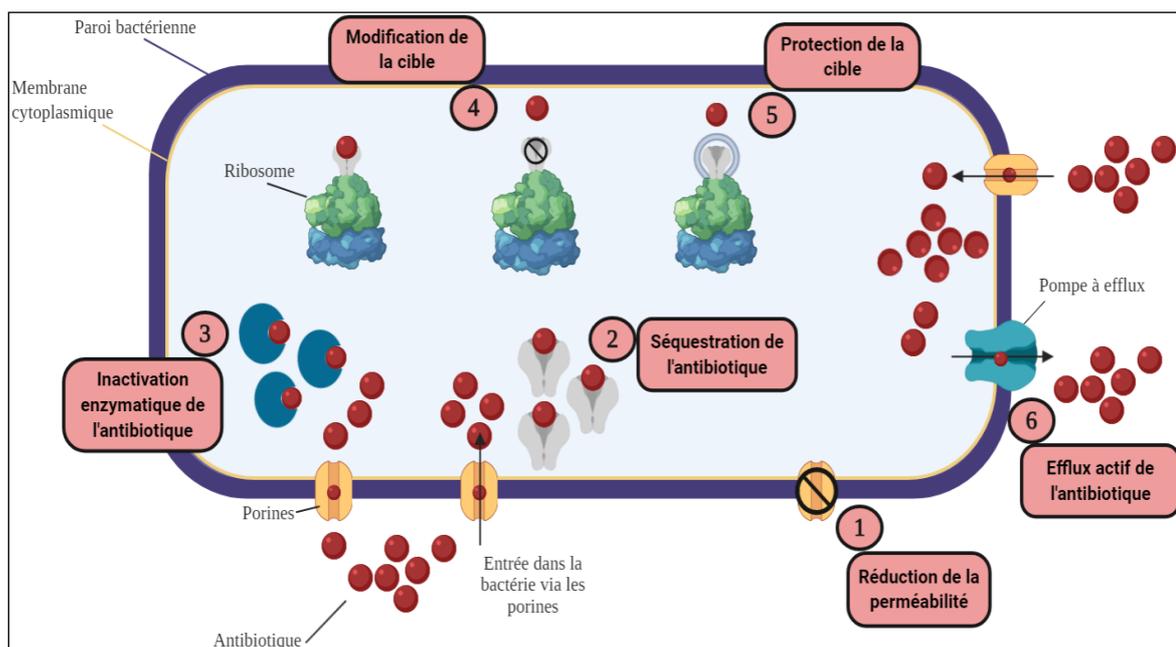


Figure 24 : Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques mis en place par les bactéries (adaptée de Muylaert A., *et al.*, 2012 et réalisée sur Biorender.com).

I.3.1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique

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

des nucléotidylations, des estérifications, des réductions et des réactions d'addition d'un glutathion. Ces enzymes sont généralement associées à des éléments génétiques mobiles (Guardabassi *et Courvalin*, 2006 ; Alekshun *et Levy*, 2007 ; Nikaido, 2009).

I.3.2. Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique

La cible de l'antibiotique peut être structurellement modifiée ou remplacée, de telle sorte que le composé antibactérien ne puisse plus se lier et exercer son activité au niveau de la bactérie. La modification de la cible, mécanisme de résistance décrit pour presque tous les antibiotiques, est particulièrement importante pour les résistances aux pénicillines, aux glycopeptides et aux molécules du groupe MLS chez les bactéries Gram positives, et pour les résistances aux quinolones chez les bactéries Gram positives et Gram négatives. Ce type de résistance peut être la conséquence de l'acquisition de matériel génétique mobile codant pour une enzyme modifiant la cible de l'antibiotique, ou peut résulter d'une mutation au niveau de la séquence nucléotidique de la cible. Le remplacement de la cible de l'antibiotique est, quant à lui, un mécanisme décrit pour les sulfamidés, les diaminopyrimidines (triméthoprime) et les β -lactames dont les *S.aureus* résistants à la méthicilline (SARM) ainsi qu'à toutes les β -lactames d'usage vétérinaire sont un exemple remarquable par la synthèse d'une nouvelle PBP (*Penicillin Binding Protein*) possédant une affinité moindre pour la méthicilline (Guardabassi *et Courvalin*, 2006 ; Alekshun *et Levy*, 2007 ; Nikaido, 2009). La modification de la cible peut se faire de deux manières :

- **Modifications quantitatives** : par exemple, l'absence de paroi chez les bactéries du genre *Mycoplasma* est responsable de leur résistance naturelle aux β -lactamines (Pascale, 2014).
- **Modifications qualitatives** : la modification de la structure de la cible peut diminuer son affinité pour l'antibiotique. C'est un mécanisme fréquent de résistance acquise (Pascale, 2014).

I.3.3. Pompes à efflux

L'efflux actif, médié par des protéines transmembranaires connues sous le terme de pompes à efflux ou transporteurs actifs, est un mécanisme nécessitant de l'énergie et utilisé par les bactéries, par les cellules eucaryotes dont notamment les protozoaires, pour expulser à l'extérieur des métabolites et des composés toxiques étrangers tels que des antibiotiques et d'autres médicaments. Ces pompes à efflux ont généralement une spécificité de substrats assez large, et seulement certaines d'entre elles confèrent une résistance aux antibiotiques. La résistance provient de la réduction de concentration en antimicrobien dans le cytoplasme de la bactérie, ce qui prévient et limite l'accès de l'antibiotique à sa cible.

On classe ces pompes à efflux sur la base notamment de leur spécificité de substrats et de la source d'énergie employée. Certains de ces transporteurs sont très spécifiques et on les appelle pompes SDR (pour *specific-drug-résistance*). Alors que d'autres agissent sur une multitude de molécules et on les nomme pompes MDR (pour *multiple-drug-résistance*).

Les pompes SDR, généralement responsables de hauts niveaux de résistance et dont les gènes sont portés par des éléments génétiques mobiles, représentent un important mécanisme de résistance aux tétracyclines essentiellement parmi les bactéries Gram négatives, aux composés du groupe MLS et aux phénicolés.

Les pompes MDR (dont notamment MexAB-OprM chez *P.aeruginosa*, AcrAB-TolC chez *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, MdrL chez *Listeriamonocytogenes* et MreA chez *Streptococcus agalactiae*) (Poole, 2001 ; Li et Nikaido, 2004 ; Kumaret Schweizer, 2005), sont généralement responsables de bas niveaux de résistance. Leur les gènes sont fréquemment chromosomiques et sont classée en deux groupes sur la base de la source d'énergie utilisée :

- les transporteurs ABC (pour *ATP-binding cassette*) utilisant l'hydrolyse de l'ATP et plutôt spécifiques de certains composés comme le groupe MLS.
- et les transporteurs secondaires exploitant le gradient électrochimique transmembranaire de protons et d'ions sodium pour expulser la molécule à l'extérieur de la cellule et responsables de résistances multiples aux antibiotiques (Guardabassiet Courvalin, 2006 ; Alekshun et Levy, 2007 ; Nikaido, 2009).

I.3.4. Perméabilité réduite

Contrairement aux bactéries Gram positives, dont la structure enveloppante est assez simple, composée d'une paroi externe épaisse de peptidoglycanes que les antibiotiques traversent par simple diffusion, les bactéries Gram négatives jouissent quant à elles d'une enveloppe plus complexe et plus difficilement franchissable. Les figs 25a et 25b présentent la structure des bactéries Gram négatives et Gram positives.

Ainsi, au sein des bactéries Gram négatives, les antibiotiques hydrophiles pénètrent dans la bactérie via des protéines transmembranaires nommé esporines, alors que les molécules hydrophobes diffusent simplement à travers la couche phospholipidique. La membrane externe de certaines bactéries telles que *P.aeruginosa* est moins perméable que celle d'autres espèces, ce qui lui confère un niveau moins élevé de sensibilité aux antimicrobiens. En outre, des mutations au niveau des gènes qui codent pour les porines et qui conduisent à leur perte, ou à la réduction de leur taille ou encore à une diminution de leur expression, se traduiront par l'acquisition de bas niveaux de résistance vis-à-vis de

nombreux antibiotiques. Citons comme exemple, la réduction de l'expression de la porine OmpF chez *E.coli* qui entraîne une réduction de sensibilité aux quinolones, aux β -lactames, aux tétracyclines et au chloramphénicol. La diminution de la perméabilité est donc un mécanisme de résistance cliniquement très important chez les bactéries Gram négatives et plus précisément chez *P.aeruginosa* et les *Enterobacteriaceae*, étant donné le large spectre d'antibiotiques qu'elle cible.

