



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Ziane Achour de Djelfa
Faculté des Sciences et de la Nature et de la Vie
Département de Biologie

Mémoire de fin d'études

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

Option : Microbiologie Appliquée

Préparé par :

 Jiouakh kheira Ikram

 Kames Faiza

Thème intitulé :

Épidémiologie des *Staphylococcus aureus* résistant à la
méthicilline (SARM) en Algérie

Devant le jury composé de :

BAALI Mohamed	M.A.A.	Président
CHENOUF Amel	M.A.A.	Examinatrice
MAHI Mohamed	M.A.A.	Examineur
CHENOUF Nadia Safia	M.A.A.	Promotrice

Année Universitaire : 2020-2021

Dédicaces

Aux personnes les plus chères du monde, mes parents, qui ont été une source d'amour, d'encouragement et de don depuis le début de carrière d'études, tout l'amour et la gratitude pour eux...

A la petite famille, aux frères et sœurs...

Je dédie également ce travail à mon cher mari...

Nous n'oublierons pas non plus nos chers amis, camarades de classe, Selma Heba, Fatima, Dalal et Ahlam.

A la promotion MICROBIOLOGIE 2021/2022

Et aussi à tous ceux qui nous ont soutenus et aidés.

Faiza & Ikram

Remerciements

Nous remercions tout d'abord dieu pour tous ces dons et pour avoir la capacité d'élaborer ce travail.

Et qui nous a dirigé tout droit vers le bon chemin et nous a donné la volonté, la santé et la patience pour atteindre nos buts.

*Nous tenons à remercier tout particulièrement notre promotrice Mme **Chenouf Nadia Safia** , Toute notre grande gratitude à vous pour votre disponibilité, votre aide, votre rigueur scientifique et votre précieux...*

Et les conseils qui nous ont facilité ce travail De manière significative la tâche et nous menons à la production ce manuscrit.

Les remerciements exprimés ici ne seront jamais Haute votre participation à ce travail. tout vérifier Notre profond respect et notre gratitude.

Enfin, nos remerciements à tous Ceux qui nous ont apporté leur aide et leur soutien, et tous ceux qui ont directement ou indirectement contribué à la réalisation de ce travail.

SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Sommaire

Introduction	1
Chapitre I : Phénomènes de résistance bactérienne aux antibiotiques	2
1. Antibiotiques	3
1.1. Historique de la découverte des antibiotiques	3
1.2. Définition.....	4
3. Critères de classification des antibiotiques.....	5
4. Modes d'action	5
4.1. Action sur la paroi bactérienne.....	5
4.2. Action sur la membrane cellulaire.....	5
4.3. Action sur l'ADN	6
2. Phénomènes de résistance bactérienne aux antibiotiques	6
2.1. Historique	6
2.2. Evolution de la résistance	7
2.3. Définition.....	8
2.4. Origine génétique de la résistance et modalités de transfert génétique	9
2.4.1. Résistance naturelle (ou intrinsèque).....	9
2.4.2. Résistance acquise	10
2.4.2.1. Mutation chromosomique (évolution verticale)	10
2.4.2.2. Acquisition de gènes de résistance (évolution horizontale)	11
2.5. Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques	14
2.5.1. Résistance par inhibition enzymatique	14
2.5.2. Réduction de la perméabilité cellulaire	14
2.5.3. Altération (ou modification) des sites de liaison	15
2.5.4. Pompes (transporteurs) à efflux.....	16
Chapitre II : Aperçu général sur les SARM	18
1. Le genre <i>Staphylococcus aureus</i>	18
1.1. Historique	18
1.2. Définition de <i>S. aureus</i>	19
1.3. Habitat	19

1.4. Classification de <i>S.aureus</i>	20
2. Le <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline	20
2.1. Généralités sur <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline (SARM)	20
2.1.1. Origine du SARM	21
2.1.2. Mécanismes de résistance à la méthicilline.....	24
Chapitre III :	26
Epidémiologie des SARM en Algérie	26
3.1. Epidémiologie des SARM en milieu hospitalier algérien.....	27
Discussion :	30
3.2. Epidémiologie des SARM dans les aliments	31
Discussion :	34
3.3. Epidémiologies des SARM chez les animaux.....	35
Discussion :	38
Conclusion	25
Références	42

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARN : Acide Ribonucléique

BLSE : β -lactamases à spectre élargi

Le CCLin : Centre de coordination de la lutte les infections nosocomiales

InVS : Institut national de veille sanitaire

NDM : New Dehli métallo-bêta-lactamase

PVL : Leucocidine de Panton-Valentine

PLP : Protéines de liaison aux pénicillines

PBP : Penicillin Binding Protein

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

S. aureus : *Staphylococcus aureus*

SCCmec : Staphylococcal Cassette Chromosome mec

Prv : Prévalence

Liste des Figures

Figure 1 : Ordre chronologique de l'apparition des différentes classes d'antibiotiques en usage clinique.

Figure 2 : Mode d'action des antibiotiques.

Figure 3 : Transfert de gènes par transformation.

Figure 4 : Intégration de matériel génétique Médie par un bactériophage.

Figure 5 : Schéma de la conjugaison bactérienne.

Figure 6 : Principaux mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques.

Figure 7 : Coques de *Staphylococcus aureus* disposées en grappes de raisins ; micrographie électronique à balayage (Gx100).

Figure 8 : Le complexe du gène *mecA*.

Figure 9 : Schéma simplifié de la structure générale de la cassette chromosomique *staphylococcique* SCC*mec* II et IV.

Figure 10: Représentation des différents écosystèmes sujets de l'étude.

Figure 11 : l'histogramme de prévalence des SARM dans le milieu hospitalier.

Figure 12 : l'histogramme de prévalence des SARM dans les aliments.

Figure 13 : l'histogramme de prévalence des SARM dans les animaux.

Figure14 : l'histogramme de moyenne de prévalence des SARM dans trois milieux

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les huit types *SCCmec*

Tableau 2 : Caractérisation des SARM isolés du milieu hospitalier algérien.

Tableau 3 : Caractérisation des SARM isolés des aliments en Algérie.

Tableau 4 : Caractérisation des SARM isolés des animaux de productions en Algérie.

RÉSUMÉ

La présente étude est une enquête épidémiologique basée sur (31) articles sur l'émergence des souches SARM dans différents écosystèmes algériens. Les résultats ont montré que nombre d'études réalisés au nord de l'Algérie est plus élevé par rapport aux autres régions du pays et que la prévalence des SARM est élevée en milieu hospitalier. Pour ce qui est des aliments, des taux relativement élevés des SARM ont été enregistrés notamment dans le lait cru et les produits à base de lait cru. Chez les animaux, les prévalences les plus élevées des SARM sont enregistrées dans les élevages avicoles, mais aussi chez les bovins. En ce qui concerne le déterminant génétique de cette résistance à la méthicilline, le gène *mecA* a été détecté dans la majorité des études, tandis que les gènes *mecB* et *mecC* n'ont jamais été révélés.

Mots clés : SARM , *mecA* , Algérie.

ملخص :

الدراسة الحالية عبارة عن استقصاء وبائي يعتمد على (31) مقال عن ظهور سلالات بكتيريا المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين في نظم بيئية جزائرية مختلفة. أظهرت النتائج أن عدد الدراسات التي أجريت في شمال الجزائر أعلى مقارنة بمناطق أخرى من البلاد، وأن انتشار هذه السلالات المقاومة مرتفع في المستشفيات. فيما يتعلق بالغذاء، فلقد تم تسجيل مستويات عالية نسبياً خاصة في الحليب الخام والمنتجات المصنوعة من الحليب الخام. عند الحيوانات، تم تسجيل أعلى انتشار لهذه جرثومة في مزارع الدواجن، ولكن أيضاً عند الأبقار. فيما يتعلق بالمحدد الجيني لمقاومة الميثيسيلين، تم اكتشاف جين ال *mecA* في غالبية الدراسات، بينما لم يتم الكشف عن جينات ال *mecB* ولا ال *mecC*.

الكلمات المفتاحية: المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين، *mecA*، الجزائر.

Abstract

The present study is an epidemiological investigation based on (31) papers published on the emergence of MRSA strains in different Algerian ecosystems. The results showed that the number of studies out in northern Algeria are much higher compared to other regions of the country and that the prevalence of MRSA is high in hospitals. Regarding food, relatively high levels of MRSA have been recorded especially in raw milk and milk products. In animals, the highest prevalence of MRSA is recorded in poultry farms, but also in cattle. Concerning the genetic determinant of this methicillin resistance, the *mecA* gene has been detected in the majority of studies, while the *mecB* and *mecC* genes have never been revealed.

Keywords: MRSA, *mecA*, Algeria.

INTRODUCTION

Introduction

Les bactéries apparues sur terre il y a 3,8 milliards d'années, se rencontrent partout et se multiplient, quand les circonstances leur sont favorables, avec une remarquable rapidité (**Fauchère et al., 2002**).

Staphylococcus aureus est à la fois un germe commensal et un agent pathogène majeur de l'homme, impliqué dans 1 à 5% des infections communautaires et jusqu'à 30% des infections nosocomiales. Les infections à *S. aureus* sont très polymorphes, allant d'atteintes cutanées bénignes (furoncles ou panaris) à des pathologies mettant en jeu le pronostic vital (septicémies, endocardites, pneumopathies et les infections du système nerveux central). C'est l'un des principaux agents étiologiques des infections suppuratives superficielles et profondes ainsi que des syndromes liés à l'action des toxines (**Chadli et al., 2014**).

En dépit de sa pathogénicité, *S. aureus* est également hébergé dans les narines de 20 à 50% des personnes en bonne santé, alors qu'environ 30% de la population héberge le micro-organisme par intermittence et 20% en permanence, cela est associé à de nombreux facteurs de risque liés à l'hôte, à la bactérie et à l'environnement. Les autres sites colonisés sont la région axillaire, la gorge, le périnée, rectum et le vagin. Le portage nasal est le principal réservoir impliqué dans la transmission interhumaine de *S. aureus* à l'hôpital, comme en milieu communautaire (**Ben Kluytmans, 1997**).

Chez les animaux, c'est l'un des agents pathogènes les plus répandus. Il peut être à l'origine de mammites subcliniques dans les fermes laitières. Chez les volailles, *S. aureus* est un agent pathogène ubiquitaire et est considéré comme une cause importante d'omphalite, de dermatite gangréneuse et d'abcès localisés. Il peut également se propager par la circulation sanguine entraînant une synovite, une chondronécrose avec ostéomyélite, arthrite et endocardite. La menace s'aggrave en raison de l'éventuelle transmission de ce germe de l'animal à l'homme via le contact direct ou via la chaîne alimentaire (**Benrabia et al., 2020**).

La virulence de cette bactérie dépend essentiellement de leur développement des résistances à la plupart des antibiotiques en particulier à la méticilline (SARM), et plus récemment aux glycopeptides, ce qui engendre des échecs thérapeutiques énormes. Ainsi, cette évolution de la résistance, notamment à la méthicilline, fait craindre l'émergence des souches résistantes à tous les antibiotiques connus et

Introduction

constitue donc une menace majeure pour la santé publique, en raison de la circulation des souches résistantes dans l'environnement et la possible contamination de l'eau et de la nourriture (**Boer et al., 2009**).

Devant cette situation inquiétante, une enquête sur la situation de l'Algérie quant à l'émergence des SARM en Algérie est fortement indispensable. Dans ce contexte et compte tenu de la situation actuelle liée à l'émergence du covid-19 qui nous a interdit de mener une partie pratique de ce mémoire de fin d'études, notre présent travail se limite à générer une étude épidémiologique fondée sur la description et la mesure des phénomènes de résistance engendrés par les souches SARM, tout en mettant l'accent sur les principaux gènes circulants ; et ceci, par la collecte et l'analyse des principaux articles scientifiques (31 articles), publiés durant la période (2003-2021), dont l'étude est réalisée en Algérie dans trois écosystèmes différents, à savoir : le milieu hospitalier, les animaux et les produits alimentaires.

CHAPITRE I :
PHÉNOMÈNES DE
RÉSISTANCE
BACTÉRIENNE AUX
ANTIBIOTIQUES

1. Antibiotiques

1.1. Historique de la découverte des antibiotiques

L'historique des antibiotiques peut se résumer dans les points suivants (**Anonyme1, 2009 ; Mangin, 2016**) :

- La théorie du germe et la théorie de l'évolution ont affirmé que les microorganismes sont l'origine des maladies .Ceci a incité les scientifiques à rechercher des substances qui pourraient inhiber partiellement ou totalement leur développement ;
- En 1867, un jeune étudiant Ernest Duchesne a décrit les propriétés anti-infectieuses d'un bouillon de culture de moisissure du genre *Penicillium* ;
- En 1889, le terme « antibiose » a été proposé en opposition au phénomène de symbiose par Paul Vuillemin. En 1932, le terme médical antibiotique a été« adopté » ;
- En 1939, René Dubos a isolé la tyrothricine (un mélange de thyroïdien et de gramicidin) à partir du *Bacillus brevis* dont il avait observé l'action antibactérienne. Cependant, L'importance de cette découverte n'a pas été tant d'ordre thérapeutique que théorique ;
- En 1940, les antibiotiques sont apparus et les maladies infectieuses (ex: syphilis) ont été en voie d'éradication, ce qui a eu un impact considérable sur la santé des êtres vivants (homme, animaux et végétaux) ;
- En 1944, Selman A. Waksman, Albert Schatz et E. Bugieont découvert la streptomycine, le premier antibiotique ayant un effet sur le bacille de Koch, l'agent étiologique de la tuberculose ;
- En 1952, l'érythromycine nouvellement isolée par J. M. McGuire a été commercialisée.

L'ordre chronologique de la découverte des différents antibiotiques est représenté dans la figure1.

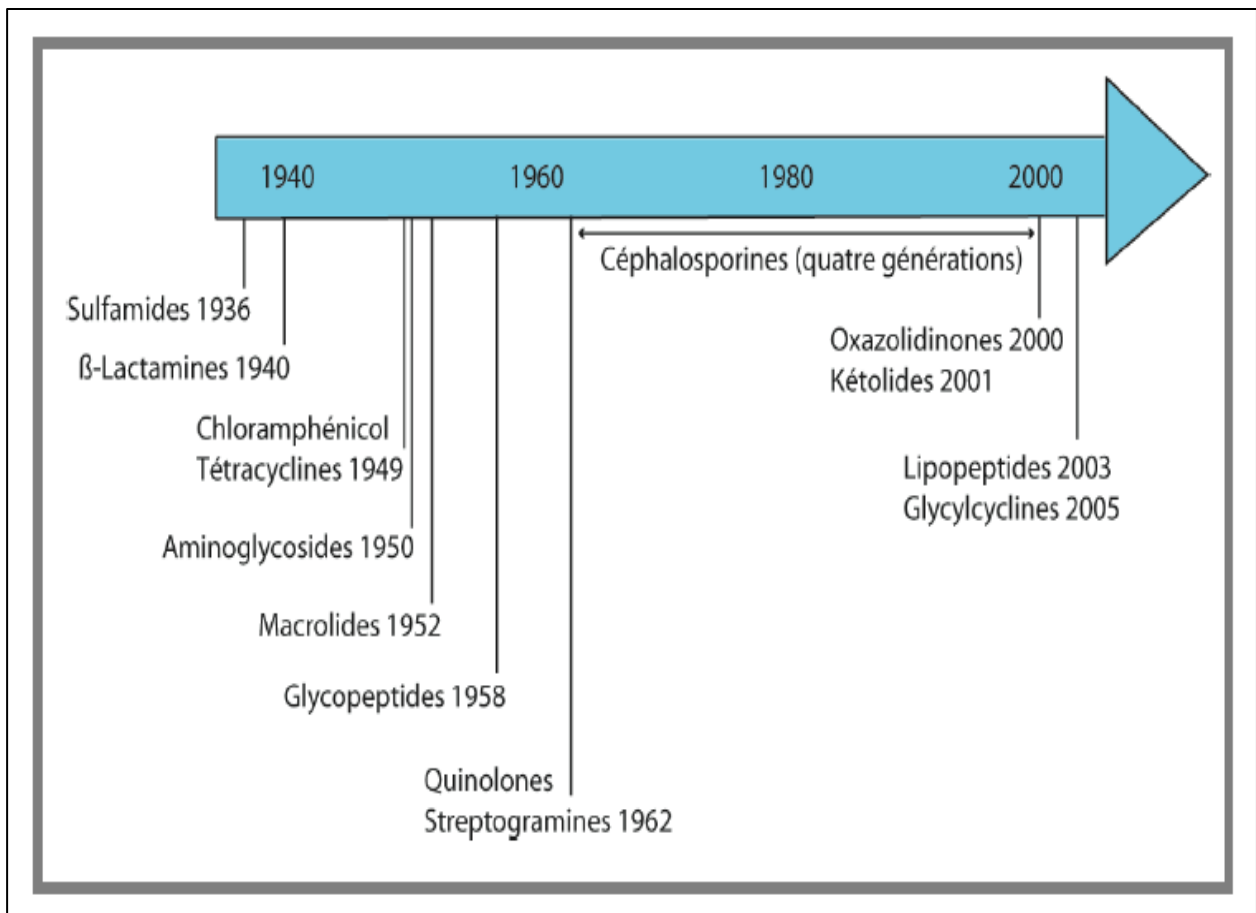


Figure 1 : Ordre chronologique de l'apparition des différentes classes d'antibiotiques en usage clinique. Adapté de **Walsh (2003)**

1.2. Définition

Au début, l'antibiotique était d'origine naturelle puis l'antibiotique de synthèse a apparu en 1957 d'où la définition du terme antibiotique par Turpin et Velu : «Tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, à coefficient chimio-thérapeutique élevé dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose, d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des virus, des micro-organismes ou même de certaines cellules des êtres pluricellulaires» (**El Ghaffouli, 2020**).