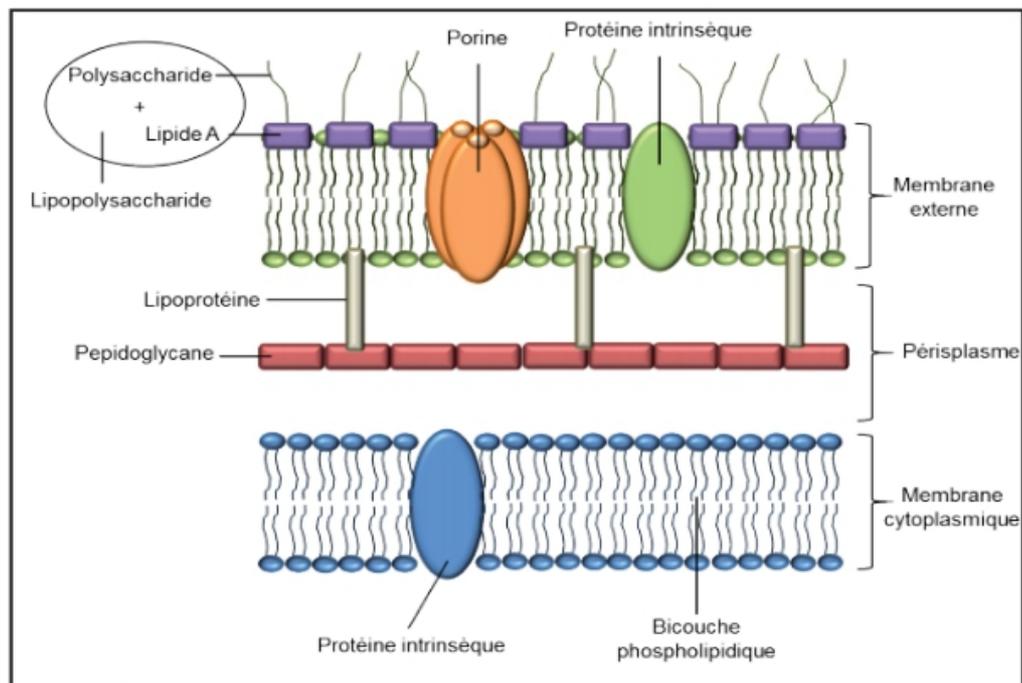


Figure 25a : Structure de la paroi des bactéries Gram négatives

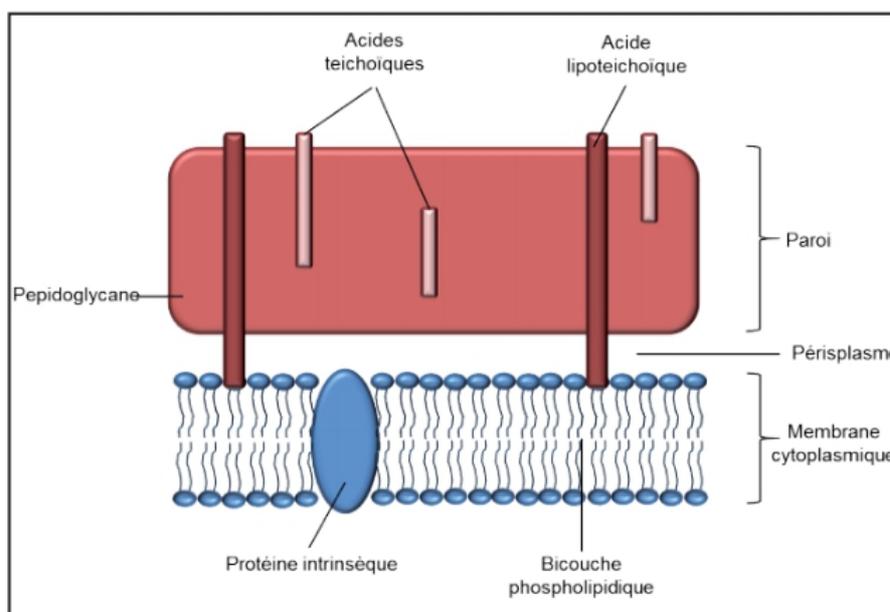


Figure 25b : Structure de la paroi des bactéries Gram positives.

En outre, on décrit également ce type de phénomène pour expliquer la résistance aux aminoglycosides parmi les germes anaérobies ainsi que le faible niveau de sensibilité clinique (résistance intrinsèque à bas niveau) observé vis-à-vis de cette famille de composés parmi les bactéries anaérobies facultatives telles que les entérocoques et les streptocoques. En effet, cette famille d'antibiotiques pénètre à l'intérieur des cellules bactériennes via un mécanisme de transport dépendant d'un métabolisme aérobie (**Guardabassi et Courvalin, 2006 ; Alekshun et Levy, 2007 ; Nikaido, 2009**).

I.3.5. Protection de la cible de l'antibiotique

La protection de la cible de l'antibiotique est un mode de résistance bien connu pour la famille des tétracyclines et plus récemment décrit pour les quinolones et les fluoroquinolones. Ainsi, on ne dénombre pas moins de huit protéines de protection ribosomiale qui confèrent une résistance aux tétracyclines en les déplaçant de leur site de fixation par la création d'un encombrement stérique au niveau du ribosome. Depuis quelques années, des souches présentant des résistances sub-cliniques dites à bas niveau aux fluoroquinolones ont été observées. Ces résistances sont notamment dues à la présence de gènes plasmidiques qnr (pour *quinolone résistance*) dont 5 groupes existent. Ce mécanisme a été rapporté parmi différentes bactéries Gram négatives à travers le monde, et des analogues de ces gènes ont également été décrits chez des bactéries Gram positives (**Rodriguez-Martinez et al., 2008**). Les protéines qnr en se fixant sur les topoisomérases, cibles des fluoroquinolones, réduisent l'affinité de la famille d'antibiotiques pour leurs cibles (**Robiczek et al., 2006a ; Cavaco et al., 2009 ; Wang et al., 2009**).

I.3.6. Piégeage de l'antibiotique

Les bactéries sont capables de piéger un antibiotique en augmentant la production de sa cible ou en produisant une autre molécule possédant une affinité pour ce dernier. Il en résulte une diminution de l'antibiotique à l'état libre au niveau de la cible. Ainsi des mutations chromosomiques responsables d'une surproduction des cibles des sulfamidés et dutriméthoprime ont été décrites chez de nombreuses espèces bactériennes. Ce mécanisme est également impliqué dans des bas niveaux de résistance aux glycopeptides chez certaines souches de *S.aureus*, et à la Tobramycine chez *E. coli* (**Guard et Courvalin, 2006**).

II. Résistance Chez Les *S.aureus*

Staphylococcus aureus (SA) et les *staphylocoques* à coagulase négative (SCN) occupent une place importante en pathologie nosocomiale (**Mainardi et al., 1996**). Ces micro-

organismes présentent très souvent une résistance multiple aux antibiotiques (**Quincampoix et Mainardi, 2001**).

II.1. Résistance aux β -lactamines

La résistance aux β -lactamines chez les *staphylocoques* repose sur deux grands types de mécanismes qui sont identiques pour les SA et pour les SCN : un mécanisme de résistance extrinsèque par production d'enzymes inactivant l'antibiotique et un mécanisme de résistance intrinsèque par modification des protéines de liaison à la pénicilline (PLP) ou par acquisition de nouvelles PLP (**Quincampoix, Mainardi, 2001**).

II.1.1. Résistance par production de β -lactamase

Une β -lactamase est une enzyme qui hydrolyse le cycle-lactame des pénicillines, les rendant inactives. L'existence d'une pénicillinase entraîne une résistance à la pénicilline G et aux pénicillines A (ampicilline, amoxicilline, etc.), aux carboxypénicillines (ticarcilline), et aux uréidopénicillines (pipéracilline). Ce mode de résistance est présent chez 90 % des isolats cliniques de SA (**Mainardi et al., 1996**).

Le gène *blaZ* codant pour les pénicillinases de *staphylocoque* peut être porté soit par un transposon soit être chromosomique. La production de β -lactamases peut être constitutive ou, le plus souvent, inductible. L'activité des β -lactamines est restaurée en présence d'un inhibiteur de β -lactamases de type acide clavulanique, tazobactam ou Sulbactam (**Mainardi et al., 1996**).

II.1.2. Résistance par une protéine de liaison à la pénicilline additionnelle : la PLP2a

Les PLP sont des protéines possédant une activité enzymatique (transpeptidases, carboxypeptidases ou glycosyltransférases) impliquée dans la synthèse de la paroi bactérienne et possédante une affinité pour les β -lactamines. La résistance à la méticilline, qui entraîne une résistance à toutes les β -lactamines, est déterminée par la présence d'un gène chromosomique (*mecA*) qui code pour la PLP2a.

Cette PLP additionnelle a moins d'affinité pour les β -lactamines et en particulier pour la méticilline (**De Jonge et Tomasz, 1993 ; Ryffel et al., 1992**). Ce mécanisme est présent chez les *S.aureus* résistant à la méticilline (SARM) et chez les SCN (**Quincampoix et Mainardi, 2001**).

La régulation du gène *mecA* est principalement sous la dépendance de deux gènes : les gènes *mecI* (répresseur du gène *mecA*) et *mecR* (anti répresseur). La résistance conférée par *mecA* peut être homogène (résistance exprimée par toutes les souches) ou hétérogène (résistance exprimée seulement par une proportion des colonies filles issues d'une colonie mère exprimant la résistance). Chez les souches présentant une résistance hétérogène à la

méticilline, le niveau de résistance n'est pas corrélé avec la quantité de PLP2a, mais semble être sous la dépendance de quatre gènes *fem A, B, C, D* (facteurs essentiels à la méticilline-résistance) chromosomiques impliqués dans la formation du pont inter peptidique penta glycine du peptidoglycane. À l'heure actuelle, aucun des gènes régulateurs impliqués dans la résistance aux β -lactamines ne permet d'expliquer le caractère hétérogène de cette résistance (De lancastrre *et al.*, 1993).

II.2.Résistance aux aminosides

La résistance peut être due à des mutations au niveau du ribosome entraînant une diminution de la fixation des aminosides (Tasse, 2017). Mais le principal mécanisme de résistance repose sur la production d'enzymes inactivant les aminosides. Les principales enzymes sont l'ANT(6)-I (aminosides nucléotidyl transférase), ANT(9)-I, l'APH (3')-III (aminosides phosphotransférase), l'ANT-(4')-(4') et l'AAC (6')-APH (2'') (aminosides acétyltransférase) et sont codés sur des gènes plasmidiques ou transposables. Certaines souches peuvent posséder plusieurs enzymes. En fonction des enzymes présentes, on distingue plusieurs phénotypes (tableau 5). La majorité des SARM sont résistants à la gentamicine (80%), alors que moins de 5% des SASM le sont. Si la souche est résistante à la gentamicine, elle est résistante à l'ensemble des aminosides (Tasse, 2017).

Tableau 5 : Phénotypes de résistance des *staphylocoques* aux aminosides (Tasse, 2017).

Phénotypes	Enzymes	Kanamycine	Tobramycine	Gentamicine
<i>Sauvage</i>	-	S	S	S
<i>K</i>	APH(3')-III	R	S	S
<i>KT</i>	ANT-(4')-(4')	R	R	S
<i>KTG</i>	AAC(6')-APH(2'')	R	R	R

II.3.Résistance aux macrolides

Les macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS), inhibent la synthèse protéique en stimulant la dissociation du ribosome et du complexe ARN de transfert peptide. Cela entraîne une terminaison réversible de l'élongation protéique (Roberts *et al.*,1999). Les macrolides et les lincosamides (lincomycine et clindamycine) n'ont qu'une activité bactériostatique sur les *staphylocoques* alors que les streptogramines (pristinamycine, quinupristine–dalfopristine), qui résultent de l'association de deux composés A et B agissant en synergie et possédant une activité bactéricide. Trois mécanismes sont impliqués : une

modification de la cible de l'antibiotique, un mécanisme d'efflux et une modification enzymatique de la drogue (Quincampoix *et Mainardi*, 2001).

Trois mécanismes sont impliqués : une modification de la cible de l'antibiotique, un mécanisme d'efflux et une modification enzymatique de la drogue.

II.3.1. Résistance par modification de la cible de l'antibiotique

Le mécanisme repose sur l'action d'une enzyme (méthylase) réalisant la méthylation d'une adénine de la sous unité 23s de l'ARN ribosomique. Ces méthylases sont codées par les gènes *erm* dont il existe au moins 20 variants (Roberts *et al.*, 1999). Le support des gènes *erm* peut être chromosomique ou plasmidique (Quincampoix *et Mainardi*, 2001).

II.3.2. Résistance par efflux

Trois gènes codant pour des systèmes d'efflux ont été décrits chez les Cocci à Gram positif. Leur produit forme un transporteur protéique qui diminue l'accumulation de l'antibiotique dans la cellule. Les gènes *msrA* et *msrB* sont responsables d'un phénotype de résistance de type MS, c'est-à-dire d'une résistance inductible vis-à-vis des macrolides dont le noyau comporte 14 et 15 carbones (C14 et C15) et au composé B des streptogramines, après induction par l'érythromycine (Lina *et al.*, 1999). Le gène *mef* entraîne un phénotype de résistance nommé M, caractérisé par une résistance limitée aux macrolides en C14 et en C15 (Lina *et al.*, 1999). Il est localisé sur des éléments chromosomiques transférables par conjugaison et n'a jamais été retrouvé sur un plasmide (Roberts *et al.*, 1999). Les gènes *vga*, *vgaB* codent pour des protéines d'efflux du seul composé A des synergistines (Roberts *et al.*, 1999, Lina *et al.*, 1999). Tous ces gènes sont retrouvés chez différentes espèces de SCN et chez *S.aureus*.

II.3.3. Résistance par enzymes inactivatrices

Ces enzymes, qui modifient l'antibiotique lui-même, peuvent appartenir à la classe des hydrolases (gènes *vgb* et *vgbB* pour virginiamycine facteur B hydrolase), des acétyltransférases (gènes *linA* et *vat*) ou des phosphotransférases (gène *mphC*).

Le support de ces gènes est souvent plasmidique (Roberts *et al.*, 1999). L'activité des macrolides du groupe MLS sur les *staphylocoques* est rapportée dans le tableau 6.

Tableau 6 : Principaux mécanismes, supports et phénotypes de résistance acquise aux macrolides et apparentés chez les Cocci à Gram positif (Quincampoix *et Mainardi*, 2001)

Mécanisme	Support de résistance	Rôle	Macr (C14)	Macr (C15)	Macr (C16)	Linco	Clinda	Strept .B (Sgb)	Strept .A (SgA)	SgA + SgB
Modification de cible	<i>erm</i> inductible	Méthylase	R	R	S	S	S	S	S	S*
	<i>erm</i> constitutif	Méthylase	R	R	R	R	R	R	S	S/I
Inactivation	<i>lin A</i>	Acétase	S	S	S	R	I/S	S	S	S
	<i>vat</i>	Acétase	S	S	S	S	S	S	R	I/R
	<i>vgb</i>	Hydrolase	S	S	S	S	S	R	S	R
Efflux	<i>Vga</i>	Pompe	S	S	S	S	S	S	R	S
	<i>Mef</i>	Pompe	R	R	S	S	S	S	S	S
	<i>msr</i>	Pompe	R	R	S	S	S	R	S	S/I

- Macr :macrolides ; C14 : cycle comportant 14 carbones ; C15 : cycle comportant 15 carbones ; C16 : cycle comportant 16 carbones ; Linco : lincomycine ; Clinda : clindamycine ; Strept B. : streptogramines B ; Strept A : streptogramines A ; SgA+ SgB : synergistines ; Acétase : acétylase ; S : sensible ; I : intermédiaire ; R : résistant.

II.4.Résistance aux fluoroquinolones

Les fluoroquinolones inhibent la croissance bactérienne par arrêt de la réplication de l'ADN. Ces molécules ont une action ciblée sur les topo-isomérases. Les topoisomérases regroupent les topo-isomérases de classe II, les gyrases, constituées de deux sous-unités GyrA et GyrB (codées par les gènes *gyrA* et *gyrB*) et impliquées dans le relâchement de l'ADN, et par les topoisomérases de classe IV (composées de deux sous-unités codées par les gènes *grlA* et *grlB*) qui entraînent un désenchevêtrement de l'ADN à la fin de la réplication (Mainardi *et al.*, 1996). Trois mécanismes sont impliqués essentiellement :

- la modification de la cible qui implique une mutation au niveau des gènes chromosomique *grlA* ou *grlB* de la topo-isomérase IV.
- l'altération des sous-unités A ou B de la gyrase par introduction d'une mutation au sein des gènes *gyrA* ou *gyrB*.
- l'efflux de la drogue grâce à une protéine transmembranaire codée par le gène *norA*, chromosomique. Chez les bactéries à Gram positif, la topo-isomérase de classe IV constitue la cible primaire, et une mutation de cette cible est nécessaire pour entraîner l'apparition d'un premier niveau de résistance aux fluoroquinolones (Mainardi *et al.*, 1996). La résistance aux fluoroquinolones est croisée entre les différentes molécules. Chez les SAMR, le taux de résistance est supérieur à 90 %.

Chapitre 4

Staphylococcus aureus Résistant à la Méricilline

1. Emergence du SARM

Le *S.aureus* résistant à la méricilline, plus communément appelé SARM, a été une préoccupation des professionnels de la santé depuis sa découverte initiale au début des années 1960 (**Jevons, 1961**). L'histoire de SARM a commencé avec le développement des antibiotiques, au début des années 1940, la pénicilline G était très active sur les *staphylocoques*. Cependant, dès les années 1950 des souches résistantes sont apparues : elles étaient en effet capables d'hydrolyser l'antibiotique en synthétisant une enzyme appelée pénicillinase capable de rompre le cycle β lactame. Aujourd'hui, la fréquence des souches productrices de pénicillinase atteint 90% au sein des *staphylocoques* (**Freney, 2007**).

Pour déjouer ce mécanisme de résistance, les laboratoires pharmaceutiques ont synthétisé dans les années 1960 de nouvelles pénicillines, capables de résister à l'action hydrolytique de la pénicillinase des *staphylocoques* par l'adjonction d'un radical volumineux sur le cycle β - lactame. Ce sont les pénicillines semi synthétiques du groupe M (méricilline, qui n'est plus commercialisable, oxacilline, cloxacilline et dicloxacilline) (**Michel-Briand, Chabert, 2009**).

En 1961, un hôpital en Angleterre a signalé la découverte d'une souche de *S.aureus* résistante à la méricilline. Depuis cette date, les SARM se sont diffusés de façon épidémique dans les hôpitaux, pour devenir vers 1980 multi-résistants aux antibiotiques et pandémiques (**Chang, 2006**). La prévalence du SARM a été déterminée dans huit pays africains entre 1996 et 1997, elle était en dessous de 10% en Algérie et en Tunisie (**Kesah et al., 2003**). En 1997, les SARM n'ont plus été limités au secteur hospitalier, mais de nouveaux clones ont été décrits comme responsables d'infections communautaires, les premières acquisitions de SARM communautaires ont été observées chez des enfants de zones rurales du Minnesota et du Nord Dakota aux États-Unis (**Jama, 1999**). Ces nouvelles souches sont hautement épidémiques et constituent un problème de santé public émergent au niveau mondial.

2. Caractéristiques moléculaires du SARM

2.1. Gène *mecA* et cassette chromosomique staphylococcique

2.1.1. Le gène *mecA*

Le temps zéro de l'évolution des SARM est l'acquisition du gène *mecA*, fragment d'ADN de 2,1 kb codant une protéine liant la pénicilline additionnelle (PLP2a) (**Ito et al., 2003**). Cette transpeptidase PLP2a a une affinité faible vis-à-vis des B-lactamines. Les souches de *S.aureus* possédant le gène *mecA* sont donc résistantes à toute la famille des B-lactamines, notamment à la méricilline ou à l'oxacilline. Le gène *mecA* est inclus dans un élément génétique mobile : la cassette staphylococcique (SCC*mec*, *staphylococcal cassette*

chromosome mec). Cette cassette ‘insère au niveau d’un site spécifique du chromosome : le site *attB_{sc}* situé à l’extrémité 3’ d’une séquence a cadre de lecture ouvert désignée sous le nom de *orfX* dont la fonction demeure inconnue (**Hiramatsu et al., 2001**).

2.1.2. Structure de la cassette SCC*mec*

La cassette SCC*mec* comporte deux éléments essentiels, le complexe du gène *mecA* et un complexe de gènes codant des recombinaisons *ccr* (*cassette chromosome recombinase*) qui assurent les phénomènes d’intégration et d’excision de la cassette. La cassette SCC*mec* comporte également des éléments dits accessoires comme des séquences d’insertion, des transposons ou des copies de plasmide portant des gènes de résistance a des métaux lourds ainsi qu’a des antibiotiques autres que les β -lactamines (**Ito et al., 2003 ; Katayama et al., 2000**).

3. Résistance aux antibiotiques et plasticité génétique de *S.aureus*

La résistance à la pénicilline, initialement restreinte au milieu hospitalier, a très vite diffuse en milieu communautaire et concerne actuellement plus de 90 % des souches de *S.aureus*. Pendant les années 1950 sont apparues les souches de *S.aureus* multi résistantes : à la résistance a la pénicilline était associée la résistance à la streptomycine, a l’erythromycine, a la tétracycline, au chloramphenicol ainsi qu’aux sulfamides. L’introduction en 1959 de la méricilline, dérive semi-synthétique de la pénicilline, pour le traitement des infections staphylococciques a soulevé un grand espoir. Mais à peine un an plus tard, les premières souches hospitalières de *S.aureus* résistantes à la méricilline (SARM) sont apparues dans un hôpital de Grande-Bretagne. Le secret de ce pouvoir d’adaptation a été partiellement perçé par le séquençage du génome de *S.aureus* effectué par les équipes de Baba et d’Hiramatsu. Le génome de *S.aureus* est formé de deux domaines fonctionnels distincts. La majeure partie du chromosome contient les gènes qui assurent la maintenance de la bactérie. La deuxième partie du génome est constituée d’éléments génétiques accessoires et mobiles comme des plasmides, transposons, prophages ou des ilots de pathogénie portant la plupart des gènes associés a des facteurs de virulence et à la résistance aux antibiotiques (**Fig. 26**). Ainsi, en dehors des mutations spontanées, *S.aureus* diversifie son génome grâce aux échanges de matériel génétique avec d’autres espèces bactériennes par des phénomènes de transfert horizontal de gènes. Le phénotype de résistance, comme le profil pathogénique, semble donc bien être déterminé par les combinaisons de ces éléments génétiques accessoires portés par le chromosome (**Oana et al., 2010**).