Un antibiotique est une substance antibactérienne naturelle (produit par des champignons ou des bactéries) ou chimiquement, capable de détruire le développement des micro-organismes par des mécanismes spécifiques jouant sur les mécanismes vitaux de germe (**Gogny et al., 2001**).

Selon le spectre d'activité des antibiotiques, on peut distinguer deux modalités de leurs utilisations : antibiothérapie probabiliste et antibiothérapie documentée.

- Les traitements probabilistes : sont administrés sans avoir une connaissance précise de la bactérie impliquée, ni même de sa sensibilité aux antibiotiques. On utilisera alors les antibiotiques dits à "large spectre". Le choix de la molécule est basé sur les microorganismes infectants les plus probables avec un risque minimum d'allergie et de toxicité ;
- Les traitements documentés : sont administrés après avoir déterminé la sensibilité des bactéries à l'antibiotique, par réalisation d'antibiogramme. Ce traitement peut être de première intention ou faire suite au traitement probabiliste une fois les données nécessaires connues (**Demoré et al., 2012**).

3. Critères de classification des antibiotiques

La classification des antibiotiques peut se faire selon quatre principaux critères :

- La structure chimique de base exemple : β -lactamines, quinolones, aminoglycosides ;
- La cible des bactéries : les antibiotiques peuvent agir sur les ribosomes, la paroi ...etc. ;
- Le mécanisme d'action : inhibition de la synthèse protéique, inhibition de synthèse de peptidoglycane ...etc. ;
- Spectre d'activité : groupe ou espèces bactériennes sensibles (**Hnich, 2017**).

4. Modes d'action

Chaque antibiotique possède un mode d'action permettant inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne, de la membrane cytoplasmique, de la synthèse protéiques et inhibition de la synthèse d'ADN (figure 2) (**El Bouamri, 2017**).

4.1. Action sur la paroi bactérienne : Certains antibiotiques agissent sur la synthèse 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 (**Zeba, 2005**).

4.2. Action sur la membrane cellulaire : En perturbant sa structure et son fonctionnement, ce qui produit des graves troubles d'échanges électrolytiques avec le milieu extérieur.

4.3. Action sur l'ADN: Certains 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**).

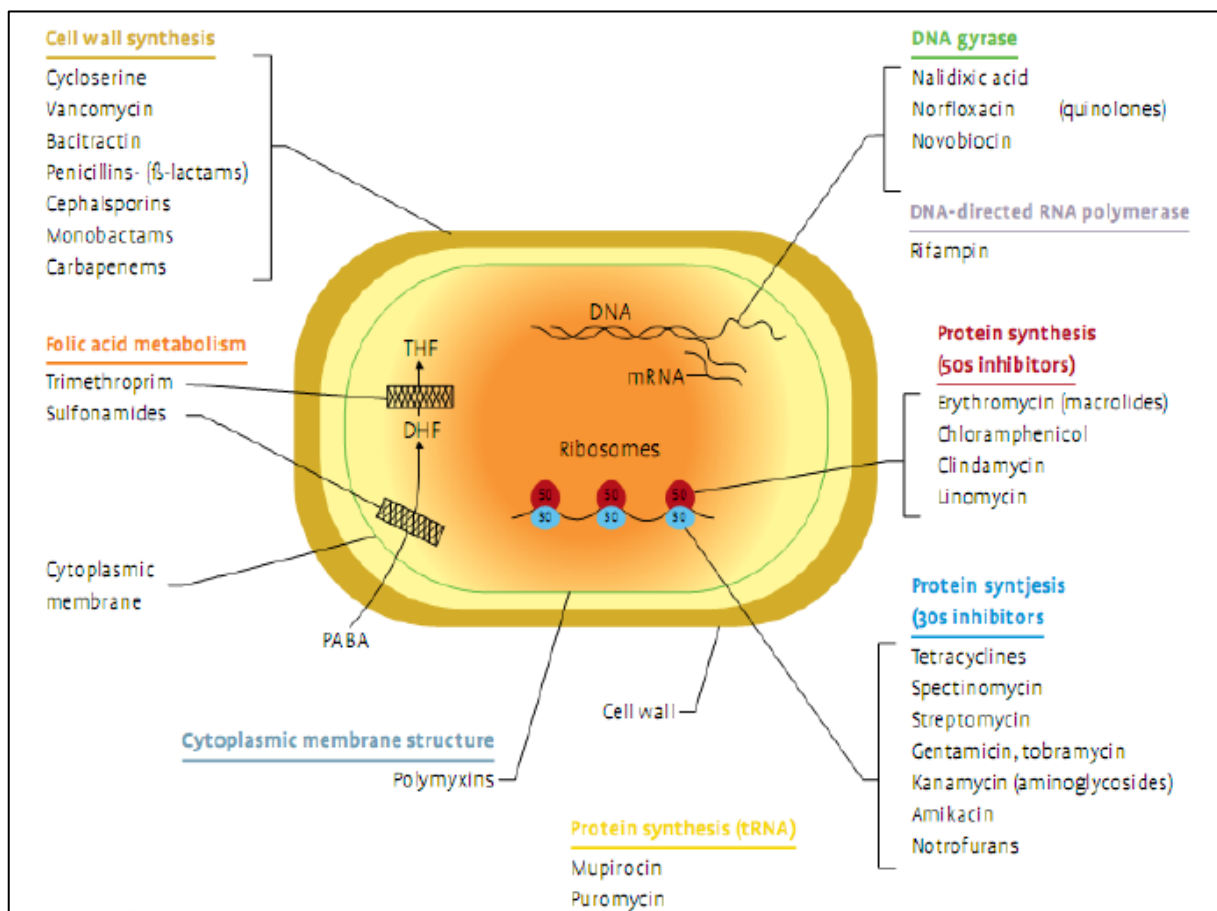


Figure 2 : Mode d'action des antibiotique (**Madigan et al.,2000**).

2. Phénomènes de résistance bactérienne aux antibiotiques

2.1. Historique

Les premières résistances sont apparues en 1940 à la pénicilline G puis à la streptomycine en 1947. Les antibiotiques dérivent de productions naturelles, ainsi les déterminants de la résistance se

sont accumulés dans leur environnement d'origine. Il s'est passé seulement une courte période pour que ces déterminants s'incorporent définitivement dans la bactérie, nécessitant alors la création

d'autres antibiotiques. La sélection peut être très rapide. La première population résistante a été celle de *Staphylocoque aureus* à la pénicilline G passant de 8% en 1945 à 60% en 1949. Puis les

mécanismes de résistance sont identifiés, ce qui a permis le développement de pénicillinases, de la 2ème génération de glycopeptides et des céphalosporines de 2ème puis 3ème génération (**Bush, 2004**).

On s'est alors dit qu'une combinaison de plusieurs antibiotiques créés pourraient traiter toutes sortes d'infection, et que donc le développement de nouveaux antibiotiques n'était plus nécessaire, jusqu'à l'apparition d'une entérobactérie multirésistante et des *Pseudo monas* multirésistants et des Staphylocoques résistants à la méticilline (SARM) (**Bush, 2004**).

La description de bactéries résistantes a toujours suivi de près chaque nouvel antibiotique. En 1943, avant même que l'usage de la pénicilline soit autorisé, des bactéries résistantes par production de β -lactamases avaient été décrites. Des souches résistantes sont ainsi apparues très rapidement pour chaque nouvel antibiotique, et ce, quelque-soit le mécanisme développé (**Anonyme, 2009**).

2.2. Evolution de la résistance

La colonisation est l'élément central de la dissémination des résistances bactériennes dans la population. Concernant certaines bactéries communautaires, il est maintenant acquis que l'exposition des populations aux antibiotiques favorise l'évolution des résistances bactériennes acquises (**Dowell et Schwartz, 1997**).

La dissémination des organismes résistants aux antibiotiques à des niveaux importants va s'étaler sur plusieurs années. Par exemple, en ville, la plupart des pneumocoques étaient sensibles à la pénicilline (CMI < 0.06) en 1987 en France, mais 50% étaient devenus plus résistants 10 ans plus

tard. Des SARM étaient décrits dès 1942, et plus de 80% des souches étaient résistantes à la fin des années 60 (HCSP,2011). L'introduction de la pénicilline en 1961 a été suivie d'une dissémination importante de SARM dans les années 70, qui a décliné au début des années 80 pour être remplacée par des clones également résistants à la gentamicine (HCSP, 2011).

En Angleterre, la part des SARM parmi les souches rapportées est passée de moins de 5% en 1989 à plus de 30% en 1997 (HCSP, 2011).

A l'heure actuelle, l'émergence de souches de type SARM inquiète les infectiologues. Une souche de SARM particulièrement résistante, produisant une toxine, la leucocidine de Pantone-Valentine (PVL), s'est beaucoup multipliée entre 2007 et 2010 en Grande-Bretagne après s'être auparavant diffusée de manière quasiment épidémique aux États-Unis. Même les animaux sauvages ne sont pas épargnés par ces phénomènes de résistances aux antibiotiques, ce qui a conduit à recommander un usage plus prudent de ces médicaments (Tutin, 2011).

Pendant l'été 2010, de nombreuses publications ont confirmé que nous étions arrivés à un tournant en termes de résistance aux antibiotiques. Des bactéries responsables d'infections communautaires, comme *Escherichia coli*, sont devenues aussi résistantes à l'ensemble des antibiotiques, notamment les souches productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) (Cohen et al., 2011).

2.3. Définition

La résistance bactérienne est définie comme la capacité des bactéries à résister aux effets des antibiotiques ou des biocides censés les contrôler ou les tuer. Le phénomène d'antibio-résistance n'est pas nouveau, mais le nombre de micro-organismes résistants et multi-résistants, ainsi que les localisations géographiques affectées ne cessent de croître dans des proportions inquiétantes (Ziai, 2014).

On cite classiquement deux origines de ces résistances : résistance naturelle ou intrinsèque correspondant à la capacité de résister à la présence d'un antibiotique pour toutes les souches d'une espèce ou d'un genre bactérien. Habituellement, le support de cette résistance est chromosomique.

On oppose à la résistance naturelle, propriété d'espèce ou de genre, la résistance acquise qui est une propriété de souche. Cette dernière correspond à la capacité de supporter une concentration d'antibiotique beaucoup plus élevée que celle supportée par les autres souches de la même espèce (**Schwarz et Chaslus-Dancla, 2001**).

Elle peut s'acquérir soit par mutation chromosomique qui est un phénomène spontané et rare et n'explique pas toutes les résistances rencontrées en clinique, soit par acquisition de matériel génétique exogène (**Prescott, 2000**).

La résistance acquise par transfert de matériel génétique représente 80 à 90 % des résistances acquises rencontrées chez les bactéries isolées en clinique. Une place à part est conférée à la résistance par les biofilms (agrégats de cellules bactériennes attachés à une surface et enrobés d'une matrice polymérique) (**Faye, 2005**).

2.4. Origine génétique de la résistance et modalités de transfert génétique

La résistance bactérienne à un antibiotique est d'origine génétique. Les gènes de résistance se trouvent soit dans le chromosome (résistance chromosomique), soit dans des éléments mobiles, comme plasmides, éléments transposables ou intégrons (résistance extra-chromosomique) (**Mandell et al., 2009**).

2.4.1. Résistance naturelle (ou intrinsèque)

Les gènes de résistance font partie du patrimoine génétique de la bactérie. Comme il a été déjà évoqué, la résistance naturelle est un caractère présent chez toutes les souches appartenant à la même espèce. Ce type de résistance est détecté dès les premières études réalisées sur l'antibiotique afin de déterminer son activité et contribue à définir son spectre antibactérien. Cette résistance peut être due à l'inaccessibilité de la cible pour l'antibiotique, à une faible affinité de la cible pour l'antibiotique ou encore à l'absence de la cible. Par exemple, la résistance des entérobactéries et de *Pseudomonas* aux macrolides ou des bactéries à Gram-négatif à la vancomycine est naturelle. La résistance intrinsèque est permanente, stable et transmissible à la descendance (transmission verticale) lors de la division cellulaire, mais elle n'est généralement pas transférable d'une bactérie à l'autre (transmission horizontale) (**Mandell et al., 2009**).

2.4.2. Résistance acquise

Les bactéries, préalablement sensible à un antibiotique, peuvent développer une résistance à cet antibiotique, ce qui implique des changements génétiques chromosomiques ou extra-

chromosomiques. Elles ne concernent que quelques souches, d'une même espèce, normalement sensibles à un antibiotique donné. La résistance acquise possède généralement un faible risque de transmission horizontale lorsque la résistance est la suite d'une mutation chromosomique.

En revanche, la résistance acquise est considérée comme ayant un potentiel plus élevé pour la diffusion horizontale de résistance aux antibiotiques, lorsque les gènes de résistance sont présents sur des éléments génétiques mobiles (plasmides et transposons) (**Khachatourians, 1998**).

2.4.2.1. Mutation chromosomique (évolution verticale)

Pendant la réplication d'ADN ou par réarrangements génomiques spontanés. La mutation chromosomique spontanée constitue un mécanisme de résistance aux antibiotiques chez environ 10 à 20 % des bactéries. Elle se produit environ une fois pour chaque milliard de divisions cellulaires (**Pallasch, 2003**)

Ces mutations sont associées à des erreurs non corrigées survenant provoquées par des éléments génétiques tels que les phages tempérés, les transposons conjugatifs, les séquences IS, ainsi que des séquences répétées qui peuvent être substrats pour des réactions de recombinaison homologues (**Benbou, 2012**).

Les gènes de résistance se situent alors dans le chromosome de la bactérie. Une mutation n'affecte qu'un caractère, et la résistance ne concerne généralement qu'un antibiotique ou qu'une famille d'antibiotiques ayant le même mécanisme d'action (**Yamashita et al., 2000**).