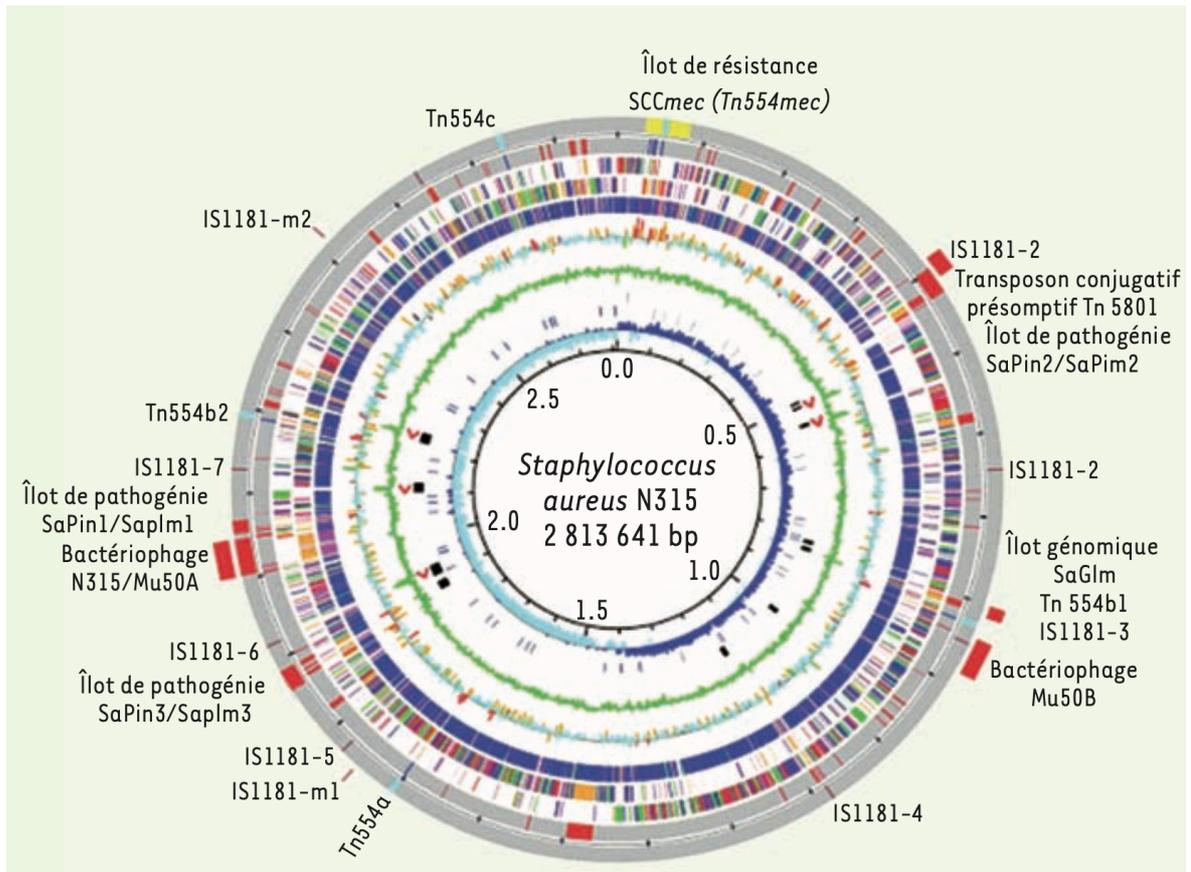


Figure 26 : Génome de *S.aureus*-souche N315 résistante à la méricilline et souche Mu50 de sensibilité diminuée à la vancomycine. Les éléments spécifiques ont Mu50 (96 % d'homologie avec la N315) sont représentés au-delà du cercle extérieur. Les éléments génétiques mobiles sont représentés au niveau du cercle extérieur : la cassette *SCCmec*, en jaune ; le transposon Tn554, en bleu clair ; les phages et îlots de pathogénie, en rouge ; les séquences d'insertion IS1181, en marron (adapte de (Oana *et al.*, 2010)).

Conclusion

S.aureus est un agent pathogène virulent qui est actuellement la cause la plus fréquente d'infections chez les patients hospitalisés. L'infection à *S.aureus* peut impliquer n'importe quel système organique. Le succès de *S.aureus* en tant qu'agent pathogène et sa capacité à provoquer un si large éventail d'infections qui sont le résultat de ses nombreux facteurs de virulence. L'augmentation de la résistance de ce pathogène virulent aux agents antibactériens, couplée à sa prévalence croissante en tant que pathogène nosocomial, est une préoccupation majeure. Le phénotype de résistance de base qui semble être le plus associé à la persistance de *S.aureus* à l'hôpital est la résistance à la méthicilline. Selon la définition microbiologique du terme, une souche est dite résistante lorsqu'elle se cultive en présence de concentration plus élevée en antibiotique comparativement à d'autres souches qui lui sont phylogénétiquement liées. Selon la définition clinique, une souche est qualifiée de résistante lorsqu'elle survit à la thérapie antibiotique mise en place.

La résistance aux antibiotiques peut être soit naturelle (intrinsèque) ou acquise. La résistance naturelle concerne toutes les souches appartenant à la même espèce ou au même genre bactérien. La résistance naturelle est une résistance stable, d'origine génétique à transmission verticale. Contrairement à la résistance naturelle, la résistance acquise est une propriété spécifique qui n'est présente que chez certaines souches de la même espèce ou du même genre, mais parfois elle concerne la plupart des souches (90 % des souches de staphylocoque sont résistants à la pénicilline). La résistance acquise peut être due à l'acquisition de gènes de résistance étrangers ou à la modification du génome bactérien par une mutation chromosomique.

Les bactéries ont développé différents mécanismes afin de neutraliser l'action des agents antibactériens, les plus répandus étant l'inactivation enzymatique de l'antibiotique, la modification ou le remplacement de la cible de l'antimicrobien, l'efflux actif ou encore la pénétration réduite de la molécule. D'autres mécanismes tels que la protection ou la surproduction de la cible de l'antibiotique sont également décrits. Ils sont surtout associés à certaines classes de composés.

Chez *S.aureus* la résistance aux β -lactamines repose sur deux grands types de mécanismes : un mécanisme de résistance extrinsèque par production d'enzymes inactivant l'antibiotique et un mécanisme de résistance intrinsèque par modification des protéines de liaison à la pénicilline (PLP) ou par acquisition de nouvelles PLP.

– Dans le 1^{er} mécanisme, l'existence d'une pénicillinase entraîne une résistance à la pénicilline G et aux pénicillines A (ampicilline, amoxicilline, etc.), aux carboxypénicillines (ticarcilline), et aux uréidopénicillines (pipéracilline). En effet, la production d'une β -lactamase hydrolyse le cycle-lactame des pénicillines, les rendant inactives. Le gène *blaZ* codant pour les pénicillinases peut être porté soit par un transposon soit être chromosomique. La production de β -lactamases peut être constitutive ou, le plus souvent, inductible.

– Dans le 2^{ème} mécanisme, la résistance à la méticilline, qui entraîne une résistance à toutes les β -lactamines, est déterminée par la présence d'un gène chromosomique (*mecA*) qui code pour la PLP2a. Cette PLP additionnelle a moins d'affinité pour les β -lactamines et en particulier pour la méticilline. En effet, Les PLP sont des protéines possédant une activité enzymatique (transpeptidases, carboxypeptidases ou glycosyltransférases) impliquée dans la synthèse de la paroi bactérienne et possédante une affinité pour les β -lactamines. La résistance conférée par *mecA* peut être homogène (résistance exprimée par toutes les souches) ou hétérogène (résistance exprimée seulement par une proportion des colonies filles issues d'une colonie mère exprimant la résistance).

L'ensemble des mécanismes de résistance aux antibiotiques mis en jeu par *S.aureus* a fait émerger l'espèce comme l'un des agents pathogènes humains les plus importants, et a été au cours des dernières décennies, une des principales causes des infections hospitalières et communautaires. Les moyens possibles de réduire l'incidence des infections nosocomiales à *S.aureus* comprennent l'instauration d'un contrôle plus efficace des infections, la diminution de la colonisation nasale, le développement de vaccins et le développement d'antimicrobiens nouveaux ou améliorés.

Les Références

A

- A K. Jean-Paul Vuillemin., 2011.** Inventeur nancéien de l'antibiotique. L'Est Républicain.
In **Lucie MANGIN. 2016.** Antibiotiques et résistances : enquête sur les connaissances et les comportements du grand public Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie .P :4.Université De Lorraine.
- Alekshun M.N et Levy S.B, 2007.** Molecular mechanisms of, antibacterial multidrug résistance.*Cell*, **128**, 1037-1050.In Muylaert A., Mainil J.G., 2012.Résistances bactériennes aux antibiotiques: Les mécanismes et leur « contagiosité ». Article. P : 113.114.
- Allain P., 2008.** Bêtalactamines, pénicillines et céphalosporines. Les médicaments. 3ème édition. In Melle *Liaqid Asma., 2012.* Etude de la résistance aux antibiotiques des bactéries à Gram négatif non fermentantes au niveau du C.H.U de Tlemcen. Thèse MAGISTER. P : 15-16-17-18.
- Andre M H., Lortholary O., Bryskier A., 1998.** Classification des antibiotiques : relation structure-activité. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine. 5-0015. P6. In *Melle Liaqid Asma., 2012.* Etude de la résistance aux antibiotiques des bactéries à Gram négatif non fermentantes au niveau du C.H.U de Tlemcen. Thèse MAGISTER. P : 15-16-17-18
- Andriole, V.T, 2005.** The quinolones: past, present, and future. *Clin Infect Dis* **41**: 113-9. In Amel AYAD, 2017. Etude des mécanismes de résistance aux antibiotiques chez *Escherichia coli* au niveau des hôpitaux de l'Ouest algérien. Thèse De Doctorat. P: 14. Université Abou Bekr Belkaid –Tlemcen.
- Archer, K., Mazaitis, J., Costerton, J., William Leid, G., Powers, M. Eet Shirtliff, M. E. (2011).** Staphylococcus aureus biofilms: properties, regulation, and roles in human disease. Virulence, 2(5), p. 445459. In **Belal I et Chregui Z ,2019.**Isolement, identification *Staphylococcus aureus* résistant méticilline et étude de leur profil de résistance aux antibiotiques. Thèse master .P :5-6-7-8. Université Blida 1.
- Arumugam, G. Hariharan,P. et Paul-Satyaseela, M. (2017).** Staphylococcus aureus: Overview of Bacteriology, Clinical Diseases, Epidemiology, Antibiotic Resistance and Therapeutic Approach. In *Frontiers in Staphylococcus Aureus.* IntechOpen, p. 428. In **Belal I et Chregui Z ,2019.**Isolement, identification *Staphylococcus aureus* résistant méticilline et

étude de leur profil de résistance aux antibiotiques. This master. P:5-6-7-8. Université Blida1.

ASM Press, Washington, DC, Doi: 10.1128/9781555817534.ch1, p1-18. In Khouider Djelloul Mouna et Noumeri Houda ,2020 . Propriétés antibactériennes du miel contre les staphylocoques . P: 11 . Université Djilali Bounaama Khemis Miliana. bacterial resistance, In Aarestrup F., Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin,

B

Baddour, LM. Tayidi, MM., Walker, E., et al., 1994. Virulence of coagulase-déficient mutants of *Staphylococcus aureus* in expérimental endocardites. *J Med Microbiol.* 41, p259-263. In **Robert David.,** 2013, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) : généralités, antibiotiques actifs, résistances acquises, et implication en pathologie communautaire illustrée par l'exemple des infections acquises au cours de la pratique sportive. Thèse Pour Le Diplôme D'état De Docteur En Pharmacie. P : 22 -24 -25 -26. Université Ongers .

Becker K, 2018.Pathogenesis of *Staphylococcus Aureus*. In *Staphylococcus Aureus*. 1ère édition. Academic Press, p. 13-38. In **BELAL, I ., CHREGUI, Z ,2019.**Isolement, identification *Staphylococcus aureus* résistant méticilline et étude de leur profil de résistance aux antibiotiques. Thèse master .P :5-6-7-8. Université Blida 1 .

Belal I et Chregui Z ,2019.Isolement, identification *Staphylococcus aureus* résistant méticilline et étude de leur profil de résistance aux antibiotiques. Thèse master .P :5-6-7-8. Université Blida 1

Berthet J., Duve C., Amar C. A., 2015. New antibiotic agents in the pipeline and how they

Boden, MK., Flock, JI., 1989. Fibrinogen-binding protein/*clumping factor* from *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun.*; 57 (8), p2358-2363. In Robert David., 2013, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) : généralités, antibiotiques actifs, résistances acquises, et implication en pathologie communautaire illustrée par l'exemple des infections acquises au cours de la pratique sportive. Thèse pour le Diplôme D'état De Docteur En Pharmacie. P : 22 -24 -25 -26. Université Ongers .

Boerlin P., White, D G., 2013. Antimicrobial resistance and its epidemiology. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*, 4, 27-43. In *Annales de Médecine vétérinaire*, 156, 109-123. In Toufik Amairi ,2021.

Résistance aux antibiotiques des *Escherichia coli* isolés des abattoirs et élevages de poulet de chair au Nord-Est d'Algérie . Thèse Doctorat .P : 29.30.31 . Université Mohamed Khider de Biskra

Buckingham SC, McDougall LK, Cathey LD, Comeaux K, Craig AS, Fridkin SK, et al., 2004. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a Memphis, Tennessee Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J*; 23:619–24. In Bensmara K , Chibani K. 2018. Etude de la résistance aux antibiotiques des Staphylocoques dorés et blancs isolées à partir le lait cru commercialisé de la région Ain M'lila, Ain Fakroun et Oum El Bouaghi . Thèse de Master . P :5-6-7. Université Larbi Ben M'hidi, Oum El Bouaghi

Bukowski., Michal., Wladyka., Benedykt., Dubin A., Dubin G., 2018. The Staphylococcal Exfoliative Toxins. In *Pet-to-Man Travelling Staphylococci: A World in Progress*. 1ère édition. Elsevier Inc., p. 127-133. In **Belal, I et Chregui, Z**, 2019. Isolement, identification *Staphylococcus aureus* résistant méticilline et étude de leur profil de résistance aux antibiotiques. Thèse master .P :5-6-7-8. Université Blida 1.

C

Caby F., Bismuth R., Bossi P, 2010. Infections à staphylocoques. EMC -Traité de médecine AKOS. Elsevier, 12(3), p. 1-7 .In **BELAL I et CHREGUI Z**, 2019. Isolement, identification *Staphylococcus aureus* résistant méticilline et étude de leur profil de résistance aux antibiotiques. Thèse master .P :5-6-7-8 .Université Blida 1

Caillon Jocelyne, 2007. Lecture et interprétation de l'antibiogramme. In *Melle Liazid Asma., 2012.* Etude de la résistance aux antibiotiques des bactéries à Gram négatif non fermentantes au niveau du C.H.U de Tlemcen. Thèse MAGISTER. P : 15-16-17-18.

can help overcome microbial resistance, *Landes Bioscience*, Vol. 4(2), p185-191. Djelloul Mouna et Noumeri Houda ,2020 . Propriétés antibactériennes du miel contre les staphylocoques . P : 11 . Université Djilali Bounaama Khemis Miliana

Carle, S., 2009. La résistance aux antibiotiques: un enjeu de santé publique important !. *pharmactuel*, 42. In *Annales de Médecine vétérinaire*, 156, 109-123. In Toufik Amairi ,2021. Résistance aux antibiotiques des *Escherichia coli* isolés des abattoirs et élevages de poulet de chair au Nord-Est d'Algérie . Thèse Doctorat .P : 29.30.31 . Université Mohamed Khider de Biskra

Cattoir V, 2012. Quinolones : de l'antibiogramme aux phénotypes de résistance. *Rev Franco pH Lab* **445**: 79-87. In Amel AYAD ,2017 . Etude des mécanismes de résistance

aux antibiotiques chez *Escherichia coli* au niveau des hôpitaux de l'Ouest algérien. Thèse De Doctorat. P : 14. Université Abou Bekr Belkaid –Tlemcen.

Cavaco L.M., Hasman H., Xia S., Aarestrup F.M., 2009. QnrD, a novel gene conferring transferable quinolone resistance in *Salmonella enterica* sérovar Kentucky and Bovismorbificans strains of human origin. *Antimicrob. Agents Chemother.* **53**, 603-608. In

Muyllaert A., Mainil J.G., **2012.** Résistances bactériennes aux antibiotiques: Les mécanismes et leur « contagiosité ». Article. P : 113.114.

Cavallo J.D., Fabre R., Jehl F., Rapp C., Garrabé E., 2004. Bêtalactamines. EMC- Maladies infectieuses. 1 : 129-202. In Melle Liazid Asma., 2012. Etude de la résistance aux antibiotiques des bactéries à Gram négatif non fermentantes au niveau du C.H.U de Tlemcen. Thèse MAGISTER. P : 15-16-17-18.

Chang HR, 2006. MRSA and staphylococcal infections. Lulu. En Mohamed Amine ALIOUA, 2015. Les Staphylocoques : sensibilité aux antibiotiques et profil moléculaire de *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline. These de Doctorat. P: 27 .28

Chopra I, 1998. Research and developpementof antibacterial agents. Current opinion in Microbiology, 1, 495-501. 41. . In Taha Ahmed BENABBOU., 2012. Antibiorésistance des bactéries lactiques isolées de produits artisanaux algériens. These MAGISTER. P: 6-7. Université d 'Oran.

Corne, P., 2004. *Staphylococcus aureus* dans un service de réanimation: étude génétique, phénotypique et épidémiologique. Thèse. Montpellier 1. In Jocelyn Bernier-Lachance., 2015. Prévalence Et caractérisation de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline d'origine aviaire au Québec .P :5 . Université de Montréal.

Courvalin P., 2008. La résistance des bactéries aux antibiotiques: Combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France.* In *Annales de Médecine vétérinaire*, 156, 109-123. In Toufik Amairi ,2021. Résistance aux antibiotiques des *Escherichia coli* isolés des abattoirs et élevages de poulet de chair au Nord-Est d'Algérie . Thèse Doctorat. P: 29.30.31. Université Mohamed Khider de Biskra

D

De Jonge BLM, Tomasz A., 1993 Abnormal peptidoglycan produced in amethicillin-resistant strain of *Staphylococcus aureus* grown in the presence of methicillin: functional role for penicillinbinding protein 2a in a cell wall synthesis. *Antimicrob Agents Chemother*; 37 : 342-6. In J.C. Quincampoix, J.L. Mainardi, Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif. 2001. ARTICLE. P: 268.269.270

De lancastre H., Figueiredo AMS., Tomasz A., 1993. Genetic control of population structure in heterogeneous strains of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Eur Journal Clin Microb Infect Dis ; 12 : 13-8. In J.C. Quincampoix, J.L. Mainardi, Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif. 2001. ARTICLE. . P : 268.269.270

Delarras, C., 2007. Microbiologie pour le laboratoire d'analyses ou de contrôle sanitaire. 1er éd., Éditions Tec & Doc - EM Inter – Lavoisier, Paris 476. In ROBERT David., 2013, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) : généralités, antibiotiques actifs, résistances acquises, et implication en pathologie communautaire illustrée par l'exemple des infections acquises au cours de la pratique sportive. Thèse Pour Le Diplôme D'état De Docteur En Pharmacie. P : 22 -24 -25 -26. Université Ongers .

Demoré B ,2018 .Pathologie infectieuse .P :762. Taha Ahmed BENABBOU., 2012. Antibiorésistance des bactéries lactiques isolées de produits artisanaux algériens. Thèse MAGISTER. P : 6-7.

Dr Oliver ROGEAUX, 2014. La résistance aux antibiotiques : un problème mondial majeur de santé publique. Infectiologue, Centre hospitalier de Chambéry, France 20 AVRIL.

Dr. Mouhammedi., 2013. Livre Antibiotiques, sous la coordination de Pr K.RAHAL. P: 15

E

Encyclopædia universalis. ,1968. Paris: Encyclopædia universalis France. P : 20. In Lucie MANGIN ., 2016. Antibiotiques et résistances : enquête sur les connaissances et les comportements du grand public Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie .P :4. Université De Lorraine.

Ezaitouni F., Rhou H., Benamar L., Ouzeddoun N., Bayahya R., Balafrej L., 1999. Rein et aminosides. Médecine du Maghreb.77 :1. In *Melle Liazid Asma., 2012.* Etude de la résistance aux antibiotiques des bactéries à Gram négatif non fermentantes au niveau du C.H.U de Tlemcen. Thèse MAGISTER. P: 15-16-17-18.

Faculté^s D'odontologie.