L'utilisation d'une association de deux ou de plusieurs antibiotiques semble pouvoir prévenir l'émergence de mutants résistants. Par exemple, la résistance à la rifampicine et aux quinolones résulte toujours d'une mutation chromosomique (**Yamashita et al., 2000**) et on peut rencontrer des cas où une seule mutation chromosomique aboutit à une élévation de résistance très importante; par

exemple, la CMI vis à vis de la streptomycine peut être multipliée par 1000 par une unique mutation chromosomique (Prescott et al., 2000).

1.2.4.2. Acquisition de gènes de résistance (évolution horizontale)

La résistance bactérienne par acquisition d'information génétique exogène représente la majorité des cas isolés en clinique et s'observe aussi bien chez les bactéries à Gram-positif qu'à Gram-négatif.

L'acquisition de nouveau matériel génétique peut se faire soit par échange direct de matériel chromosomique, soit par échange d'éléments mobiles. Dans ce dernier cas, les gènes de résistance se trouvent dans un fragment d'ADN bactérien situé à l'extérieur et sur certains éléments mobiles du chromosome, tels les transposons. Cette forme de résistance est transférable d'une bactérie à l'autre et même à des bactéries d'espèces différentes. Le transfert d'un seul plasmide augmente aussi le risque d'une résistance à plusieurs antibiotiques. Par exemple, *Enterococcus faecalis* peut transférer un plasmide responsable de résistances à quatre ou cinq antibiotiques différents. Les gènes ou les groupes de gènes de résistance peuvent s'acquérir par transformation, transduction ou conjugaison (Carattoli, 2001).

❖ La transformation

La transformation est un processus actif qui permet le transfert et l'échange de gènes, ce phénomène naturel est contrôlé par des gènes chromosomiques qui permettent l'absorption de l'ADN exogène libre par une cellule compétente (figure 3) (Bacon et al., 2003). C'est un mécanisme d'échange de gènes très répandu, mais pas universel entre les souches bactériennes (Wolfgang et al., 1999).

Beaucoup de bactéries transformables libèrent leur ADN pendant la croissance. Ainsi, au moins 50 bactéries différentes ont été démontrées comme étant compétentes pour acquérir des gènes libérés dans l'environnement par d'autres organismes, même d'origine eucaryote (plantes, levures et animaux) (Havarstein et al., 1998).

Les gènes acquis après transformation doivent être intégrés dans un plasmide ou un chromosome pour être fonctionnel après une recombinaison homologe entre les séquences exogène et endogène (Levy et al., 1998).

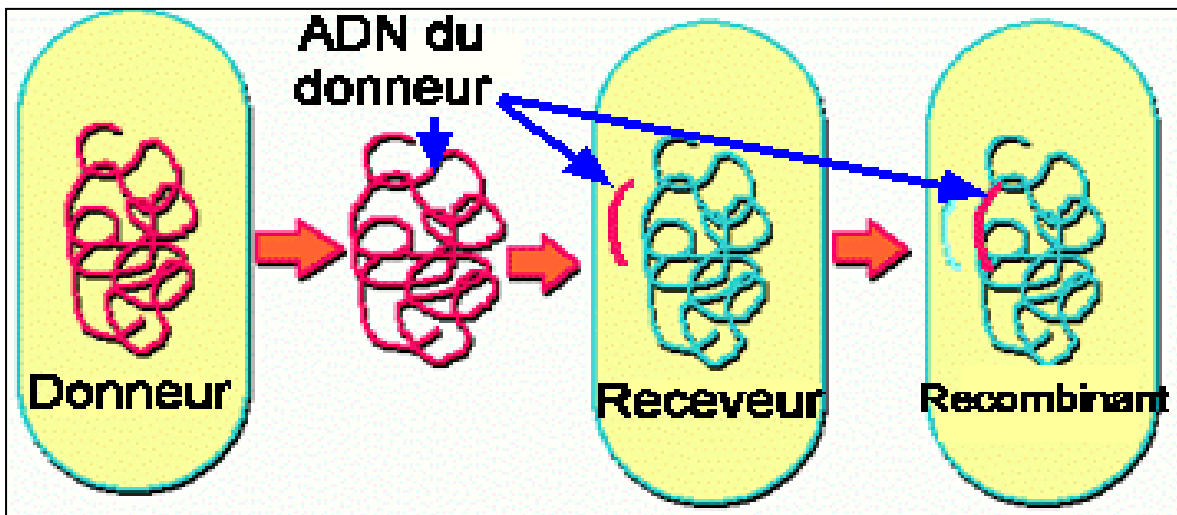


Figure 3: Transfert de gènes par transformation (Hurlbert, 1997).

❖ La transduction

La transduction est un mécanisme de transfert de l'ADN d'une bactérie à une autre dont le vecteur est un virus bactérien appelé bactériophage (figure 4). Ce mécanisme se produit généralement lorsqu'un virus porte accidentellement de l'ADN d'une cellule bactérienne et l'injecte dans une autre essentiellement à la même espèce. Deux types de transduction sont rencontrés : la transduction généralisée et la transduction spécialisée (Davison et al., 1999).

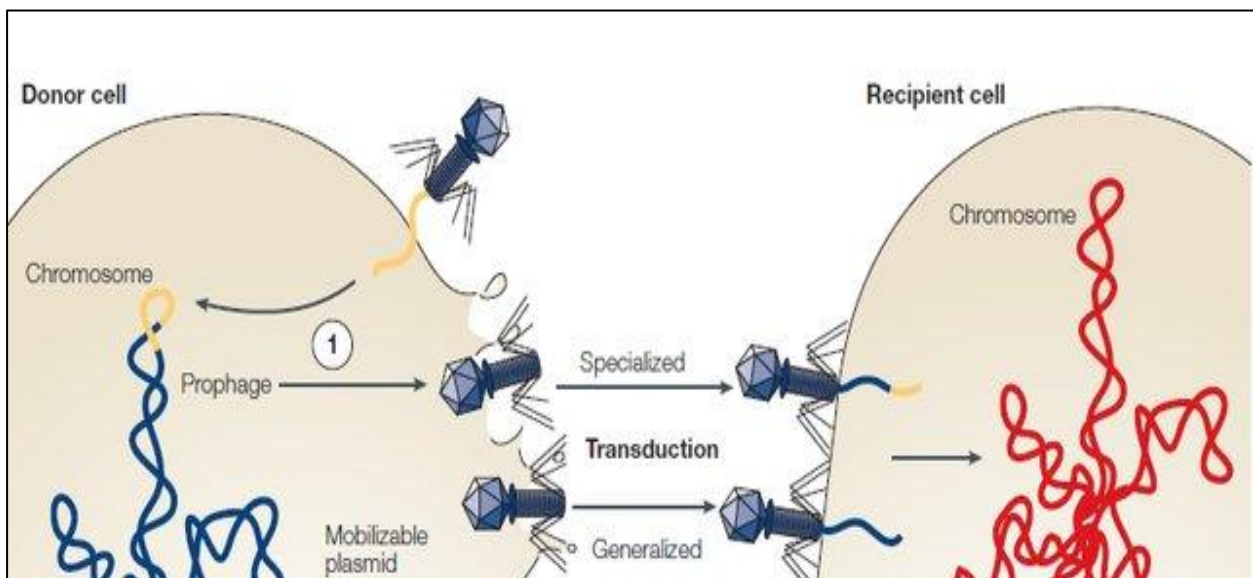


Figure 4 : Intégration de matériel génétique Médie par un bactériophage (Frost et al., 2005).

* Transduction généralisée

Elle résulte d'une erreur rare lors de l'assemblage d'un phage, lorsqu'un segment de génome de l'hôte est emporté avec l'ADN du phage. Cet ADN sera injecté à l'intérieur de la bactérie réceptrice et pourra apporter des gènes de résistances aux antibiotiques transmis verticalement à la descendance. S'il n'est pas intégré au chromosome de la réceptrice il sera perdu par dilution au cours des divisions bactériennes.

* Transduction spécialisée

C'est une caractéristique de certains phages lysogènes qui sont restés intégrés dans le chromosome de l'hôte un certain temps. A l'activation, l'excision du génome viral emporte des gènes adjacents de leur site d'intégration, l'infection d'une autre bactérie par ces virions apportera à celle-ci des nouveaux gènes qui pourront être des gènes de résistances aux antibiotiques.

❖ La conjugaison

Les plasmides sont souvent transférés par conjugaison. La conjugaison est un processus au cours duquel l'ADN est transféré d'une bactérie donatrice à une bactérie réceptrice par un mécanisme complexe nécessitant un étroit contact cellulaire et responsable en grande partie de l'émergence d'une résistance chez les bactéries pathogènes. En pareil cas, la résistance se transmet aux bactéries filles. Les bactéries ayant reçu cet élément mobile peuvent se rétablir et redevenir sensibles aux antibiotiques si elles ne sont pas exposées à ces derniers (Yamashita *et al.*, 2000).

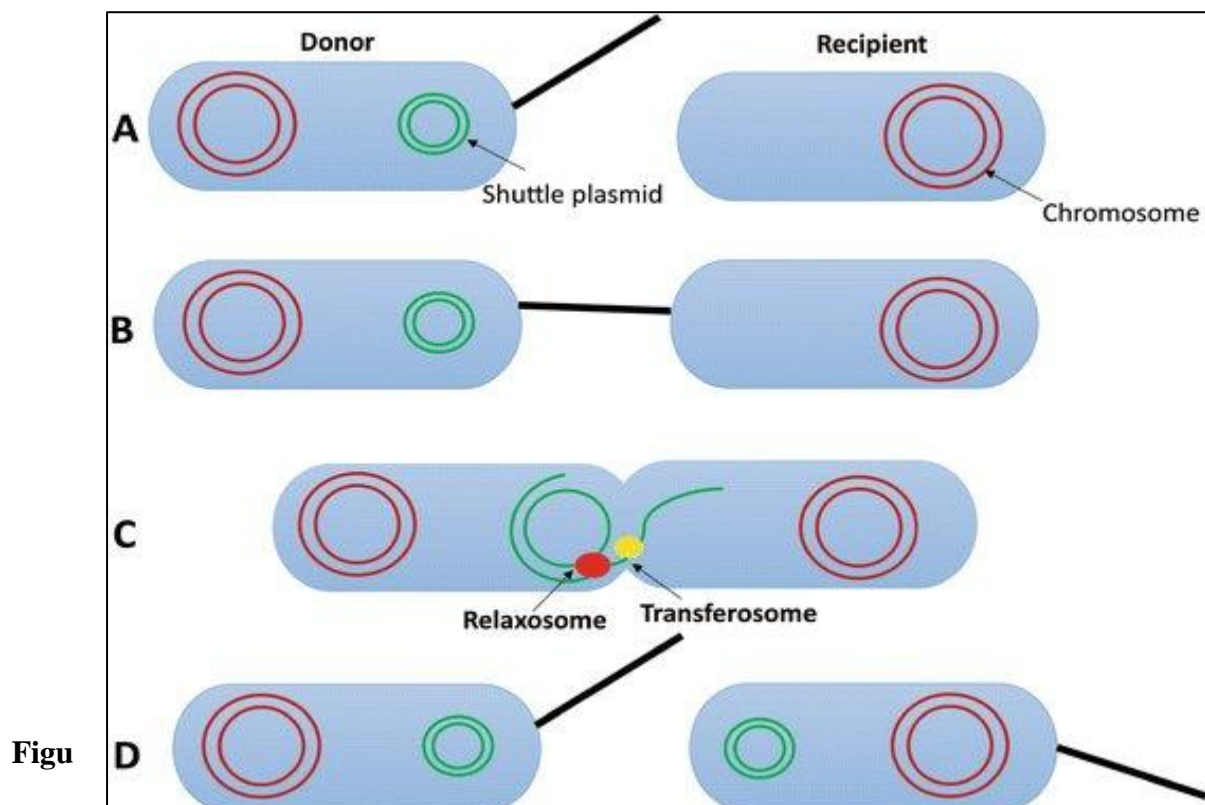


Figure 5 : Schéma de la conjugaison bactérienne (Deng et al.,2017).

2.5. Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques

2.5.1. Résistance par inhibition enzymatique

Le micro-organisme produit une enzyme qui détruit ou inactive l'antibiotique. La production enzymatique peut être induite par un facteur externe (un antibiotique) ou constante (non affectée par des stimuli externes). On appelle inductible une résistance qui se produit à la suite d'une exposition à un agent d'une classe pharmacologique donnée et constitutive lorsque les gènes à l'origine de la résistance s'expriment en permanence, même en l'absence de tout antibiotique.

Les β -lactamases sont des enzymes produites par les bactéries et transmises par des chromosomes ou des plasmides. Elles constituent un mécanisme de résistance très efficace. Les β -lactamases inactivent les β -lactamines en détruisant le lien amide sur le cycle lactame. Puisque ce sont les antibiotiques les plus prescrits au monde, il n'est pas étonnant que la résistance à cette importante classe d'antibiotique pose un problème inquiétant.

Récemment, l'hyper production de céphalosporinases chromosomiques de très haut niveau a conféré également une nouvelle sorte de résistance aux céphalosporines de troisième génération. Ces enzymes ne détruisent pas l'antibiotique mais inhibent l'accès à son site d'action. Elles sont synthétisées chez des espèces naturellement productrices de céphalosporinases inductibles (Entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*) qui, à la suite d'une mutation, en produisent en très grandes quantités. Ils'agit d'un phénotype qualifié de «hyper production de céphalosporinases» ou de «céphalosporinases déréprimées» (Sanders et al., 1992 ; Pitout et al., 2004).

2.5.2. Réduction de la perméabilité cellulaire

Les bactéries sont des micro-organismes unicellulaires: une membrane cytoplasmique sépare leur cytoplasme du milieu externe. Les bactéries à Gram négatif sont également munies d'une enveloppe additionnelle, la paroi externe, qui sert de barrière et protège les protéines de liaison aux pénicillines

(PLP) du milieu externe. Les nutriments et les antibiotiques doivent traverser cette enveloppe pour pénétrer dans la bactérie. Le passage se fait par diffusion passive à travers les canaux que forment les protéines canaliculaires nommées porines (**Knothe et al., 1983**).

La réduction de la perméabilité cellulaire se produit par diminution de l'entrée de l'antibiotique sur son site, provoquée par une modification de la perméabilité de la membrane interne ou externe de la bactérie. Une altération des porines dans les parois bactériennes à Gram négatif peut réduire ou bloquer la pénétration de l'antibiotique, jusqu'à son site d'action.

Les mutations des porines joueraient un rôle important dans l'émergence d'une résistance, particulièrement à la suite d'une réduction du calibre des canaux ou du nombre de porines. L'imperméabilité liée aux porines s'associe souvent à la synthèse de bêta-lactamases pour

conférer une résistance à la bactérie. Il arrive à l'occasion qu'une bactérie ne devienne résistante que lorsque deux phénomènes se produisent simultanément : modification de la perméabilité cellulaire et hausse de la synthèse des bêta-lactamases chromosomiques (**Pitout et al., 2004**).

2.5.3. Altération (ou modification) des sites de liaison

Phénomène engendré par des chromosomes ou des plasmides, ce mécanisme de résistance produit une baisse de l'affinité de l'antibiotique pour son site d'action (**Yamashita et al., 2000 ; Pitout et al., 2004**). Voici quelques exemples de ce mécanisme de résistance :

-Altération des protéines de liaison aux pénicillines (PLP) aussi connues sous PBP (Penicillin Binding Protein) :

Ce phénomène réduit l'affinité de la cible (PLP) pour les β -lactamines soit par une mutation des gènes chromosomiques, soit par l'acquisition de gènes supplémentaires exprimant de nouvelles PLP. Ce mécanisme de résistance est important chez les cocci à Gram positif, alors qu'il serait beaucoup plus rare chez les bactéries à Gram-négatif.

- Altération des sites de liaison ribosomiaux :

L'altération intracellulaire de la sous-unité ribosomale ciblée dans la bactérie peut atténuer les effets antibactériens des macrolides, de la tétracycline, des aminosides ou du chloramphénicol, cette altération va empêcher l'antibiotique d'inhiber la synthèse protéique et donc la croissance bactérienne car il ne peut plus se lier au site ribosomal.