F

Feki A, Casamajor P, Descroix V, Mauprivez C, Samson J, Sixou M. Mieux prescrire en odontologie. Paris : ADF ; 2006. 94p. In Cynthia Pierre ,2018 . Les règles de prescription des antibiotiques en chirurgie orale. P : 19,20. Thèse Doctorat. Université^s De Lorraine

Flandrois, JC., Courco, L. Lemeland, JF., Ramuc, M., Sirot, J et Souny, C.J (1997). Bacteriologie médicale. Presses Universitaire de Lyon. ISBN 2 7297 0567 8. In Taha Ahmed

BENABBOU., 2012. Antibiorésistance des bactéries lactiques isolées de produits artisanaux algériens. These MAGISTER. P: 6-7. Université d'Oran.

Foster T J et Geoghegan J A , 2015. *Staphylococcus aureus*. In *Molecular Medical Microbiology*, 2ème édition. Elsevier Ltd, p. 655-674. In **BELAL, I ., CHREGUI, Z ,2019.** Isolement, identification *Staphylococcus aureus* résistant méticilline et étude de leur profil de résistance aux antibiotiques. Thèse master. P :5-6-7-8. Université Blida 1 .

Foster T, 1996. *Staphylococcus*. In *Medical Microbiology*, S. Baron, ed. (Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston), p 187-197. In Mohamed Fedy Morgene. , 2018. Modélisation in vitro de la colonisation nasale à *Staphylococcus aureus* ; interactions avec l'infection à rhinovirus. Thèse Doctorat. P: 24. Université Ongers .

Fraunholz M, Sinha B., 2012. Intracellular staphylococcus aureus: Live-in and let die. *Front Cell Infect Microbiol*; 2. doi:10.3389/fcimb.2012.00043. En In Bensmara K , Chibani K. 2018. Etude de la résistance aux antibiotiques des Staphylocoques dorés et blancs isolées à partir le lait cru commercialisé de la région Ain M'lila, Ain Fakroun et Oum El Bouaghi . thèse de Master . P :5-6-7. Universite Larbi Ben M'hidi, Oum El Bouaghi

Freney J, 2007. Précis de bactériologie clinique. Paris: Éd. Eska. En Mohamed Amine ALIOUA,2015. Les Staphylocoques : sensibilité aux antibiotiques et profil moléculaire de *Staphylococcus aureus* Résistant à la Métiline. These de Doctorat. P : 27 .28

Freney J, Renaud F, Leclercq R., 2007. Précis de bactériologie clinique. 2ème édition. Eska/Lacassagne. In Hodille Elisabeth, 2014. Identification Des Facteurs De Virulence De *Staphylococcus Aureus* Capables D'activer Les Mastocytes Humains Cutanes. T H E S E Pour Le Diplome D'etat De Docteur En Pharmacie. P: 21. Universite Claude Bernard-Lyon 1.

Freney, 2007. Précis de bactériologie clinique. Paris: Éd. Eska. In Bensmara K , Chibani K. 2018. Etude de la résistance aux antibiotiques des Staphylocoques dorés et blancs isolées à partir le lait cru commercialisé de la région Ain M'lila, Ain Fakroun et Oum El Bouaghi . Thèse de Master . P: 5-6-7. Universite Larbi Ben M'hidi, Oum El Bouaghi

G

Gordon L. Archer., 1998. *Staphylococcus aureus: A Well-Armed Pathogen. From the Division of Infectious Diseases, Department of Medicine Medical College of Virginia, Campus of Virginia Commonwealth. University, Richmond, Virginia. .26mai 1998.*

Gordon, R.J. and F.D. Lowy., 2008. Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clinical Infectious Diseases*, 46(Supplement 5): p. S350-S359. In Jocelyn

Bernier-Lachance., 2015. Prévalence et caractérisation de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline d'origine aviaire au Québec .P :5. Université de Montréal.

Guardabassi L et Courvalin P, 2006. Modes of antimicrobial action and mechanisms of **Guardabassi L., Courvalin P., 2006** Modes of antimicrobial action and mechanisms of bacterial resistance. In: Aarestrup F.M. (Ed.), Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. ASM Press: Washington, 1-18. In Muylaert A., Mainil J.G., 2012. Résistances bactériennes aux antibiotiques: Les mécanismes et leur « contagiosité ». Article. P : 113.114.

H

Hagop Demirdjian ,2006.La pénicilline I –Découverte d'un antibiotique.

Hermann T, 2005. Drugs targeting the ribosome. Corrent opinion in Microbiology. 15,355-366 . . In Taha Ahmed BENABBOU., 2012. Antibiorésistance des bactéries lactiques isolées de produits artisanaux algériens. Thèse MAGISTER. P : 6-7. Université d 'Oran.

Hincky-Vitrat Virginie., 2008. Les céphalosporines de 3ième et 4ième générations. Service de Maladies infectieuses et Tropicales., CHU Grenoble. P. 14. In *Melle Liazid Asma., 2012.* Etude de la résistance aux antibiotiques des bactéries à Gram négatif non fermentantes au niveau du C.H.U de Tlemcen. Thèse MAGISTER. P: 15-16-17-18.

Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, et al ., 2001. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol*;9: 486-93. In Oana Dumitrescu, Olivier Dauwalder, Sandrine Boisset, Marie-Élisabeth Reverdy, Anne Tristan, François Vandenesch ., 2010. Résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus*. Article. P : 944

Hu D-L., Wang L., Fang R., OK amura M. ., Ono H K., 2018. *Staphylococcus aureus* Enterotoxins. In *Staphylococcus aureus*. 1ère édition. Elsevier Inc., p. 39-55. In **BELAL I et CHREGUI Z ,2019.** Isolement, identification *Staphylococcus aureus* résistant méticilline et étude de leur profil de résistance aux antibiotiques. These master .P :5-6-7-8. Université Blida 1.

I

Ito T, Okuma K, Ma XX, et al., 2003. Insights on antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* from its whole genome: genomic island SCC. *Drug Resist Updat* 2003;6: 41-52. In Oana Dumitrescu, Olivier Dauwalder, Sandrine Boisset, Marie-Élisabeth Reverdy, Anne Tristan, François Vandenesch., 2010. Résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus*. Article. P : 94

J

J.C. Quincampoix et J.L. Mainardi, 2001 . Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif. ARTICLE. P: 268.269.270.

JAMA J, 1999. Centers for Disease Control and Prevention. From the Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*--Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *Am Med Assoc*; 282:1123–5. In Mohamed Amine ALIOUA, 2015. Les Staphylocoques : sensibilité aux antibiotiques et profil moléculaire de *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline. These De Doctorat. P : 27 .28

Jason Tasse, 2017. Apport De L'antibiofilmogramme Et De La Mesure De La Capacité De Formation Du Biofilm Dans La Prise En Charge Des Infections Osteo-Articulaires A *Staphylocoques*. Thèse De Doctorat .P :203.204.

Jevons MP, 1961. "Celbenin" - resistant *Staphylococci*. *Br Med J*;1:124. En Mohamed Amine ALIOUA, 2015. Les Staphylocoques : sensibilité aux antibiotiques et profil moléculaire de *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline. These de Doctorat. P: 27 .28

K

Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K., 2000. A new class of genetic element, *staphylococcus* cassette chromosome *mec*, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*; 44: 1549-55. In Oana Dumitrescu, Olivier Dauwalder, Sandrine Boisset, Marie-Élisabeth Reverdy, Anne Tristan, François Vandenesch ., 2010. Résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus*. Article. P : 944

Kawabata, S., Morita, T., Iwanaga, S., Igarashi, H., 1985. Staphylocoagulation-binding region in human prothrombin. *J Biochem.*; 97(1), p325-331. En **Robert David., 2013**, *Staphylococcus aureus* résistant à la méricilline (SARM) : généralités, antibiotiques actifs, résistances acquises, et implication en pathologie communautaire illustrée par l'exemple des infections acquises au cours de la pratique sportive. Thèse Pour Le Diplôme D'état De Docteur En Pharmacie. P : 22 -24 -25 -26. Université Ongers .

Kesah C, Ben Redjeb S, Odugbemi TO, Boye CS-B, Dosso M, Ndinya Achola JO, et al., 2003. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in eight African hospitals and Malta. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*; 9:153–6. In Mohamed Amine ALIOUA, 2015. Les Staphylocoques : sensibilité aux

antibiotiques et profil moléculaire de *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline. These de Doctorat. P : 27 .28

Khouider D, Noumeri H, 2020. Propriétés antibactériennes du miel contre les Staphylocoques .Thèse master. P : 1. Université Djilali Bounaama Khemis Miliana.

Khouider Djelloul Mouna et Noumeri Houda ,2020 . Propriétés antibactériennes du miel contre les staphylocoques . P: 11 . Université Djilali Bounaama Khemis Miliana .

Kumar A. Et Schweizer H.P, 2005. Bacterial resistance to antibiotics: active efflux and reduced uptake. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, , **57**,1486-1513. In Muylaert A., Mainil J.G., 2012.Résistances bactériennes aux antibiotiques: Les mécanismes et leur « contagiosité ». Article. P : 113.114.

L

Laurent Frédéric., 2009. Principales β -lactamine : Pénicillines G, A, M, inhibiteurs de β lactamases, Uréidopénicillines , Carboxypénicillines C1G, C2G, C3G. Laboratoire de Microbiologie Groupement Hospitalier Nord Lyon. Monobactames Carbapénèmes. In *Melle Liazid Asma., 2012.* Etude de la résistance aux antibiotiques des bactéries à Gram négatif non fermentantes au niveau du C.H.U de Tlemcen. Thèse MAGISTER. P : 15-16-17-18.

Le Loir Y and Gautier M, 2010. *Staphylococcus aureus.* Monographie de Microbiologie, Edition Tec&Doc. In **Simon RAYNAUD., 2020.** Étude fonctionnelle et cibles d'un ARN régulateur exprimé par le pathogène humain *Staphylococcus aureus* et impliqué dans l'internalisation des bactéries par les cellules humaines. These Doctorat. P: 27.

LI X.Z., NIKAIDO H, 2004. Efflux-mediated drug resistance in bacteria. *Drugs*, , **64**, 159-204. In Muylaert A., Mainil J.G., 2012.Résistances bactériennes aux antibiotiques: Les mécanismes et leur « contagiosité ». Article. P : 113.114.

Liuzid Asma, 2012. Etude de la résistance aux antibiotiques des bactéries à Gram négatif non fermentantes au niveau du C.H.U de Tlemcen. Thèse MAGISTER. P: 16.

Ligon, B.L., 2004. *Penicillin: its discovery and early development.* Seminars of Pediatric Infectious Diseases. **15**(1): p. 52-7. In Jocelyn Bernier-Lachance., 2015. Prévalence et caractérisation de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline d'origine aviaire au Québec .P :5. Université de Montréal.