- Altération de l'ADN-gyrase et de la topoisomérase :

L'ADN gyrase est une enzyme nécessaire à l'activité des quinolones. Des mutations spontanées d'un seul acide aminé de l'ADN gyrase engendrent de la résistance à des antibiotiques. Il en est de même pour les mutations de la topoisomérase.

- Altération des précurseurs cibles de la paroi cellulaire bactérienne :

Ce phénomène peut être induit par l'utilisation de la vancomycine, comme pour l'entérocoque résistant à la vancomycine.

- Altération des enzymes cibles :

Une modification de la dihydroptéroate synthétase résistante à la liaison avec les sulfamides et de la dihydroptéroate réductase insensible au triméthoprim entraîne également une résistance. La résistance des bactéries à Gram négatif envers les sulfamides est attribuable aux plasmides générant des enzymes résistantes.

2.5.4. Pompes (transporteurs) à efflux

L'antibiotique ne peut atteindre son site d'action par pompage actif de l'antibiotique vers l'extérieur de la bactérie (efflux). Les transporteurs d'efflux de plusieurs antibiotiques sont des composants normaux des cellules bactériennes et contribuent pour une large part à la résistance intrinsèque des bactéries à de nombreux agents antibactériens. Ces pompes ont besoin d'énergie. L'exposition aux antibiotiques favorise une surexpression par mutation de transporteurs, entraînant une hausse de la résistance bactérienne. Il est également possible qu'une résistance par efflux apparaisse à cause de l'exposition à un antibiotique d'une autre classe. Ainsi, on sait que la ciprofloxacine peut favoriser l'émergence d'une résistance à la céphalosporine et aux macrolides par la voie de ce mécanisme.

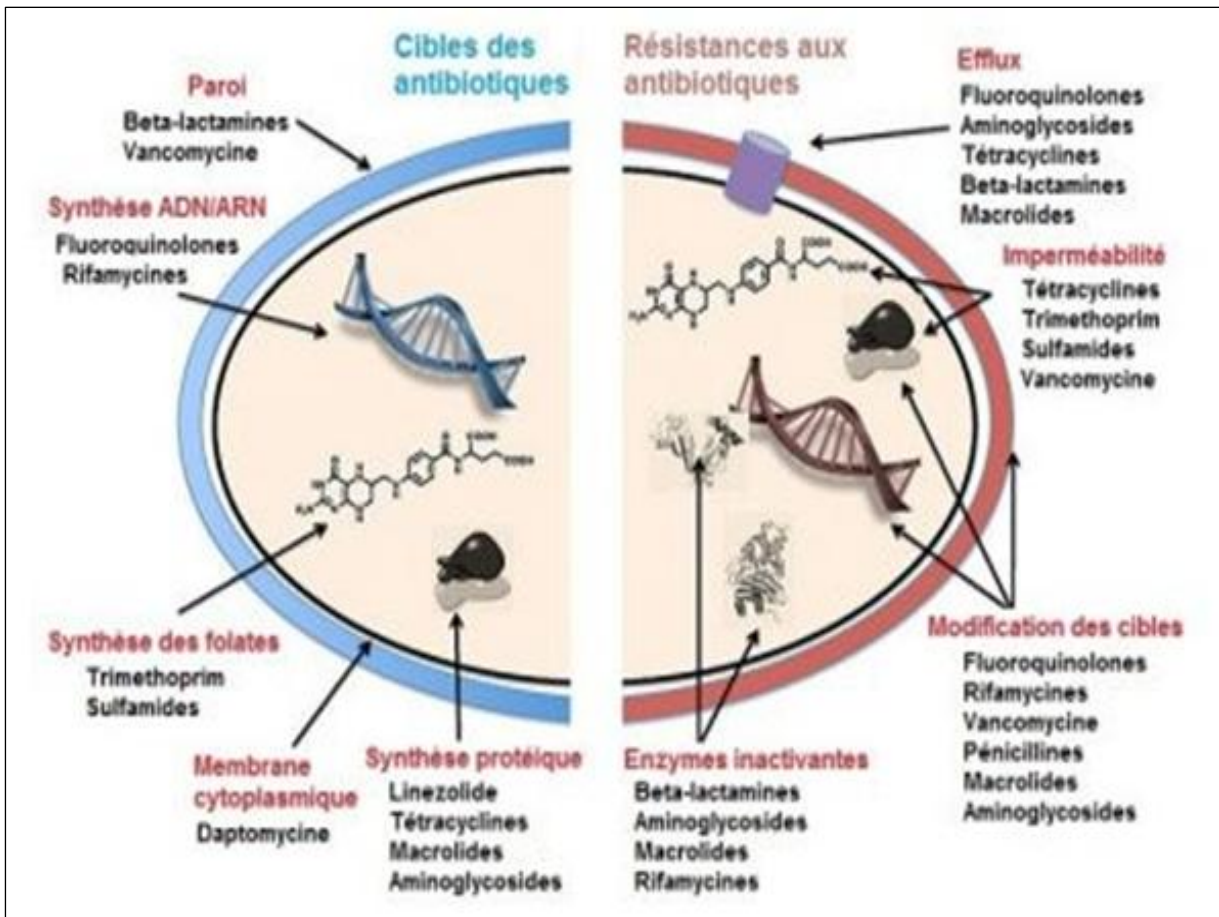


Figure 6 :Principaux mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques (Wright, 2010).

CHAPITRE II :
APERÇU GÉNÉRAL
SUR LES SARM

1. Le genre *Staphylococcus aureus*

1.1. Historique

Ennemi intime et permanent de puis la nuit des temps, le staphylocoque a été démasqué à la fin du XIX^{ème} siècle, l'observation au microscope faisant apparaître des « amas de grains » dans le pus de furoncles.

D'abord observé par Robert Koch en 1878, il a été reconnu par Louis Pasteur deux ans plus tard .En 1881, Alexander Ogston isolé la bactérie à partir d'abcès post-opératoires et a reproduit l'infection chez l'animal. Ces amas ont été à l' origine du nom qu'il lui a donné, Staphyle désignant la grappe de raisin en grec. Ogston a différencié ainsi *Staphylococcus* de *Streptococcus* (**Breche, 1988**) Et ce fut en 1884 qu'Anton Rosenbach a cultivé le staphylocoque *in vitro* et en a décrit la première espèce connue *Staphylococcus aureus*, ou bien staphylocoque doré (figure 7), ainsi nommé en raison de la couleur des colonies obtenues en culture (**Avril et al.,1992**)

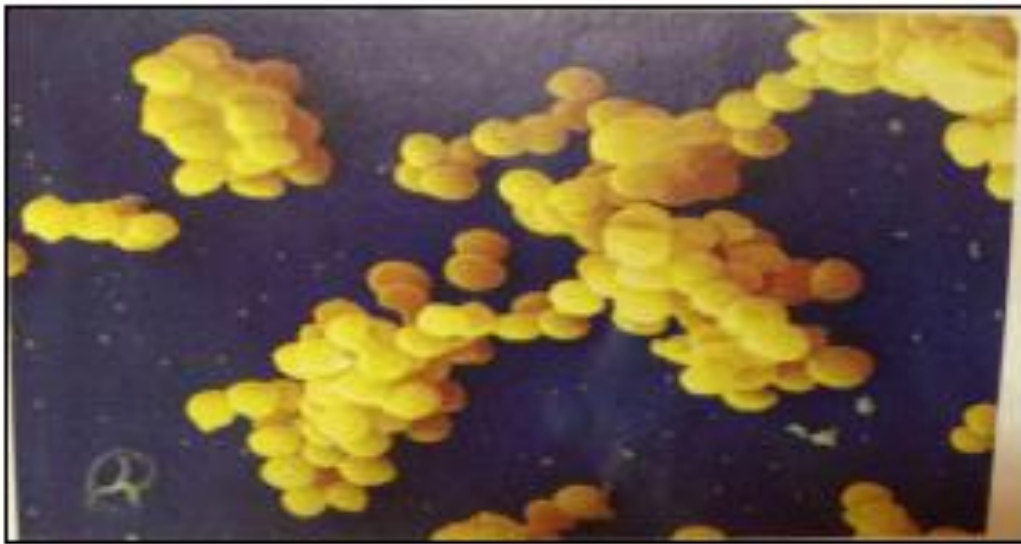


Figure 7 : Couques de *Staphylococcus aureus* disposées en grappes de raisins ;micrographie électronique à balayage (Gx100) (**Benbouabdellah, 2015**)

1.2. Définition de *S. aureus*

Staphylococcus aureus est une bactérie à Gram-positif de 1µm de diamètre, donnant des colonies jaune-doré caractéristiques due à la production de pigments caroténoïdes. A l'examen microscopique, elle apparaît sous forme de petites cocci en paires, petites chaînettes ou en amas donnant l'aspect de grappes. Sa paroi cellulaire est formée de trois constituants majeurs: le peptidoglycane composé d'unités répétitives de N-acétylglucosamine β-1-4 liées à l'acide N-acétylmuramique, des acide téchoïques au ribitol liés via des N-acétylmanosaminyl β-1-4-N-acétylglucosamine au muramyl-6-phosphate, et la protéine A, liée au peptidoglycane par liaison covalente. (Sutra, 1998 ; Bhunia, 2008).

S. aureus est aéro-anaérobie facultatif, présentant néanmoins une meilleure croissance en aérobose, a sporulée, immobile, catalase-positif (excepté pour *S. aureus* subsp. *anaerobius*) et oxydase-négative (Vernozy-Rozand, 1997; Guireau, 2003; Guireau et Rosec, 2004).

La majorité des souches de *S. aureus* isolées d'infections humaines produisent des polysides capsulaires qui forment des micro capsules non visibles en microscopie optique (Sutra, 1998).

C'est un germe mésophile dont la température optimale de croissance est comprise entre 30 et 37°C (température minimale entre 5 et 10°C et maximale jusqu'à environ 45°C). Halotolérant, il peut se multiplier en présence de concentration de NaCl allant jusqu'à 15%, et des valeurs de pH comprises entre 4,2 et 9,3 avec un optimum entre 7,0 et 7,5 (Sutra, 1998; Elliot, 2001).

1.3. Habitat

S. aureus appartient à la flore commensale normale des animaux à sang chaud, principalement les mammifères (terrestres et marins), mais aussi les oiseaux. A la différence des autres espèces de Staphylocoques qui ont un hôte préférentiel, *S. aureus* semble capable de coloniser tous les mammifères. Il colonise la surface et les glandes de la peau, ainsi que les muqueuses de ses hôtes. Chez l'homme, il est principalement présent au niveau du tractus respiratoire supérieur, en particulier dans les fosses nasales , mais aussi au niveau du cuir chevelu et les mains.(Benbouabdellah,2015)

Dans la bouche, il coloniserait préférentiellement la surface des dents (Smith et al., 1999). Chez les vaches, il serait localisé principalement au niveau du mufle et de la peau des trayons (Benbouabdellah, 2015)

1.4. Classification de *S.aureus*

Selon Denis et al. (2016), la classification de *S.aureus* est représentée comme suit :

- _ Règne : Bacteria ou Eubacteria.
- _ Phylum :Firmicutes.
- _ Classe :Bacilli.
- _ Ordre : Bacillales.
- _ Famille :Staphylococcaceae.
- _ Genre :*Staphylococcus*.
- _ Espèce :*Staphylococcs aureus*.

2. Le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

2.1. Généralités sur *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM)

Les souches de SARM sont les *Staphylococcus aureus* manifestent une résistance vis-à-vis de la méthicilline et un grand nombre d'autres β -lactamines. Dans les années quarante, la pénicilline était l'antibiotique de choix pour traiter les infections à *S. aureus* ;cependant, cette sensibilité à la pénicilline a été de courte durée suite à l'apparition de souches résistantes productrices de β -lactamines. De nouvelles molécules ont été alors commercialisées, et deux ans après l'introduction de la méthicilline en 1959 comme un anti staphylococcique puissant, les premières souches résistantes à cette molécule ont été rapportées en Angleterre, et actuellement les souches de *S.aureus* résistantes à la méthicilline ont une distribution mondiale. En effet, la dissémination d'un ou de plusieurs clones de SARM à l'échelle du même pays entre les continents a été rapportée (Denis et al., 2011; Hart et al., 1997).

Par ailleurs, depuis les années 1990, des infections communautaires aux SARM ont été décrites en Australie, en Amérique du nord et en Europe. Hormis des personnes en contact avec une structure de

soin, ces épisodes concernaient des commun au tiars spécifiques (indiens sportifs, prisons) ou des défauts d'hygiène étaient constatés (Del Giudice et al., 2012).

2.1.1. Origine du SARM

Le SARM n'ait après avoir acquis, par transfert horizontal, un élément génétique mobile particulier appelé « Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* » (SCC*mec*), véhiculant le gène *mecA* qui code pour la résistance à la méthicilline (figure 8).

Le SCC*mec* n'a été retrouvé que dans le genre *Staphylococcus* mais le premier donneur demeure toujours inconnu. Néanmoins, *Staphylococcus sciuris* à une PLP intrinsèque présentant 87.8% d'homologie avec PLP 2a codée par le gène *mecA*. Ces observations suggèrent que le gène codant pour cette PLP de *Staphylococcus sciuris* erait le précurseur du *mecA* (Hart et al., 1997; Del Giudice et al., 2012).

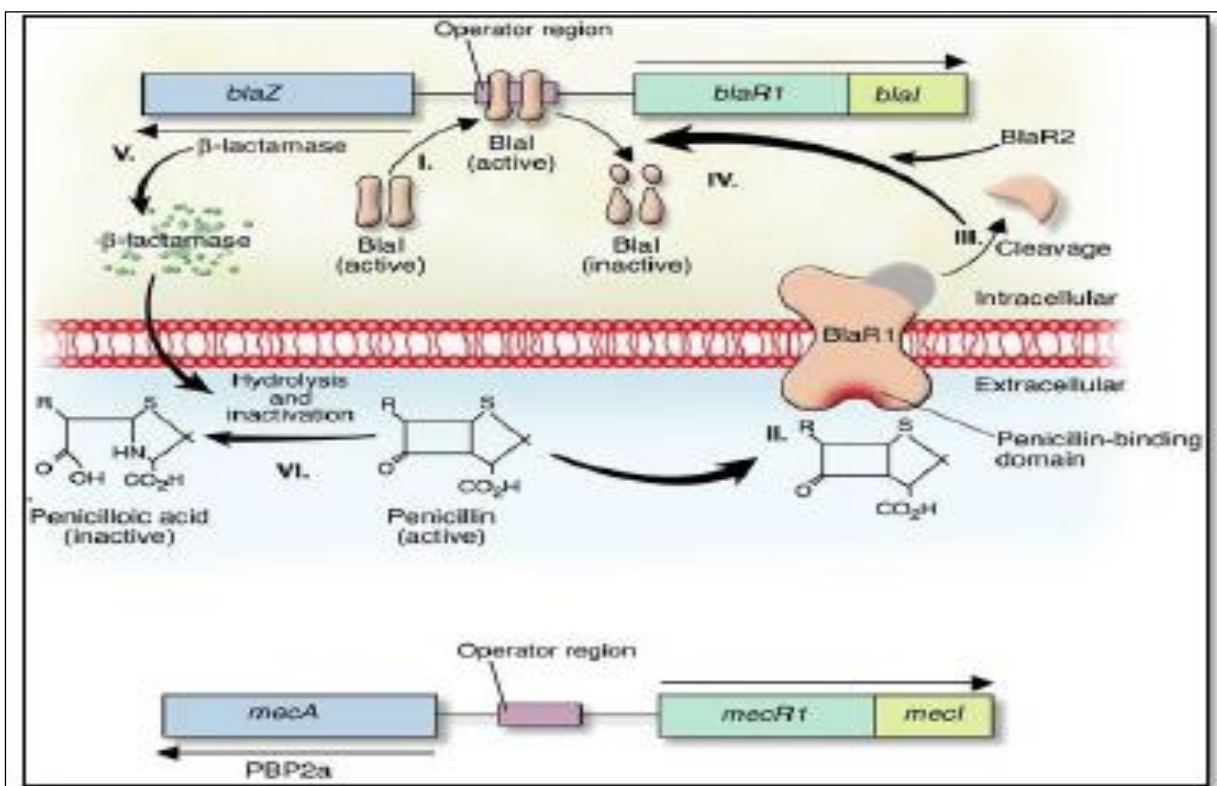


Figure 8 : Le complexe du gène *mecA* (Lowy, 2003).