Lina G., Quaglia A., Reverdy ME., Leclercq R., Vandenesch F., Etienne J., 1999. Distribution of genes encoding resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramins among staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* ; **43** : 1062-6. In J.C. Quincampoix,

J.L. Mainardi, Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif. 2001. ARTICLE. P: 268.269.270

Lister, J.L. and A.R. Horswill., 2014. *Staphylococcus aureus* biofilms: recent developments in biofilm dispersal. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 4. In Jocelyn Bernier-Lachance., 2015. Prévalence et caractérisation de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline d'origine aviaire au Québec .P :5. Université de Montréal.

Lucie Mangin ., 2016. Antibiotiques et résistances : enquête sur les connaissances et les comportements du grand public Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie .P :4.Université De Lorraine.

Lyon BR et Skurray R, 1987. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus*: genetic basis. *Microbiol Rev* 1987;51:88–134.In Mohamed Amine ALIOUA, 2015. Les Staphylocoques : sensibilité aux antibiotiques et profil moléculaire de *Staphylococcus aureus* Résistant à Métilcilline.These de DOCTORAT. P : 27 .28 . Université Badji Mokhtar – Annaba.

M

Madgan, MT, Martnko, J.M and Parker, J., 2000. In: Brockbiology of mroorganisms, Prentice Hal Upper Saddle River, NJ USA.Ninth Editon, pp. 749-771. In Taha Ahmed BENABBOU., 2012.Antibiorésistance des bactéries lactiques isolées de produits artisanaux algériens. These MAGISTER. P: 6-7. Université d 'Oran.

MAGISTER. P : 15-16-17-18.

Mainardi JL., Goldstein FW., Gutmann L., 1996 . Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques. *EncyclMéd Chir* (Elsevier, Paris). Maladies infectieuses, 8-006-N-10. : 8 p. In J.C. Quincampoix, J.L. Mainardi, Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif. 2001. ARTICLE. . P : 268.269.270

Malachowa N et Deleo F R ,2010. Mobile genetic elements of *Staphylococcus aureus*. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 67(18), p. 3057-3071. In **Belal I** et Chregui Z ,2019.Isolement, identification *Staphylococcus aureus* résistant métilcilline et étude de leur profil de résistance aux antibiotiques. Thèse master .P :5-6-7-8. Université Blida 1.

Michel-Briand Y, Chabert Y., 2009. Une histoire de la résistance aux antibiotiques à propos de six bactéries. Paris: L'Harmattan.P : 27-31. In **Lucie MANGIN ., 2016.** Antibiotiques et résistances : enquête sur les connaissances et les comportements du grand public Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie .P :4.Université De Lorraine.

Michel-Briand Y, Chabert Y, 2009. Une histoire de la résistance aux antibiotiques à propos de six bactéries. Paris: Le Harmattan. En Mohamed Amine ALIOUA, 2015. Les Staphylocoques : sensibilité aux antibiotiques et profil moléculaire de *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline. These de DOCTORAT. P : 27 .28

Mistretta N., Brossaud M., Telles F., Sanchez V., Talaga P., Rokbi B.,2019.Glycosylation of *Staphylococcus aureus* cell wall teichoic acid is influenced by environmental conditions. Scientific Reports, 9(1), p. 1-11. In BELAL, I ., CHREGUI, Z ,2019. Isolement, identification *Staphylococcus aureus* résistant méricilline et étude de leur profil de résistance aux antibiotiques. Thèse master .P :5-6-7-8. Université Blida 1.

Muylaert A., Mainil J., 2013. Résistance bactériennes aux antibiotiques, les mécanismes et leur " contagiosité". In *Annales de Médecine vétérinaire*, 156, 109-123. In *Annales de Médecine vétérinaire*, 156, 109-123. In Toufik Amairi ,2021. Résistance aux antibiotiques des *Escherichia coli* isolés des abattoirs et élevages de poulet de chair au Nord-Est d'Algérie . Thèse Doctorat .P : 29.30.31 . Université Mohamed Khider de Biskra

Muylaert A., Mainil J., 2013. Résistance bactériennes aux antibiotiques, les mécanismes et leur " contagiosité". In *Annales de Médecine vétérinaire*, 156, 109-123. In Toufik Amairi ,2021. Résistance aux antibiotiques des *Escherichia coli* isolés des abattoirs et élevages de poulet de chair au Nord-Est d'Algérie . Thèse Doctorat .P : 29.30.31 . Université Mohamed Khider de Biskra

N

Nawrotek P., Karakulska J., Fijalkowski K., 2018. The Staphylococcal PantoneValentine Leukocidin (PVL). In *Pet-to-Man Travelling Staphylococci: A World in Progress*. 1^{er} édition. Elsevier Inc., p. 117-125.. In BELAL I et CHREGUI Z ,2019. Isolement, identification *Staphylococcus aureus* résistant méricilline et étude de leur profil de résistance aux antibiotiques. Thèse master. P :5-6-7-8. Université Blida 1.

Nikaido H, 2009. Multidrug resistance in bacteria. *Annu. Rev. Biochem*, **78**, 119-146.

Nilius, A.M., Et Ma, Z., (2002). Ketolides the future of microlides? *Current Opinion in pharmacology*. 2, 1-8. In Taha Ahmed BENABBOU., 2012. Antibiorésistance des bactéries lactiques isolées de produits artisanaux algériens. Thèse MAGISTER. P : 6-7. Université d'Oran.

O

Oana Dumitrescu, Olivier Dauwalder, Sandrine Boisset, Marie-Élisabeth Reverdy, Anne Tristan, François Vandenesch ., 2010.Résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus*. Article. P : 944

P

Pascale Lesseur, 2014 .pharmacien, Paris., Antibiotiques : modes d'action, mécanismes de la résistance.

Pascale Lesseur, 2014.Antibiotiques : modes d'action, mécanismes de la résistance. Pharmacien, Paris.07 AVRIL .

Pechère JC et Frottier J, 1995 .Une menace croissante: la résistance aux antibiotiques. Médecine Hygiène 2090: 107. In Soussy CJ, 2007. Résistance bactérienne aux antibiotiques. In: Les infections urinaires. Monographies en urologie. Springer, Paris.

Pontieri, E. (2018). The Staphylococcal Hemolysins. In PettoMan Travelling Staphylococci: A World in Progress. 1ère édition. Elsevier Inc. In **Belal, I ., Chregui, Z ,2019.** Isolement, identification *Staphylococcus aureus* résistant méticilline et étude de leur profil de résistance aux antibiotiques. Thèse master. P :5-6-7-8. Université Blida 1.

Poole K , 2001. Multidrug resistance in Gram-negative bacteria. *Curr. Opin Microbiol.*, , **4**, 500-508. In Muylaert A., Mainil J.G., 2012. Résistances bactériennes aux antibiotiques: Les mécanismes et leur « contagiosité ». Article. P: 113.114.

R

Reygaert, W C., 2018. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS microbiology*, *4*(3), 482. In *Annales de Médecine vétérinaire*, *156*, 109-123. In Toufik Amairi ,2021. Résistance aux antibiotiques des *Escherichia coli* isolés des abattoirs et élevages de poulet de chair au Nord-Est d'Algérie . Thèse Doctorat .P : 29.30.31 . Université Mohamed Khider de Biskra.

Robert David., 2013, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) : généralités, antibiotiques actifs, résistances acquises, et implication en pathologie communautaire illustrée par l'exemple des infections acquises au cours de la pratique sportive. THÈSE pour le Diplôme D'état De Docteur En Pharmacie. P : 22 -24 -25 -26. Université Ongers .

Roberts M., Sutcliffe J., Courvalin P., Jensen LB., Rood J., Seppala H., 1999. Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide- streptogramin B resistance

determinants. *Antimicrob Agents Chemother* ; 43 : 2823-30. En J.C. Quincampoix, J.L. Mainardi, Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif. 2001. ARTICLE. . P : 268.269.270

Robicsek A., Strahilevitz J., Jacoby G.A., Macielag M., Abbanat D., Park C.H., Bush K., Hooper D.C., 2006. Fluoroquinolones-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycosides acetyltransferase. *Nat. Med*, **12**, 83-88. In Muylaert A et Mainil J.G., 2012. Résistances bactériennes aux antibiotiques: Les mécanismes et leur « contagiosité ». Article. P : 113.114.

Rodriguez-Martinez J.M., Velasco C., Briales A., Garcia I., Conejo M.C., Pascual A. ., 2008. Qnr-like pentapeptide repeat proteins in gram-positive bacteria. *J. Antimicrob. Chemother*, **61**, 1240-1243. In Muylaert A., Mainil J.G., 2012. Résistances bactériennes aux antibiotiques: Les mécanismes et leur « contagiosité ». Article. P : 113.114.

Rózalska B et Sadowska B, 2018. In Vivo Resistance Mechanisms: Staphylococcal Biofilms. In Pet-to-Man Travelling Staphylococci: A World in Progress. 1^{er} édition. Elsevier Inc, p. 237-251. In **Belal I et Chregui Z, 2019.** Isolement, identification *Staphylococcus aureus* résistant méticilline et étude de leur profil de résistance aux antibiotiques. These master. P :5-6-7-8. Université Blida 1.

Ryffel C, Kayser FH, Berger-Bächli B., 1992. Correlation between regulation of mecA transcription and expression of methicillin resistance in staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* ; 36 : 25-31. In J.C. Quincampoix, J.L. Mainardi, Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif. 2001. ARTICLE. P: 268.269.270

S

Sevin, E., O. Larmaraud-Sevin, and P., 1999. Legrand, *Approche moléculaire de la résistance à la méticilline de Staphylococcus aureus*. *Revue Française des Laboratoires*. (315): p. 25-31. In Jocelyn Bernier-Lachance., 2015. Prévalence et caractérisation de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline d'origine aviaire au Québec .P :5. Université de Montréal.

Sollid J.U.E., Furberg A.S., Hanssen A.M. And Johannessen M. (2014) *Staphylococcus Aureus*: Determinants Of Human Carriage. *Infect. Genet. Evol.* **21**: 531-541. In Simon Raynaud., 2020. Étude Fonctionnelle Et Cibles D'un ARN Régulateur Exprimé Par Le Pathogène Humain *Staphylococcus Aureus* Et Impliqué Dans L'internalisation Des Bactéries Par Les Cellules Humaines. Thèse Doctorat. P : 27. L'université De Rennes 1 .

Soussy CJ ,1997. État actuel de la résistance aux antibiotiques. Médecine Thérapeutique 3:hors-série janvier:24–36. In Soussy CJ, 2007. Résistance bactérienne aux antibiotiques. In: Les infections urinaires. Monographies en urologie. Springer, Paris.