La cassette staphylococcique (*SCCmec*) est insérée au niveau d'un site spécifique du chromosome : le site *attB_{scs}*, qui se situe à côté du gène *orfX* codant pour une méthyl-transférase ribosomique (figure 9).

La cassette *SCCmec* 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 *SCCmec* comporte également des éléments dits accessoires comme des séquences d'insertion, des transposons ou des copies de plasmide portant des gènes de résistance à des métaux lourds ainsi qu'à des antibiotiques autres que les β -lactamines (**Dumitrescu et al., 2010**).

Le complexe *mec*

Le complexe *mec* est constitué d'une copie intacte du gène *mecA*, d'une copie de la séquence d'insertion IS431 et des gènes régulateurs du gène *mecA* : *mecI* (codant un répresseur transcriptionnel de *mecA*) et *mecR1* (codant la protéine MecR1). MecR1 détecte la présence de β -lactamines grâce à son domaine extracellulaire. Une fois l'antibiotique lié, il y a activation du domaine intracellulaire qui acquiert une activité protéasique et dégrade le répresseur MecI, favorisant ainsi l'expression de *mecA*. Ces gènes régulateurs peuvent être intacts ou tronqués, les mutations survenant au niveau de ces gènes régulateurs pouvant affecter le niveau de résistance à la méticilline. À ce jour, cinq classes de complexe *mec* (A à E) ont été décrites chez les staphylocoques (**Dumitrescu et al., 2010**).

Le complexe des gènes des recombinaisons

Les recombinaisons sont responsables de la mobilité de la cassette. Le complexe des gènes des recombinaisons est constitué soit d'une paire de gènes, *ccrA* et *ccrB* combinés (4 allo types décrits *ccrAB1-4*), soit d'un gène unique *ccrC* retrouvé au niveau de la cassette *SCCmec* de types V et VII. Ainsi, à ce jour, cinq types de complexes de recombinaisons ont été identifiés (*ccrAB1-4*, *ccrC*) et leur nomenclature est régie par les recommandations du groupe international d'études qui travaille actuellement sur la classification des cassettes *SCCmec* (**Dumitrescu et al., 2010**).

Plusieurs types et variantes de *SCCmec* sont décrits sur la base des différentes classes du complexe *mec* et les allo types du gène *ccr* (tableau 1). Généralement, les SARM isolés des hôpitaux (SARM-H) hébergent des *SCCmec* de types I, II, III et parfois IV, alors que ceux isolés d'infections communautaires (SARM-CA) hébergent plutôt des *SCCmec* de types IV et V (Ouchenane et al., 2014).

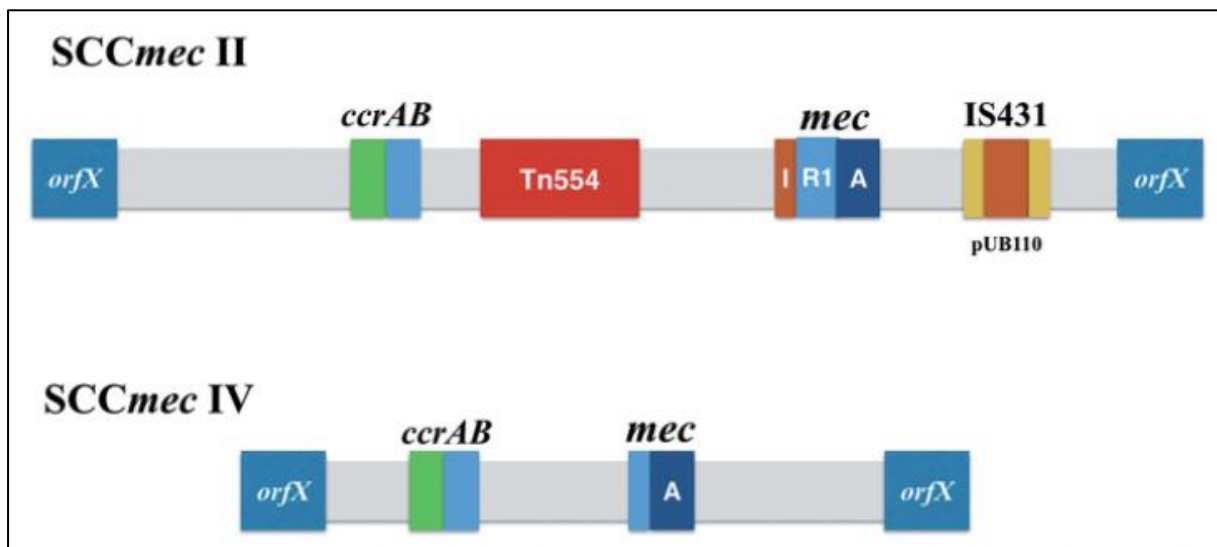


Figure 9 : Schéma simplifié de la structure générale de la cassette chromosomique *staphylococcique* *SCCmec* II et IV (Aguayo-Reyes et al.,2018)

Tableau1 : Les huit types des *SCCmec* (Dumitrescu et al.,2010).

Type <i>SCCmec</i> ¹	Complexe <i>mec</i>	Complexe des gènes de recombinaisons <i>ccr</i>	Taille (kb)	Autres résistances
I (1B)	Classe B	1 (<i>ccrA1B1</i>)	34	K, T
II (2A)	Classe A	2 (<i>ccrA2B2</i>)	52	K, T, Ery, S ^P
III (3A)	Classe A	3 (<i>ccrA3B3</i>)	66	K, T, Ery, Tet, Cd, Hg
IV (2B)	Classe B	2 (<i>ccrA2B2</i>)	20 à 24	-*
V (5C2)	Classe C2	5 (<i>ccrC</i>)	28	-
VI (4B)	Classe B	4 (<i>ccrA4B4</i>)	22	-
VII (5C1)	Classe C1	5 (<i>ccrC</i>)	33	-
VIII (4A)	Classe A	4 (<i>ccrA4B4</i>)	32	Ery

¹Nomenclature des types SCC mec : chiffre romain suivi par le type de complexe de gènes de recombinaisons et le type de complexe mec entre parenthèses.* À l'exception du sous-type IVc qui présente des résistances associées aux aminosides (phénotype KTG). K : kanamycine, T : tobramycine, Ery : érythromycine, Tet : tétracycline, S^P : spectinomycine, Cd : cadmium, Hg : mercure.

2.1.2. Mécanismes de résistance à la méthicilline

La méthicilline et les autres β -lactamines agissent comme des analogues de substrats, empêchent ainsi la synthèse de la paroi cellulaire. En présence d'une β -lactamine, les souches sensibles ont, de ce fait, une paroi fragilisée et sont incapables de résister aux chocs osmotiques. Mais les souches résistantes ont souvent acquis des gènes qui codent de variants de PLP ayant une faible affinité pour les β -lactamines (Denis et al., 2011).

Deux principaux mécanismes sont impliqués dans la résistance acquise de *S.aureus* aux β -lactamines : la production de β -lactamases et la modification de la cible des antibiotiques.

2.1.2.1. Production des β -lactamases

Les β -lactamases staphylococciques appartiennent au sous-groupe 2a dans la classification de Bush. Ce sont des enzymes le plus souvent de support plasmidique ou transposable et sont extrêmement fréquentes, retrouvés chez 80 à 90% des isolats de *S.aureus*. Ces enzymes sont libérées dans le milieu extracellulaire et inactivent la pénicilline G, les aminopénicillines (ampicilline, amoxicilline), les carboxypénicillines (ticarcilline) et les ureidopénicillines (pipéracilline), alors que les pénicillines M (méthicilline), les céphalosporines et les carbapénèmes (imipénème) sont peu ou pas hydrolysées. Les inhibiteurs de β -lactamases comme l'acide clavulanique restaurent l'activité des pénicillines (Avril et al., 1992).

Les β -lactamases staphylococciques sont inductibles, la méthicilline et le Céfotaxime étant les inducteurs les plus puissants. Ces enzymes sont codées par le gène *blaZ*. L'expression du *blaZ* est régulée par deux gènes, *blaZ1* et *blaI* situés en amont et transcrits direction opposée à *blaZ*. Les souches de *S. aureus* présentant un tel phénotype de résistance sont appelées les souches BORSA (pour Borderline *S.aureus*) (Avril et al., 1992; Nauciel et al., 2005).

2.1.2.2. Résistance par modification de la cible

Elle est due à la production d'une nouvelle PLP, appelée PLP2a (ou PLP2') présentant peu d'affinité pour la méthicilline et toutes les autres β -lactamines. La PLP2a est codée par le gène *mecA* dont l'expression dépend au moins de deux systèmes régulateur agissant au niveau transcriptionnel : le système de gènes *mecI* et *mecR1* situé en amont du gène *mecA* et le système *blaI* et *blaR1* situés en amont du gène *blaZ* de la pénicillinase. La protéine MecR1, produit du gène *mecR1*, agirait comme transducteur de signal et détecté la présence de β -lactamines grâce à son domaine extracellulaire. Une fois l'antibiotique lié, il y a activation du domaine intracellulaire. Celui-ci subirait une activation par protéolyse limitée lui conférant une activité protéasique. Cette dernière conduit à la dégradation du *mecI* (répresseur de la transcription codé par *mecI*) qui est fixé au niveau de l'opérateur d'où libération de ce dernier et expression du *mecA* (Del Giudice et al., 2012; Calop et al., 2012).

Le système *mecI-mecR1* exerce une répression transcriptionnelle sur *mecA* plus importante que celle exercée par le système *blaI-blaR1*. Il semble que la majorité des SARM aient un système *mecI-mecR1* non fonctionnel soit par délétion de ces gènes soit par mutation ponctuelle. Le système *blaI-blaR1* prend alors le contrôle du gène *mecA* et la transcription de ce gène devient inductible (Calop et al., 2012; Lowy, 2003).

Il existe également des souches de *S.aureus* présentant une résistance limitée ou de bas niveau à la méthicilline et qui n'expriment ni le gène *blaZ*. Ceux sont en fait les souches appelées MODSA (pour Modifie *S.aureus*) dont la résistance est due soit à une hyperproduction de PLP4 soit à la synthèse d'un autre type de PLP modifiée (Calop et al., 2012; Lowy, 2003).

CHAPITRE II :
EPIDÉMIOLOGIE DES
SARM EN ALGÉRIE

Le présent chapitre est un récapitulatif des principales études sur les SARM , réalisées en Algérie. Il s'agit d'une recherche documentaire qui a été menée principalement dans la base de données PubMed pour rechercher les articles originaux rapportant des données sur la résistance bactérienne aux antibiotiques chez les *S. aureus* en Algérie. La recherche a concerné les études publiées en anglais entre 2003 et 2021. Pour ce faire, plusieurs combinaisons de mots clés pertinents ont été utilisées:

Mots clés généraux : «*Staphylococcus aureus*, antibio-résistance , anti-microbille résistance, Algérie » ;

Mots clés spécifiques : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, SARM , hospitals, livestock animals, farm animals, poultry, chickens, cattle, pets, wild animals, food, fruits, food-producing animals, vegetables».

Les différents écosystèmes sujets de l'étude sont représentés dans la figure ci-après :

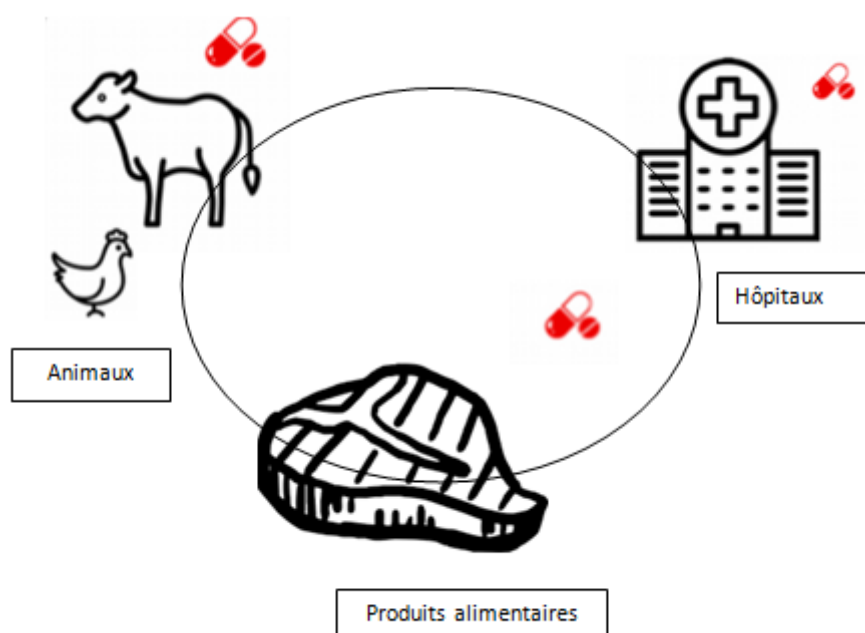


Figure 10: Représentation des différents écosystèmes sujets de l'étude

3.1. Epidémiologie des SARM en milieu hospitalier algérien

Ce tableau représente un récapitulatif des principaux articles portant sur les SARM dans le milieu hospitalier algérien

Tableau 2 : Caractérisation des SARM isolés du milieu hospitalier algérien.

Hôpital/ Institut/ Région d'étude	Nature d'échantillons	Nombre d'échantillons	Gènes de résistance à la méthiciline détectés	Prévalenc e des SARM	Références
Institut Pasteur d'Alger	Echantillons chirurgicaux (écouvillons et pus), prélèvements d'oreilles, de nez et de gorge, urines, crachats, liquide céphalo- rachidien, aspirations et hémocultures	208	Non déterminé	4,8%	Kesah et <i>al.</i> (2003)
Hôpital Mustapha Pacha d'Alger	Infections hospitalières acquises (nosocomiales)	204	<i>mecA</i>	33,2%	Ramdani- Bouguessa et <i>al.</i> (2005)
Hôpital Mustapha Pacha d'Alger	Infections cutanées, tissus mous et infections invasives	163	<i>mecA</i>	49%	Antri et <i>al.</i> (2010)
l'hôpital Mustapha Bacha	Ecouvillonnages	65	<i>mecA</i>	47,4%	Antri et <i>al.</i>

d'Alger	nasaux				(2010)
Didouche Mourad hôpital d'Algérie	provenant d'un cathéter veineux, Aspiration trachéale, Liquide de ponction, L'hémoculture, L'urine, Provenant de pus	50	<i>mecA</i>	35,5%	Ouchenane, Z et al . (2010)
Tlemcen	Plaies chirurgicales de 287 patients	165	Non déterminé	75%	Rebiahi et al. (2011)
Le laboratoire central « Mère et Enfant » de Le CHU Beni-Messous d'Alger	Infections chez les nouveau-nés	15	<i>mecA</i>	60%	Djouidi et al. (2012)
Hôpital universitaire d'Annaba	Raquant la base de la plaie et en collectant débris en couvrant la base de la plaie	183	<i>mecA</i>	82,2%	Djahmi et al. (2013)
Annaba	Infections de la peau et des tissus mous , infections des voies respiratoires supérieures. infections compris liées au diabète	92	<i>mecA</i>	62,2%	Alioua et al. (2014)
Béjaia	Ecouvillonnages nasaux	159	<i>mecA</i>	26%	Djouidi et al. (2014)
Hôpital universitaire d'Alger (Boulogne,		84	<i>mecA</i>	100%	Basset et al. (2014)

Ibn Ziri					
Blida	Nasaux préopératoires	36	Non déterminé	5.43%	Ouidri, (2018)
Annaba	Infections de la peau et des tissus mous	19	<i>mecA</i>	21%	Mairi et al. (2020)
Bejaia	Portage nasal	4	<i>mecA</i>	44,5%	Mairi et al. (2020)
Hôpital Beni-Messous d'Alger	Nouveau-nés	24	<i>mecA</i>	96%	Mairi et al. (2020)
Oum El Bouaghi	Prélèvements pathologiques (sang, pus, écouvillonnage vaginal, culture de sperme, prélèvement cutané, urine, prélèvement mammaire et ponction vulvaire)	11	<i>mecA</i>	25.6%	Rahmani et al., (2021)

Les histogrammes suivants représentent la moyenne par an des prévalences enregistrées dans les différentes études citées dans le tableau ci-dessus.