Soussy, J. Sirot, M. Chanal, J. Le Van Thoi, D. Sirot, J. Duval, R. Cluzel ., 1986. Activité antibactérienne in vitro des nouvelles bêta-lactamines : uréidopénicillines, céphalosporines de 3ème génération, monobactames, imipenem .

T

Taha Ahmed Benabbou., 2012. Antibiorésistance des bactéries lactiques isolées de produits artisanaux algériens. These MAGISTER. P: 6-7. Université d 'Oran.

The Microbiol Threat ,1998. Invitation al EU Conférence. Workshops, Copenhague, Denmark, 7–8 Septembre. In Soussy CJ, 2007. Résistance bactérienne aux antibiotiques. In: Les infections urinaires. Monographies en urologie. Springer, Paris.

Thomas J., 2001. New quinolones and the impact on resistance. Drug Discovery Today. 6(10): 529-536. In Melle *Liazid Asma., 2012.* Etude de la résistance aux antibiotiques des bactéries à Gram négatif non fermentantes au niveau du C.H.U de Tlemcen. Thèse

Toure Fatoumata., 2004. Résistance aux bêta-lactamine de souches bactérienne isolées d'hémoculture au CHU A.LE DANTEC. Thèse pour obtenir le grade de docteur en pharmacie. P: 29-40. In *Melle Liazid Asma., 2012.* Etude de la résistance aux antibiotiques des bactéries à Gram négatif non fermentantes au niveau du C.H.U de Tlemcen. Thèse MAGISTER. P : 15-16-17-18.

Tulkens P, Spinewine A, 2002. Pharmacologie spéciale-Les aminoglycosides. Pharmacologie et pharmacothérapie des anti-infectieux. Université catholique de Louvain. In *Melle Liazid Asma., 2012.* Etude de la résistance aux antibiotiques des bactéries à Gram négatif non fermentantes au niveau du C.H.U de Tlemcen. Thèse MAGISTER. P : 15-16-17-18.

V

Van Bambeke F, Tulkens P, 2008. Syllabus national belge de pharmacologie. 1, Bruxelles : UCL ; 2007-2008. p. 1-18. In Adebo Naïlath Akankè Imelda, 2020. Analyse de la prescription des antibiotiques dans le service de Médecine Interne du Centre Hospitalier et Universitaire du Point G. Thèse Doctorat. P : 14, 18,28. Université Des Sciences, Des Techniques Et Des Technologies De Bamako.

Verdier, I., Lina, G., Gillet, Y., Vandenesch, F., 2012. Staphylococcus [en ligne], <http://www.microbe-edu.org/etudiant/staph.html> consulté en novembre. En **Robert David., 2013, Staphylococcus aureus** résistant à la méticilline (SARM) : généralités, antibiotiques actifs, résistances acquises, et implication en pathologie communautaire illustrée par l'exemple des infections acquises au cours de la pratique sportive. Thèse Pour Le Diplôme D'état De Docteur En Pharmacie. P : 22 -24 -25 -26. Université Ongers .

Veyssiere., Anaïs., Jennifer., 2019. La Resistance Aux Antibiotiques Des Bacteries Les Plus Communément Rencontrees Dans Les Infections Communautaires . Thèse Doctorat.P :20 . Université de Bordeaux.

W

Wang M ;Guo Q; Xu X; Wang X; Ye X; Wu S; Hooper D.C., 2009. New plasmid-mediated quinolone resistance gene, qnrC, found in a clinical isolate of *Proteus mirabilis*. *Antimicrob. Agents Chemother.***53**, 1892-1897. In Muylaert A., Mainil J.G., 2012.Résistances bactériennes aux antibiotiques: Les mécanismes et leur « contagiosité ». Article. P: 113.114.

Wertheim, H.F., et al., 2005. *The role of nasal carriage in Staphylococcus aureus infections.* Lancet Infectious Diseases. **5**(12): p. 751-762.In Jocelyn Bernier-Lachance., 2015. Prévalence et caractérisation de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline d'origine aviaire au Québec .P :5. Université de Montréal

Wise R, Hart T, Cars O et al., 1998. Antimicrobial resistance is a major threat to public health. British Med J 317: 609–610. In Soussy CJ, 2007. Résistance bactérienne aux antibiotiques. In: Les infections urinaires. Monographies en urologie. Springer, Paris.

X

Xia, J., et al., 2013. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus antibiotic resistance and virulence.* Biosciences Trends. **7**(3). In Jocelyn Bernier-Lachance, 2015. Prévalence et caractérisation de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline d'origine aviaire au Québec. Thèse Doctorat. P : 2. Université de Montréal.

Z

Zahar J.R., Grall I., Kouatchet A.T., 2010. Carbapénèmes: nouvelles molécules, différentes indications ? La lettre de l'infectiologie. **25** (4) : 142-146.In Melle *Liaqid Asma.,*

2012. Etude de la résistance aux antibiotiques des bactéries à Gram négatif non fermentantes au niveau du C.H.U de Tlemcen. Thèse MAGISTER. P: 15-16-17-18.

Zeba B, 2005. Overview of B-lactamase incidence on bacterial drug resistance. African journal of biotechnology, 4 (13), 1559-1562. In Taha Ahmed BENABBOU., 2012. Antibiorésistance des bactéries lactiques isolées de produits artisanaux algériens. Thèse MAGISTER. P: 6-7. Université d'Oran.

Zhanel George G., Johanson Christel., Embil John M., Noreddin Ayman., Daryl J., 2005. Ertapenem: review of a new Carbapénèmes. Expert Review of Anti-Infective Therapy. 3(1): 23-39. In *Melle Liazid Asma., 2012.* Etude de la résistance aux antibiotiques des bactéries à Gram négatif non fermentantes au niveau du C.H.U de Tlemcen. Thèse MAGISTER. P : 15-16-17-18.

Site Web

- (1) <https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille6/ANTIBIOTIQUES.htm>
- (2) <https://microbiologie-clinique.com/beta-lactamine.html>
- (3) <https://sante.lefigaro.fr/sante/traitement/penicillines-groupe-m/definition>
- (4) <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://sante.lefigaro.fr/sante/traitement/penicillines-groupe/definition>
- (5) <https://sante.lefigaro.fr/sante/traitement/carboxypenicillines/definition>
- (6) <https://stringfixer.com/fr/File:Carbenicillin.svg>
- (7) http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Besancon_Girard-Thernier_Beta-lactame/co/lactame__6.html
- (8) <https://www.em-consulte.com/article/26380/betalactamines>
- (9) https://www.researchgate.net/figure/Structure-of-macrolide-antibiotics-The-blue-arrow-indicates-the-site-of-phosphorylation_fig4_322341099
- (10) Université de Paris V. OBSERVATION CLINIQUE B15-OBS 07 [en ligne], <http://desbiol.univ-paris5.fr/B15-obs07/index.html>, consulté en novembre 2012

Résumé

L'ensemble des mécanismes de résistance aux antibiotiques mis en jeu par *S. aureus* a fait émerger l'espèce comme l'un des agents pathogènes humains les plus importants, et a été au cours des dernières décennies, une des principales causes des infections hospitalières et communautaires. Chez *S. aureus* cette résistance aux antibiotiques, qui se caractérise par une résistance à la méthicilline (SARM), se présente sous plusieurs formes : les plus répandus étant l'inactivation enzymatique de l'antibiotique, la modification ou le remplacement de la cible de l'antimicrobien, l'efflux actif ou encore la pénétration réduite de la molécule. Chez *S. aureus* la résistance aux β -lactamines repose sur deux grands types de mécanismes : Dans le 1^{er} mécanisme, la production d'une β -lactamase hydrolyse le cycle-lactame des pénicillines, les rendant inactives. Dans le 2^{eme} mécanisme, la résistance à la méticilline, qui entraîne une résistance à toutes les β -lactamines, est déterminée par la présence d'un gène chromosomique (*mecA*) qui code pour la PLP2a. Cette PLP additionnelle a moins d'affinité pour les β -lactamines et en particulier pour la méticilline.

Mots clés : *Staphylococcus aureus*, antibiotiques, multirésistance, méticilline.

Abstract

All the mechanisms of resistance to antibiotics brought into play by *S.aureus* has made the species emerge as one of the most important human pathogens, and has been in recent decades a leading cause of hospital and community infections. At the house of *S.aureus* this resistance to antibiotics, which is characterized by resistance to methicillin (MRSA), comes in several forms: the most widespread being the enzymatic inactivation of the antibiotic, the modification or replacement of the target of the antimicrobial, active efflux or reduced penetration of the molecule. At the house of *S.aureus* resistance to β -lactams is based on two major types of mechanisms: In the 1^{er} mechanism, the production of a β -lactamase hydrolyzes the lactam ring of penicillins, rendering them inactive. In the 2th mechanism, methicillin resistance, which results in resistance to all β -lactams, is determined by the presence of a chromosomal gene (*guyA*) which codes for PLP2a. This additional PLP has less affinity for β -lactams and in particular for methicillin.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, antibiotics, multiresistance, methicillin.

ل آليات المقاومة للمضادات الحيوية التي تم إدخالها في لعبة بكتريا المكورة العنقودية البرتقالية جعلت الأنواع تبرز كواحدة من أهم مسببات الأمراض البشرية، وكانت في العقود الأخيرة سبباً رئيسياً للعدوى في المستشفيات والمجتمع. في عند بكتريا المكورة العنقودية البرتقالية هذه المقاومة للمضادات الحيوية، والتي تتميز بمقاومة الميثيسيلين (MRSA)، تأتي في عدة أشكال: الأكثر انتشاراً هو التعطيل الأنزيمي للمضاد الحيوي، أو تعديل أو استبدال هدف المضاد الحيوي، أو التدفق النشط أو تقليل اختراق المضادات الحيوية. عند بكتريا المكورة العنقودية البرتقالية تعتمد مقاومة β -lactams على نوعين رئيسيين من الآليات: في الآلية الأولى، فإن إنتاج β -lactamase يحلل حلقة اللاكتام من البنسلين، مما يجعلها غير نشطة. في الآلية الثانية، يتم تحديد مقاومة الميثيسيلين، التي تؤدي إلى مقاومة جميع β -lactam، تتحدد من خلال وجود جين كروموسومي (mecA) يرمز لـ PLP2a. هذا PLP الإضافي لديه تقارب أقل لـ β -lactam وخاصة الميثيسيلين.

الكلمات المفتاحية: المكورات العنقودية الذهبية، المضادات الحيوية، المكورات العنقودية الذهبية متعددة المقاوم، الميثيسيلين.