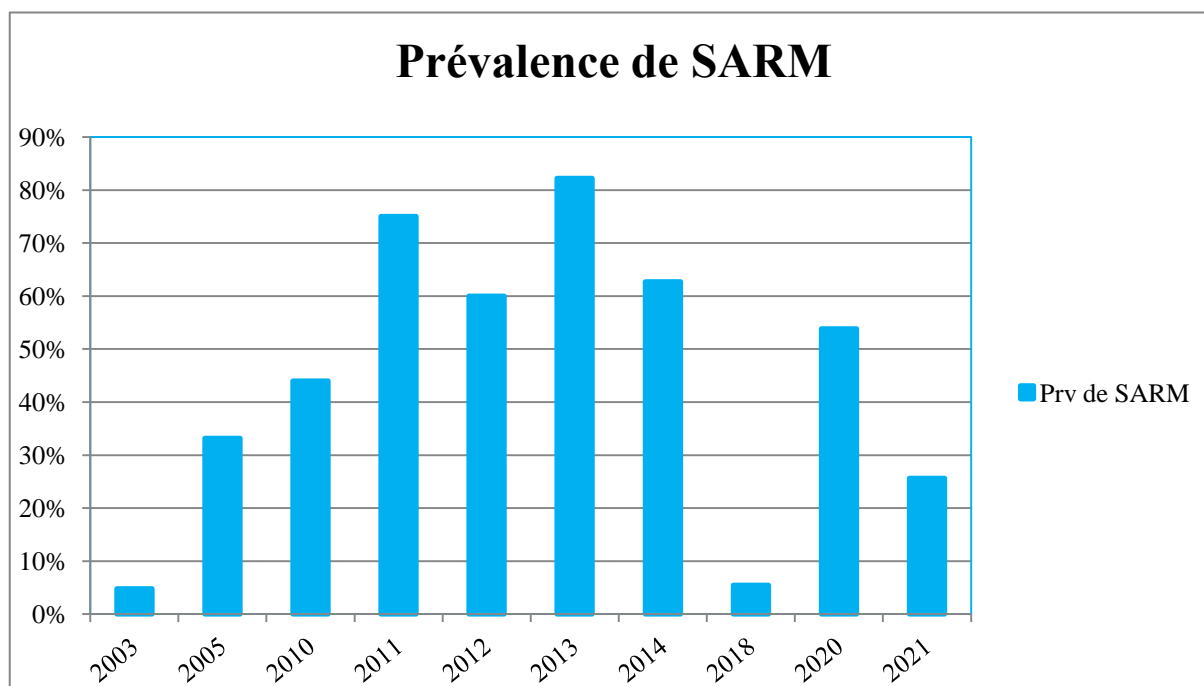


Figure 11 : L’histogramme de prévalence des SARM dans le milieu hospitalier.

Discussion :

Il ressort du tableau ci-dessus que le nombre d’études réalisés au nord de l’Algérie est plus élevé par rapport au sud (quasi-inexistant). Ceci peut être expliqué principalement par le manque de moyens dans les universités sudistes. La collaboration entre l’université, les laboratoires de recherche, les hôpitaux universitaires et les laboratoires de recherches européens dans les wilayas du nord peut aussi être en cause.

S. aureus demeure l’un des principaux agents étiologiques des infections suppuratives superficielles et profondes ainsi que des syndromes liés à l’action des toxines. Depuis la fin des années 1990, l’émergence des souches SARM ne cesse de constituer un problème de santé publique dans tous les pays du monde, notamment en milieu hospitalier (Antri et al., 2010). Les souches de SARM se sont propagées à l’échelle mondiale et ont provoqué d’innombrables épidémies nosocomiales, faisant du SARM l’une des causes les plus courantes d’infections nosocomiales (Mairi et al., 2020).

Les sites les plus fréquemment touchés sont la peau et les tissus mous; les infections dans ces sites comprennent des infections purulentes (par exemple, folliculite, furoncles, anthrax, impétigo et mammite) et des infections toxigènes (par exemple, syndrome de la peau ébouillantée staphylococcique et infections dues à la leuocidine Panton-Valentine (PVL)) (Mairi et al., 2020).

En Algérie, nous assistons à une augmentation croissante du taux des SARM isolées dans les hôpitaux, qui est passée de 10 % en 1997 aux environs de 40 % en 2005 (figure11) (Antri et al., 2010). Au cours de ces dernières années, des taux très élevés ont été enregistrés : 60% à l'hôpital de Beni Messous d'Alger, 75% à l'hôpital de Tlemcen et 82% à l'hôpital universitaire d'Annaba. Cependant, ces prévalences ne peuvent être comparées du fait que le nombre et les techniques de prélèvements ne sont pas les mêmes.

En ce qui concerne le déterminant génétique de cette résistance à la méthicilline, le gène *mecA* a été détecté dans la majorité des études et le *mecC* n'a jamais été révélé. Des observations similaires ont été faites dans d'autres travaux menées dans d'autres pays du monde (Gharse et al., 2016 ;El Aila et al., 2017)

3.2. Epidémiologie des SARM dans les aliments

Ce tableau montre un récapitulatif des principaux articles portant sur les SARM dans les produits alimentaires en Algérie.

Tableau 3 : Caractérisation des SARM isolés de des aliments en Algérie.

Région d'étude	Nature d'échantillons	Nombre d'échantillons	Gènes de résistance à la méthicilline détectés	Prévalence	Références
Oran (Ouest algérien)	Lait de vache (l'ben)	1	<i>mecA</i>	0.70%	Benhamed et Kihal (2013)
Tiaret (Nord-Ouest)	Lait de vache et	2	<i>mecA</i>	3.5%	Chaalal et al.

algérien)	viande de poulet				(2014)
Alger	Lait de vache (mammite)	218	<i>mecA</i>	Non déterminée	Akkou et al. (2016)
Tiaret (L'ouest algérien)	Lait de bovins	1	Non déterminée	2.63%	Chaalal et al., (2016)
ouest algérien	Lait cru	50	<i>mecA</i>	32.6%	Chaalal et al. (2018)
ouest algérien	Viande crue	45	<i>mecA</i>	29.4%	Chaalal et al. (2018)
ouest algérien	Lait pasteurisé	14	<i>mecA</i>	9.1%	Chaalal et al. (2018)
ouest algérien	Plats cuisinés dégustés	21	<i>mecA</i>	13.7%	Chaalal,W et al.(2018)
ouest algérien	Pâtisserie	23	<i>mecA</i>	15%	Chaalal ,W et al. (2018)
Médéa et Ain Defla	Viande de bœuf hachée, gâteau crémeux, lait, viande de poulet et pizza	9	<i>mecA</i>	17.64%	Achek et al. (2018)
Tizi Ouzou	Lait cru	9	<i>mecA</i>	4,1%	Titouche et al. (2019)

Tizi Ouzou	Lait acidifié (l'ben)	2	<i>mecA</i>	4,1%	Titouche et <i>al.</i> (2019)
Nord algérien	Lait de brebis	28	<i>mecA</i>	62.2%	Achek et <i>al.</i> (2019)
Mila et Msila	Poulet, viande, saucisses, lait et œufs	3	<i>mecA</i>	15%	Mairi et <i>al.</i> (2019)
Algérie et Boumerdès	Lait cru	2	Non déterminée	2.10%	Matallah et <i>al.</i> , (2019)
Dix départements (Daira) d'Alger	Merguez	4	Non déterminée	5%	Hachemi et <i>al.</i> , (2019)
Tizi Ouzou.	Lait cru	1	<i>mecA</i>	4.81%	Titouche et <i>al.</i> , (2020)
Tizi Ouzou.	Rayeb	4	<i>mecA</i>	4.81%	Titouche et <i>al.</i> , (2020)
Tiaret et Souk Ahras	Lait de bovins et de chèvres	4	Non déterminée	22.58%	Tamendjar et <i>al.</i> , (2021)

Les histogrammes suivants représentent la moyenne par an des prévalences enregistrées dans les différentes études citées dans le tableau ci-dessus.

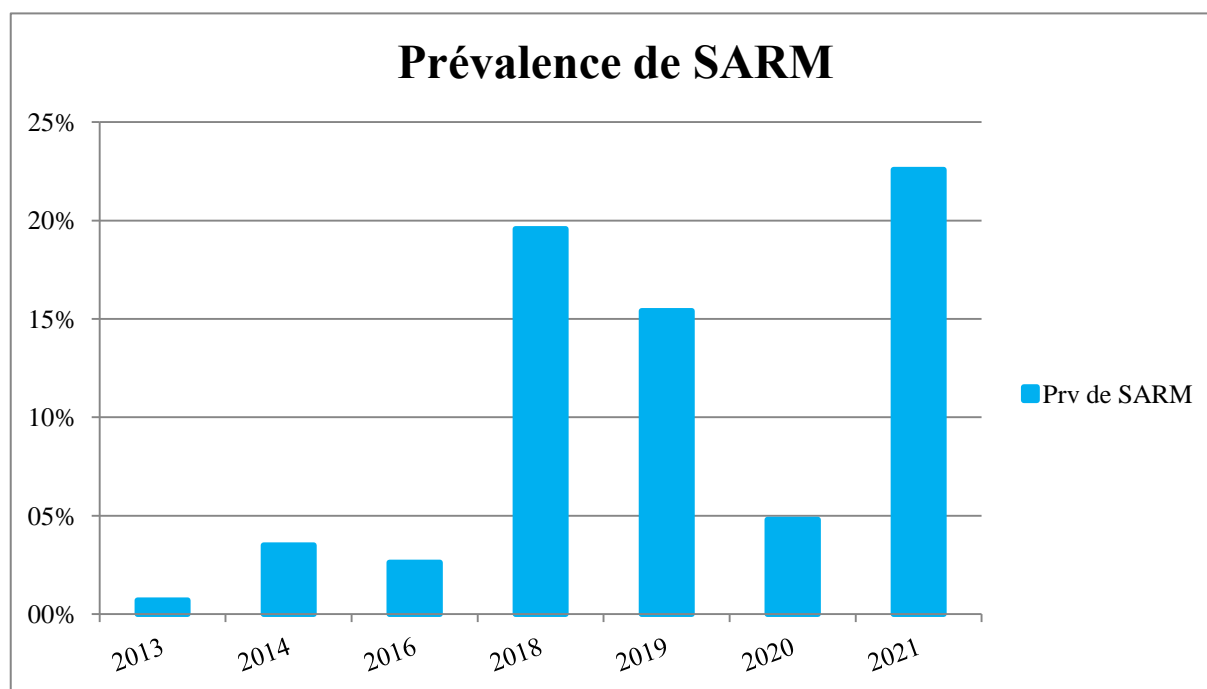


Figure 12 : L'histogramme de prévalence des SARM dans les aliments.

Discussion :

La bactérie *Staphylococcus aureus* est devenue l'un des principaux agents pathogènes redoutables dans les produits alimentaires. Elle peut agir comme des agents pathogènes opportunistes impliqués dans de graves maladies d'origine alimentaire et autres manifestations cliniques. Les SARM sont définis comme étant des *S. aureus* portant le gène *mecA* (ou exceptionnellement *mecB* ou *mecC*) ou montrant phénotypiquement résistance à l'oxacilline ou à la céfoxitine (Chenouf et al., 2020).

En Algérie, des prévalences relativement élevées ont été enregistrées notamment dans le lait cru et les produits à base de lait cru. Dans la société algérienne, la consommation d'aliments non pasteurisés (lait cru et ses dérivés) constitue une ancienne habitude associée avec l'élevage. De ce fait, ces traditions peuvent constituer un danger potentiel pour la santé.

La contamination du lait cru par les staphylocoques peut avoir de nombreuses origines. Elle est principalement liée aux mauvaises pratiques d'hygiène, en amont (gestion du troupeau) et en aval de la chaîne de production (stockage du produit final), en passant par la traite, la manutention et le processus de transport (Chenouf et al., 2020). Le portage nasal des vaches et le portage nasal ou

manuel par des travailleurs agricoles sont également considérés comme sources importantes de contamination . De plus, la présence des espèces de staphylocoques dans le lait peut provenir de la mamelle elle-même, en cas d'infection intra-mammaire, ou même du canal du trayon et de la peau du pis de vaches en bonne santé (Akkou et *al.*, 2018).

3.3. Epidémiologies des SARM chez les animaux

Ce tableau représente le récapitulatif d'articles portant sur les SARM isolés chez les animaux (notamment les animaux de production) en Algérie.

Tableau 4 : Caractérisation des SARM isolés des animaux de productions en Algérie.

Région d'étude	Nature D'échantillons	Nombre d'échantillons	Principaux gènes détectés	Moyenne de prévalence	Références
Tamanrasset et Ouargla	Échantillons d'écouvillonnage nasal (Chameaux)	3	<i>mecA</i>	7.3%	Agabou et <i>al.</i> (2017)
Tamanrasset, Ouargla et Constantine	Échantillons d'écouvillonnage nasal (Bovins)	6	<i>mecA</i>	20%	Agabou et <i>al.</i> (2017)
Nord algérien	Échantillons d'écouvillonnage nasal (Poules pondeuses)	448	<i>mecA</i>	57%	Boumar-Kechih et <i>al.</i> (2018)
Nord algérien	Échantillons d'écouvillonnage nasal(Gril)	416	<i>mecA</i>	53%	Boumar-Kechih et <i>al.</i> (2018)

Nord algérien	Échantillons d'écouvillonnage nasal (Bovins)	80	<i>mecA</i>	31%	Boumar-Kechih et al. (2018)	
12 wilayas différentes (nord algérien)	Bobines	8	<i>mecA</i>	2.56%	Mairi et al ., (2019)	
18 wilayas différentes (ouest, est, nord et centre) (2011)	Échantillons d'écouvillonnage nasal de :		<i>mecA</i>		Benrabia et al. (2020)	
	-Poules reproductrices	4				23.5%
	-Poules pondeuses	6				37.5%
	- Poulets de chair	8				25.8%
- Dindes	8	25 %				
18 wilayas différentes (ouest, est, nord et centre) (2012)	Échantillons d'écouvillonnage nasal de :		<i>mecA</i>		Benrabia et al. (2020)	
	-Poules reproductrices	5				16.7%
	-Poules pondeuses	7				46.7%
	- Poulets de chair	9				11.9%
- Dindes	9	34.6%				
18 wilayas différentes (ouest, est, nord et centre) (2013)	Échantillons d'écouvillonnage nasal de :		<i>mecA</i>		Benrabia et al. (2020)	
	-Poules reproductrices	2				15.4%
	-Poules pondeuses	6				28.6%
	- Poulets de chair	13				15%
- Dindes	13	36%				
18 wilayas	Échantillons d'écouvillonnage				Benrabia et al. (2020)	

différentes (ouest, est, nord et centre) (2014)	nasal de :				
	-Poules reproductrices ;	5	<i>mecA</i>	20%	
	-Poules pondeuses ;	8		47%	
	- Poulets de chair ; - Dindes.	12 12		14% 52%	
18 wilayas différentes (ouest, est, nord et centre) (2015)	Échantillons d'écouvillonnage nasal de :		<i>mecA</i>		Benrabria et <i>al.</i> (2020)
	-Poules reproductrices	5		26.3%	
	-Poules pondeuses	8		33.3%	
	- Poulets de chair - Dindes	16 16		19% 47%	
18 wilayas différentes en Algérie (ouest,est, nord et centre) (2016)	Échantillons d'écouvillonnage nasal de :		<i>mecA</i>		Benrabria et <i>al.</i> (2020)
	-Poules reproductrices ;	5		22.8%	
	-Poules pondeuses ;	6		26%	
	- Poulets de chair ; - Dindes.	12 12		14% 48%	
18 wilayas différentes (ouest, est, nord et centre) (2017)	Échantillons d'écouvillonnage nasal de :		<i>mecA</i>		Benrabria,I et <i>al.</i> (2020)
	-Poules reproductrices	9		34.6%	
	-Poules pondeuses	8		28.6%	
	- Poulets de chair - Dindes	6 6		20% 26%	
18 wilayas différentes	Échantillons d'écouvillonnage				Benrabria et <i>al.</i> (2020)

(ouest, est, nord et centre) (2018)	nasal de :				
	-Poules reproductrices ;	1	<i>mecA</i>	9%	
	-Poules pondeuses ;	8		30.8%	
	- Poulets de chair ;	0		0%	
	- Dindes.	7		26%	

Les histogrammes suivants représentent la moyenne par an des prévalences enregistrées dans les différentes études citées dans le tableau ci-dessus.

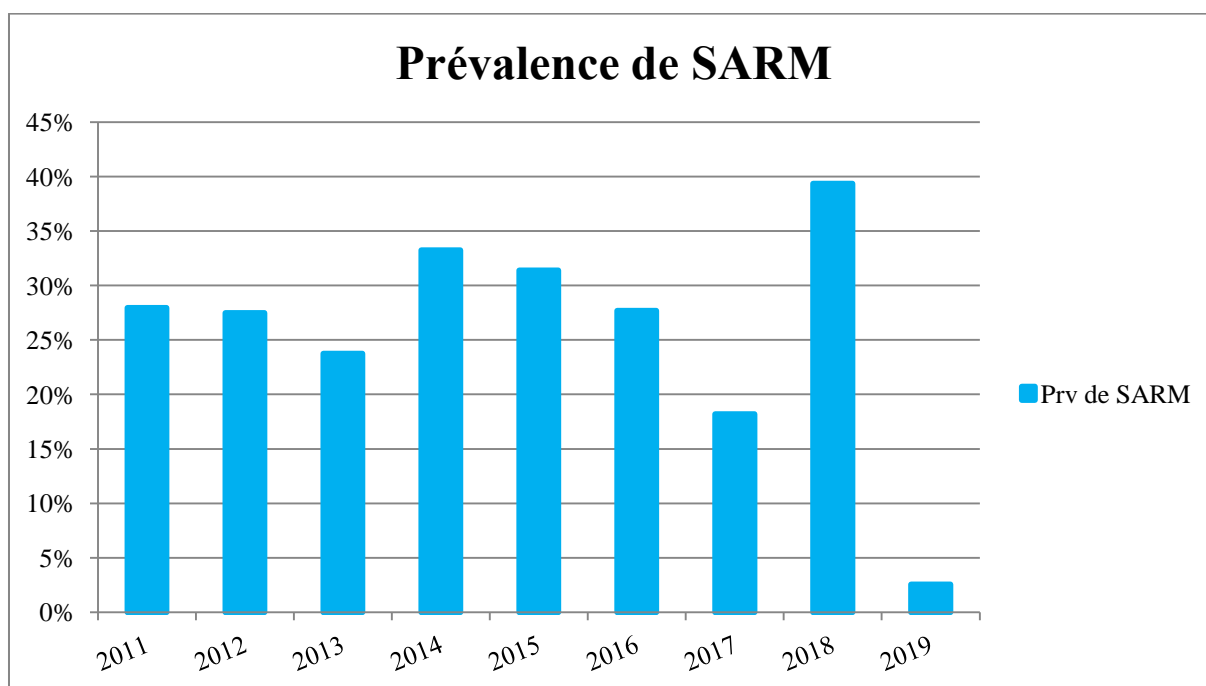


Figure 13 : L’histogramme de prévalence des SARM dans les animaux.

Discussion :

En médecine vétérinaire, les souches SARM constituent un problème de santé publique majeur : c'est l'un des agents causatifs des mammites subcliniques dans les fermes laitières, causant environ

un tiers des cas chez les bovins et entraînant des pertes économiques importantes. Le premier rapport des SARM chez les animaux d'élevage a été publié en Belgique au début des années 1970, lorsque la bactérie a été isolée du lait de vaches laitières atteintes de mammite. Chez les volailles, *S. aureus* est un agent pathogène ubiquitaire et est considéré comme une cause importante

d'omphalite, de dermatite gangréneuse et d'abcès localisés. Il peut également se propager par la circulation sanguine entraînant une synovite, une chondronécrose avec ostéomyélite, arthrite et endocardite (**Benrabia et al., 2020**).

Il ressort du tableau ci-dessus que les prévalences les plus élevées des SARM sont enregistrées dans les élevages avicoles (des prévalences allant jusqu'à 57%), et que le gène en cause est toujours le *mecA*.

Comme il a été déjà évoqué dans les chapitres précédents, la résistance à la méthicilline est liée à l'acquisition par la bactérie d'un gène *mecA* codant une protéine additionnelle liant la pénicilline (PLP) appelée PLP2a, qui présente une affinité réduite pour l'ensemble des bêta-lactamines et rend la bactérie résistante à la quasi-totalité de cette classe d'antibiotiques (**Bierix, 2015**). Nos résultats rejoignent parfaitement ces données bibliographiques du moment que le seul gène détecté dans les travaux réalisés en Algérie est le gène *mecA*. Cependant, il est à signaler qu'en 2011, un nouveau gène de résistance à la méticilline appelé *mecC* codant une nouvelle PLP (PLP2c) a été mis en évidence à partir de souches humaines et bovines de *S. aureus* en Angleterre et au Danemark. Des SARM porteurs du gène *mecC*, principalement liés au complexe clonal CC130, ont depuis été identifiés chez différentes espèces animales domestiques et sauvages dans plusieurs pays d'Europe (**Bietrix, 2015**).

La présence de SARM dans les animaux de production en Algérie présente des risques pour la santé publique, et des mesures doivent être prises pour atténuer la contamination et la propagation de cette bactérie qui peut être transmise à l'homme via la chaîne de production.

CONCLUSION

Conclusion :

Staphylococcus aureus est une bactérie qui a la capacité de coloniser les muqueuses humaines et animales et qui peut provoquer des problèmes sanitaires importants, en raison de son potentiel pathogène. La résistance de certaines souches à plusieurs classes d'antibiotiques notamment aux β -lactamines (plus précisément à la méthicilline) a grandement aggravé la situation, notamment en milieu hospitalier à cause des maladies nosocomiales.

Le présent manuscrit avait pour objectif la collecte et l'analyse d'un ensemble d'articles scientifiques (31), recherchés principalement dans la base de données PubMed et publiés durant la période allant de 2003 à 2021 et portant sur l'émergence des souches SARM dans trois écosystèmes algériens : le milieu hospitalier, les animaux et les produits alimentaires.

D'abord, notre étude a révélé que le nombre d'études réalisés au nord de l'Algérie est plus élevé par rapport aux autres régions du pays. Ceci peut être expliqué principalement par le manque de moyens dans les universités sudistes. La collaboration entre l'université, les laboratoires de recherche, les hôpitaux universitaires et les laboratoires de recherches européens dans les wilayas du nord peut aussi être en cause.

Les travaux publiés sur le milieu hospitalier algérien montrent que nous assistons à une augmentation croissante du taux des SARM isolées dans les hôpitaux. Au cours de ces dernières années, des taux très élevés ont été enregistrés : 60% à l'hôpital de Beni Messous d'Alger, 75% à l'hôpital de Tlemcen et 82% à l'hôpital universitaire d'Annaba. En ce qui concerne le déterminant génétique de cette résistance à la méthicilline, le gène *mecA* a été détecté dans la majorité des études, tandis que les gènes *mecB* et *mecC* n'ont jamais été révélés.

Pour ce qui est des aliments, des prévalences relativement élevées des SARM ont été enregistrées notamment dans le lait cru et les produits à base de lait cru. Ces résultats sont alarmants du moment que ce germe peut agir comme des agents pathogènes opportunistes impliqués dans de graves maladies d'origine alimentaire et autres manifestations cliniques. Dans la société algérienne, la consommation d'aliments non pasteurisés (lait cru et ses dérivés) constitue une ancienne habitude associée avec l'élevage. De ce fait, ces traditions peuvent être à l'origine de ce danger potentiel pour la santé.

En ce qui concerne les études réalisées sur les animaux, les prévalences les plus élevées des SARM sont enregistrées dans les élevages avicoles (des prévalences allant jusqu'à 57%), mais aussi

Conclusion :

chez les bovins avec des taux de contamination estimé à hauteur de 20%, avec toujours le gène *mecA* comme déterminant génétique de cette résistance. La présence des SARM dans les animaux de production constitue sans nul doute un risque imminent pour la santé publique, car ces bactéries sont transmissibles à l'homme via le contact direct ou via l'alimentation.

Finalement, et malgré le nombre limité d'études sur les SARM dans les différents écosystèmes algériens par rapport à d'autres pays voisins, il s'avère que nous sommes face à une situation alarmante et que la vigilance contre l'augmentation de la résistance bactérienne aux antibiotiques est essentielle. A cet effet, nous soulignons la nécessité de mettre en place un programme de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques dans tout le territoire national et d'optimiser l'usage des antibiotiques dans le milieu hospitalier et l'environnement animal.

RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUE

A

Achek R ., El-Adawy H ., Helmut H ., Tomaso H ., Ehricht R ., Hamdi TM ., Azzi O., Monecke S .(2019). Short communication: Diversity of staphylococci isolated from sheep mastitis in northern Algeria, *J. Dairy Sci*,103 : 890–897 .

Achek R ., Helmut H ., Cantekin Z ., Nabi I ., Hamdi TM ., Neubauer H ., El-Adawy H .(2018). Emerging of antimicrobial resistance in staphylococci isolated from clinical and food samples in Algeria . *BMC Res Notes*,11 : 2-7.

Agabou A ., Ouchenane Z ., Ngba Essebe C ., Khemissi S ., Chehboub MT ., Chehboub I ., Sotto A ., Dunyach CR ., Lavigne JP . (2017). Emergence of Nasal Carriage of ST80 and ST152 PVL+ *Staphylococcus aureus* Isolates from Livestock in Algeria . *Toxins* ,9,303 :2-12 .

Aguayo-Reyes A ., Quezada-Aguiluz M ., Mella S ., Riedel G., Opazo-Capurro A ., Bello-Toledo H ., González-Rocha G. (2018). Bases moleculares de la *resistenciaameticilina* en *Staphylococcus aureus*. *RevistaChilenade Infectología* , 35(1) :7–14.

Akkou M ., Antri K ., Bachtarzi MA ., Bes M ., Tristan A ., Dauwalder O ., Kaidi R ., Hélène M ., Tazir M ., Etienne J ., Laurent F ., Ramdani-Bouguessa N . (2016). Phenotypic and Genotypic Characterization of *Staphylococcus aureus* Strains Associated with Bovine Mastitis and Nasal Carriage of Workers in Contact to Animals in Algeria .*Alegria Pak Vet J* ,36(2) : 184-188.

Akkou, M., Bouchiat C, Antri K , Bes M , Tristan A , Dauwalder O, P. Martins-Simoes, J. P. Rasigade, Etienne J, Vandenesch F , Ramdani-Bouguessa N ., Laurent F. (2018). New host shift from human to cows within *Staphylococcus aureus*involved in bovine mastitis and nasal carriage of animal’s caretakers. *Vet. Microbiol.* 223:173–180.

Aliouaa MA ., Labid A ., Amoura k ., Bertine M ., Gacemi-Kirane D ., Dekhil M .(2014). Emergence of the European ST80 clone of community-associatedmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a cause ofhealthcare-associated infections in Eastern Algeria . *Médecine et maladies infectieuses*,34(79) :1-4 .

Antri k ., Rouzic N ., Boubekri I ., Dauwalder O ., Beloufa A ., Ziane H ., Djennane F ., Neggazi M ., Benhabyles B ., Bes M ., Tazir M ., Tienne JE ., Ramdani-Bouguessa N .(2009). Forte prévalence des infections communautaires et nosocomiales à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline et portant le gène de la leucocidine de Panton-Valentine dans l’Algérois . Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés,58 : 15-20 .

Antri k ., Rouzic N ., Dauwalder O ., Boubekri I ., Bes M ., Lina G ., Vandenesch F., Tazir M ., Ramdani-Bouguessa N ., Etienne J . (2010). High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone ST80-IV in hospital and community settings in Algiers . *Clinical Microbiology and Infection*,17 (4) : 526–532.

Anonyme 1 (2009). « l’histoire des antibiotiques ». www.vidal.fr. Consulté le 14 juin 2021.

Anonyme (2009). Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau- né). 17^{ème} conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse, Paris.

Antibiotique - Introduction. Techno-Science.net. Disponible sur: https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Antibiotique.html#ref_1

Arnaud I ., jarlier V., Carbonne-Berger A ., Maugat S ., Bajolet O ., Dumartin C ., Marty N ., Savey A ., Sénéchal H ., Coignard B ., Astagneau P . (2012) Bactéries multirésistantes (BMR) en milieu hospitalier: entérobactéries productrices de bêta lactamases à spectre étendu (EBLSE) et *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM), Réseau BMR-Raisin, 2002-2010. *BEH* ;42-43: 473-

Avril JL ., Dabernat H ., Denis F ., Henri M. (1992). Bactériologie clinique. paris: Ed. Ellipses-Marketing.

B

Bacon, R.T., Sofos, J.N., Kendall, P.A., Belk, K.E. and Smith, G.C., (2003). Comparative analysis of acid resistance between susceptible and multi-antimicrobial-resistant salmonella strains cultured under stationary-phase acid tolerance-inducing and non-inducing conditions. *Journal of Food Protection*. 66, 732-740.

Basset P ., Amhis W ., Dominique SB . (2014). Changing molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an Algerian hospital. *J Infect Dev Ctries* , 9(2):206-209.

Benbou TA ,(2012). Université d’Oran Département de Biotechnologie , Mémoire de Magister <Antibiorésistance des bactéries lactiques isolées de produits artisanaux algériens >.

Benhamed N ., Kihal M . (2013). Biodiversity of molecular profile of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis cases in West Algeria . *Journal of Bacteriology Research* , 5(4):41-45.

Ben Kluytmans J., van Belkum A ., Verbrugh H .(1997). Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* ,10 (3):505–20.

Benrabia I ., Hamdi TM ., Shehata AA ., Neubauer H ., Wareth G. (2020). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Poultry Species in Algeria . Long-Term Study on Prevalence and Antimicrobial Resistance,7(54): 2-11.

Berche P., Gaillard JL., Simonet M. (1988). Bactériologie : les bactéries des infections. Flammarion médecine- science .

Bhunja, A. K. 2008. *Staphylococcus aureus*. In "*Foodborne Microbial Pathogens*". Eds Springer Science, Business Media LLC. Springer. New York. 276p.

Bnbouabdellah S, 2015. Université Mouloud MAMMARI de Tizi-Ouzou Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques Département de Biochimie et Microbiologie. Mémoire <Prévalence de souches de *Staphylococcus aureus* dans le lait cru et les produits laitiers artisanaux>.

Boer E de ., Zwartkruis-Nahuis JTM ., Wit B .(2009). Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in meat. *Int J Food Microbiol* ,134(1-2):52–56.

Bounar-Kechih S ., Hamdi MT ., Aggad H ., Meguenni N ., Cantekin Z . (2018). Carriage Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Poultry and Cattle in Northern Algeria. *Veterinary Medicine International*, : 2-5.

Bush.K .(2004).Antibacterial drug discovery in the 21st century. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (Suppl. 4): 10-17.

C

Calop, Jean, Gilles Aulagner, Christine Fernandez, et Samuel Limat. 2012. Pharmacie clinique et thérapeutique. Elsevier Health Sciences

Carattoli A., (2001). Importance of integrons in the diffusion of resistance. *Veterinary Research.* (32): 243-259.

Chaalal W., Aggad H ., Saidi N ., Kihal M . (2014). Prevalence and Antimicrobial Resistance of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolated from Raw Meat and Bovine Milk in Algeria . *Adv. Environ. Biol.*8(1): 1-5 .

Chaalal W ., Aggad H ., Zidane K ., Saidi N ., Kihal M . (2016) . Antimicrobial Susceptibility Profiling of *Staphylococcus aureus* Isolates from Milk, *British Microbiology Research Journal* ; 13(3): 1-7.

Chaalal W ., Chaalal N ., Bourafa N ., Kihal M ., Seydina MD ., Rolain JM . (2018). Characterization of *Staphylococcus aureus* Isolated from Food Products in Western Algeria . *Food borne pathogens and disease*, 15(6) : 1-8 .

Chaalal W. Occurrence et profil d'antibiorésistance des *Staphylococcus aureus*. Thèse de Magister. Université d'Oran 2011-2012.

Chenouf N.S., Mama O.M., Messaï C.R., Ruiz-Ripa L., Fernández-Fernández R., Carvalho I., Zitouni A., Hakem A., Torres C. Detection of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci and PVL/*mecA* genes in cefoxitin-susceptible *Staphylococcus aureus* (t044/ST80) from unpasteurized milk sold in stores in Djelfa, Algeria. *J Dairy Sci.*,104 (3):2684-2692.

Chopra I., (1998). Research and developpement of antibacterial agents. *Current opinion in Microbiology*, (1): 495-501.

Cohen R ., Bingen E ., Grimprel E ., Raymond J ., Gendrel D. (2011) .Résistance aux antibiotiques: un tournant à ne pas manquer. *Arch. Pediatr*, 18 (4): 359-361.

D

Davison J. (1999). Genetic exchange between bacteria in the environment. *Plasmid.*, 42 : 73-91.

Demoré B ., Grare M ., (2012). Duval R. Pharmacie clinique et thérapeutique. 4ème édition.

Del G ., Pascal ., Tattevin P ., Étienne J. (2012). « Infections à *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline communautaires ». *La Presse Médicale* 41 (7-8): 713-20.

Deng Y., Zhang X . (2017). Recent advances in genetic modification systems for *Actinobacteria*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 101 : 2217- 2226.

Denis F., Ploy MC., Martin C., Cattoir V., Barbeyrac B ., Barraud O., Fumat C. (2016). *Bactériologie médicale : techniques usuelles*. 3ème édition. Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux.

Denis F., Ploy MC ., Bingen E ., Quentin R. (2011). *Bactériologie médicale: techniques usuelles*. 2eme éd. paris: Elsevier Health Science

Djahmi N ., Messad N ., Nedjai S ., Moussaoui A ., Mazouz D ., Richard JL ., Sotto A ., Lavigne JP . (2013). Molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* strains isolated from inpatients with infected diabetic foot ulcers in an Algerian University Hospital . *Clin Microbiol Infect* ,19: 398-404.

Djoudi F., Benallaoua S ., Aurora A ., Touati A ., Challal M ., Bonura C ., Mammina C.(2012). Descriptive Epidemiology of Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Among Patients Admitted to Two Healthcare Facilities in Algeria . *Microbial drug resistance*, 0(0): 1-6 .

Djoudi F., Bonura C ., Benallaoua S ., Touati A ., Touati D ., Aurora A ., Cinzia C ., Teresa F., Mammina C . (2012). Panton-Valentine leukocidin positive sequence type 80 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying a staphylococcal cassette chromosome *mec* type IVc is dominant in neonates and children in an Algiers hospital . *New Microbiologica*, (36): 49-56

Dowell SF, Schwartz B. Resistant Pneumococci: 1997; Protecting patients through judicious use of antibiotics. *Am Fam Physician*; (55): 1647-1654.

Dumitrescu O., Dauwalder O., Boisset S ., Reverdy MÉ ., Tristan A ., Vandenesch F.(2010). *Staphylococcus aureus* resistance to antibiotics: Key points in 2010. *Med. Sci.*, (26) : 943–949.

E

El Aila NA ., Al Laham NA ., Ayesh, B.M. (2017). Nasal carriage of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* among health care workers at Al Shifa hospital in Gaza Strip. *BMC Infect Dis* 17, 28 .

El Bouamri M.CH. (2017). Etude epidemio-moleculaire des Entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi au CHU de Marrakech. Thèse de Doctorat. Université Mohammed V-Rabat.165pp.

El GhaEouli S, 2020 Université Mohamed V Rabat faculté de médecine et pharmacie ,thèse de doctorat <Déterminer l'effet de certains antibiotiques sur la biosynthèse de peptidoglycane>

Elliot, T. R., 2001. Public Health Concerns. In “Applied *dairy microbiology*” second edition. ELMER H. MARTH, JAMES L. STEELE. Ed. Marcel Dekker, Inc. New York. 705p.

F

Fanny V, Maher S, Prévost G. 2008.Les facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus* Institut de bactériologie. Revue francophone des laboratoires. 407 : 61-69.

Fauchère J ., Avril J.(2002). Bactériologie générale et médicale. Paris: Ellipses .

Faye K ,(2005) . Le point sur l'usage vétérinaire des antibiotiques :impact sur l'antibiorésistances des bactéries en santé animale et humain . Masson , Paris. 7 : 45-52 .

Frost LS, Lepiae R, Summers AO, and Toussaint A .(2005). Mobile genetic elements: the agents of open source evolution. Nat RevMicrobiol 3:722-732.

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

J

Jacques Bietrix (2016). Anses • Bulletin de veille scientifique n° 28 • Santé / Environnement / Travail.

H

Hachemi A ., Zenia S ., Fatih Denia M ., Guessoum M ., Hachemi MM ., Ait-Oudhia Kh . (2019). Epidemiological study of sausage in Algeria: Prevalence, quality assessment, and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* isolates and the risk factors associated with consumer habits affecting foodborne poisoning, *Veterinary World*, EISSN ; (12) : 2231-0916.

Hart, Tony, et Paul Shears. 1997. Atlas de poche microbiologie. Flammarion.

Havarstein, L.S. (1998). Bacterial gene transfer by natural genetic biotransformation. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica*. 106, 84-55.

HCSP(2011). .Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) Évaluation du Plan national français pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010, consulté en ligne sur www.HCSP.fr, le 14 juin 2021.

Hnich H. (2017). La résistance bactérienne : mécanismes et méthodes de détection au laboratoire. Thèse de Doctorat en Médecine. Université Sidi Mohamed Ben Abdellah .272.149pp.

Hurlbert R.E.(1997). Echanges microbiens et génétiques. Chapitre IX, *Microbiology - 101 Science* (Traduction). Consulté le 14 juin 2021 sur http://www.gch.ulaval.ca/agarnier/bcm20329/hur_c09.htm

G

Gharsa H ., Dziri R ., Klibi N ., Chairat S ., Lozano C ., Torres C ., Bellaaj R ., Slama KB. (2016). Environmental *Staphylococcus aureus* contamination in a Tunisian hospital. *J Chemother*. 2016 Dec;28(6):506-509.

Gogny M ., Puyt J.D ., Pellerin J.L .(2001). Classification des principes actifs. L'arsenal thérapeutique vétérinaire, Editions le point vétérinaire. p 165-168.

Guiraud JP., 2003. Microbiologie alimentaire. Ed. Dunod, Paris, 651p.

Guiraud JP., Rosec, J.P., 2004. Pratique des normes en microbiologie alimentaire. AFNOR. France. 298p.

K

Kesah C ., Ben Redjeb S ., Odugbemi TO ., Boye CSB ., Dosso M ., Ndinya Achola JO ., Koulla-Shiro S ., Benbachir M ., Rahal K ., Borg M . (2003). Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in eight African hospitals and Malta . *Clin Microbiol Infect* , (9): 153–156 .

Khachatourians, G.G. (1998) Agricultural use of antibiotics and the evolution and transfer of antibiotic-resistant bacteria. *Can Medic Assoc J.* 159 : 1129-1136.

Knothe, G.P., Shah, P., Kremery, V., Antai, M., Mitsuhashi, S. (1983). Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumonia* and *Serratia marcescens*. *Infection.* 11 : 315-317.

L

Levy, S.B. (1998). The challenge of antibiotic resistance. *Scientific American*, 278 : 32-39.

Lowy, Franklin D. 2003. « Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus* ». *The Journal of clinical investigation* 111 (9): 1265-73.

M

Madigan, M.T., Martinko, J.M. and Parker, J. (2000). In: *Brockbiology of microorganisms*, Prentice Hall Upper Saddle River, NJ, USA. Ninth Edition, pp : 749-771.

Mairi A ., Touati A ., Lavigne JP.(2020). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* ST80 Clone: A Systematic Review . *Toxins* 2020,12,119: 2-21.

Mairi A ., Touati A ., Pantel A ., Zenati K ., Yahiaoui AM ., Dunyach CR ., Sotto A ., Lavigne Jp .(2019). Distribution of Toxinogenic Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* from Different Ecological Niches in Algeria .*Toxins* 2019,11,500: 2-14

Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R., Mandell, D.B., (2009). Principles and practice of infectious diseases. Sixième édition, Elsevier, Churchill Livingstone éditeurs, USA. Édition en ligne. <http://www.ppidon-line.com>.

Mangin L. (2016). « Antibiotiques et résistances : enquête sur les connaissances et les comportements du grand public ». Thèse de Doctorat en Sciences pharmaceutiques. Université de Lorraine. France

Matallah AM ., Bouayad L ., Boudjellaba S ., Mebkhout F ., Hamdi TM ., Ramdani-Bouguessa N . (2019). *Staphylococcus aureus* isolated from selected dairies of Algeria: Prevalence and susceptibility to antibiotics , *Veterinary World* EISSN ; (12) : 2231-0916.

Mohamed Amine Ouidri . (2018). Screening of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* during admission of patients to Frantz Fanon Hospital, Blida, Algeria , *New Microbe and New Infect* ; 23: 52–60.

N

Nauciel, Charles, et Jean-Louis Vildé. 2005. Bactériologie médicale. 2eme éd. paris: Elsevier Masson

O

Ogawara H., (1981). Antibiotic resistance in pathogenic and producing bacteria with special reference to betalactam antibiotics. *Microbial. Rev.* 45 (4), 591-619.

Ouchenane Z ., Smati F., Rolain JM ., Raoult D.(2010). *Molecular characterization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates in Algeria. Pathologie Biologie.e* 59 (2011) :129-132.

Ouchenane Z ., Smati F ., Rolain JM ., Raoult D . (2010). Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Algeria . Elsevier Masson SAS ,59 (2011) : 129–132.

P

Pallasch TJ , (2003). Antibiotic resistances . Dental Clinical of North America.47 : 623-639.

Prescott JF., Baggot JD., Walker RD .(2000) Antimicrobial drug resistance and its epidemiology. In: Iowa State University Press. Antimicrobial therapy in veterinary medicine. 3rd edition.:27-49.

Pitout, JD., Hanson, ND., Church, DL., Laupland KB., (2004). Population-based laboratory surveillance for Escherichia coli-producing extended-spectrum β -lactamases: importance of community isolates with blaCTX-M Genes. Clin Infect Dis. 38 :1736-1741.

R

Rahmani A ., Meradi L ., Malawi K ., Khanfouf F.(2021). Phenotypic characterization of antimicrobial drug resistance of *Staphylococcus aureus* and *S. epidermidis* strains isolated from various community infections in Oum El Bouaghi city, Algeria, BIODIVERSITAS ; (22)5 : 2665-2671.

Ramdani-Bouguessa N ., Bes M ., Hélène M ., Francois F., Marie-Elisabeth R ., Gerard L ., Francois V., Tazir M ., Etienne J. (2005). Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains Resistant to Multiple Antibiotics and Carrying the Panton-Valentine Leukocidin Genes in an Algiers Hospital . Antimicrobial agents and chemotherapy,50(3) :1083-1085.

Rebiahi SA ., Abdelouahid DE ., Rahmounb M ., Abdelali S ., Azzaoui H . (2011). Emergence of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* identified in the Tlemcen university hospital (North-West Algeria). Médecine et maladies infectieuses; 41 (2011) :646-651.

S

Sanders CC., Sanders WE . (1992) . B-lactam resistances in gram-negative bacteria : global trends and clinical impact . Jr Clin Infect Dis . 15: 824-839.

Schwarz S., Chalus-Dancla E. 2001. Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. J. Vet. Res. 32, 201-25.

Smith TL ., Pearson ML ., Wilcox KR ., Cruz C ., Lancaster MV. (1999). Emergence of vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. For glycopeptides-Intermediate *Staphylococcus aureus*. Volume 340 N°7, New Engl. J. Med.; 340 (7): 493-501.

Sutra L. 1998. *Staphylococcus aureus*. In Manuel de bactériologie alimentaire. Sutra, L., Federighi, M. et Jouve, J. L. Ed. Poly tech. 308p.

T

Tamendjari S ., Bouzebda FA ., Chaib L ., Aggad H ., Ramdani M ., Bouzebda Z . (2021) . Antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from raw cow and goat milk produced in the Tiaret and Souk Ahras areas of Algeria, Veterinary World, EISSN ; (12) :2231-0916.

Titouche Y ., Hakem A ., Houali k ., Meheut T ., Vingadassalon N ., Ruiz-Ripa L ., Salmi D ., Chergui A ., Chenouf N ., Hennekinne JA ., Torres C ., Auvray F. (2019). Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ST8 in raw milk and traditional dairy products in the Tizi Ouzou area of Algeria, J. Dairy Sci,102 : 6876–6884 .

Titouche Y ., Houali K ., Ruiz-Ripa L ., Vingadassalon N ., NIA Y ., Fatihi A ., Cauquil A ., Bouchez P ., Bouhier L ., Torres C ., Hennekinne JA . (2020). Enterotoxin genes and antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from food products in Algeria . Journal of Applied Microbiology : 1-26 .

Tutin C 2011 Résistance aux antibiotiques. A l’affiche médecine. Panorama du médecin; 5228 :7

V

Vernozy-Rozand C., 1997. Méthode d’identification des staphylocoques. In microbiologie alimentaire : techniques de laboratoire. Larpent, J. P. Ed. Tec. et Doc., Lavoisier, Paris. 1073p.

W

Walsh C. (2003) Antibiotics: Actions, Origins, Resistance. ASM Press 335 pages.

Wolfgang, M., Van Putten, J.P.M., Hayes, S.F. and Koomey, M., (1999). The comP locus of *Neisseria gonorrhoeae* encodes a type IV prepilin that is dispensable for pilus biogenesis but essential for natural transformation. *Molecular Microbiology*. 31, 1345-1357

Wright, G.D. 2010. Q&A: Antibiotic resistance: where does it come from and what can we do about it? *BMC Biol.* 8, 123.

Y

Yamashita SK ., Louie M ., Simor AE ., Rachlis A . (2000). Microbiological surveillance and parenteral antibiotic use in a critical care unit. *Can J Infect Dis.* 11 : 107-111.

Z

Zaia 2014, Université de Limoges faculté de pharmacie , Thèse de doctorat < La résistances bactérienne aux antibiotiques : Apparition et stratégies de lutte > .

Zeba B . (2005). Overview of β -lactamase incidence on bacterial drug resistance. *African journal of biotechnology*, 4 (13) :1559-1562.