

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA - Bejaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Microbiologie
Filière : Sciences biologiques
Option : Microbiologie en Secteur Biomédical et Vétérinaire



Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

*Prévalence des souches d'entérobactéries
productrices de carbapénémases et de
staphylococcus aureus résistant à la
méthicilline*

Présenté par :
KHELIFI Fazia et ZEMMOUCHE Dihia

Soutenu le: 18 Juin 2017

Devant le jury composé de:

Mr. AMIR N.	MCA	Président
Pr.TOUATI A.	Professeur	Encadreur
Mme.KERAMANE B.	MAA	Examinatrice

Année universitaire : 2016 / 2017

Remerciements

Nous tenons à remercier le Pr A. TOUATI et M^{elle} A. MAIRI pour tous les conseils et leur encouragement pendant la durée de ce travail.

Nous tenons également à exprimer nos vifs remerciements aux membres de jury Mr Amir et M^{me} Keramane pour avoir accepté d'évaluer ce travail.

Nous remercions le personnel de l'hôpital Khelil Amrane, des polycliniques Ihaddaden et Sidi Ahmed pour leur accueil, et les patients pour leur consentement et leur compréhension.

Sans oublier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail en particulier le personnel de la clinique médico-chirurgicale « Les Oliviers».

Enfin nous remercions nos amis du laboratoire d'écologie microbienne.

Dédicaces

Je dédie ce travail à mes très chers parents, mes frères et ma sœur ainsi

qu'à toute ma famille et amis(es).

Khelifi Fazia

Dédicaces

A ma chère maman qui m'a donné la vie, qui a comblé ma vie de tendresse, d'affection et de compréhension, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, elle a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me conseiller, à me donner l'aide et à me protéger.

*A mon père qui a fait beaucoup d'efforts pour mon bien être et qui m'a toujours soutenu durant toutes mes études.
J'espère que tu seras toujours fier de moi*

A mon adorable petit frère Edir à qui je souhaite un avenir plein de bonheur et de réussite, que dieu te garde et te protège.

A mon cher ami Hocine.

ZEMMOUCHE Dibia

Le sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Partie I : Etude épidémiologique du portage rectal des souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmases chez la mère et le nouveau-né.

Introduction..... 1

Matériel et méthodes

I.	Prélèvements.....	4
II.	Recherche des EPC.....	4
III.	Etude de la sensibilité aux antibiotiques.....	5
IV.	Recherche de production de carbapénèmases par le test de Hodge.....	6
V.	Etude statistique.....	7

Résultats

I.	Caractéristiques de la population étudiée.....	8
II.	Souches EPC isolées.....	8
III.	Facteurs influençant le portage des souches EPC chez les mères.....	9
IV.	Facteurs influençant le portage des souches d'EPC chez les nouveau-nés.....	10
V.	Transmission mère/nouveau-nés des souches d'EPC.....	11

Discussion et conclusion.....12

Partie II : Recherche de *S. aureus* résistant à la méthicilline isolé de pus du pied diabétique et des suppurations postopératoires.

Introduction.....14

Synthèse bibliographique

I.	Historique.....	16
II.	Définition.....	16
III.	Habitat et transmission.....	16
IV.	Caractères biologiques.....	17
V.	Facteurs de virulence.....	18
VI.	Pathogénicité.....	19
VII.	Historique et définition des antibiotiques.....	21
VIII.	<i>S. aureus</i> résistant à la méthicilline.....	21
IX.	Evolution de la résistance de <i>S. aureus</i> aux antibiotiques.....	21
X.	Le SARM-H et le SARM-C.....	24

Matériel et méthodes

I.	Prélèvements.....	25
II.	Isolement de <i>S. aureus</i>	25
III.	Identification de <i>S. aureus</i>	26
IV.	Etude de la sensibilité des souches aux antibiotiques.....	26

Résultats

I.	Caractérisation de la population étudiée.....	28
II.	Caractérisation des souches <i>S. aureus</i> isolées.....	30
III.	Caractérisation des souches SARM.....	30

Discussion et conclusion.....34

Références bibliographiques

Annexes

Liste des abréviations

AMC :	Amoxicilline-Clavulanate
ATM :	Aztréonam
B-lactamase :	Bêta-lactamase
BLSE :	βêta-Lactamases à Spectre Etendu
BMR :	Bactérie multi résistante
BORSA :	Borderline Oxacilline Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
CHIPS :	Protéine inhibitrice de chimiotaxie
CIP:	Ciprofloxacine
CLSI, 2014:	Clinical and laboratory standards institute, 2014
CTX :	Céfotaxime
C3G :	Céphalosporine de 3 ème génération
C4G :	Céphalosporine de 4 ème génération
DA :	Clindamycine
EPC :	Entérobactéries Productrices de Carbapénèmases
EUCAST :	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FEP :	Céfépime
FOX :	Céfoxitine
IMP :	Imipénème
<i>K. pneumonia :</i>	<i>Klebseilla pneumonia</i>
KPC :	<i>Klebseilla pneumoniae</i> Carbapenemase
MBL :	Métallo-bêta-lactamases

MODSA :	Modified <i>Staphylococcus aureus</i>
OX :	Oxacilline
OXA-48 :	Oxacillinase-48
PCR :	Polymerase chain reaction
PIP :	Pipéracilline
PLP :	Protéine Liant la Pénicilline
PVL :	La leucocidine de Panton-Valentine
R :	Résistant
RA :	Rifampicine
S :	Sensible
<i>S. aureus</i> :	<i>Staphylococcus aureus</i>
SAK :	Staphylokinase
SARM :	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
SARM-C :	SARM communautaire
SARM-H :	SARM hospitalier
SASM :	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline
SCC<i>mec</i> :	Staphylococcal Cassette Chromosome <i>mec</i>
TIC:	Ticarcilline
TOB :	Tobramycine
TSB:	Bouillon Trypticase Soja
TSST-1 :	Toxine du choc staphylococcique
VA :	Vancomycine
VISA :	<i>Staphylococcus aureus</i> intermédiaire à la méticilline
VRSA :	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline

Liste des figures

Numéro de la figure	Titre de la figure	Page
Figure 1	Le test de Hodge	7
Figure 2	Les taux de résistances aux différentes familles d'antibiotiques	9
Figure 3	Photographie représentant <i>S. aureus</i> sous microscope électronique	17
Figure 4	Photographie représentant le milieu Chapman avec des colonies de <i>S. aureus</i>	25
Figure 5	Répartition des SARM selon l'âge	31
Figure 6	Répartition des SARM selon le service	32
Figure 7	Répartition des SARM selon l'hospitalisation antérieure	33

Liste des tableaux

Numéro du tableau	Titre du tableau	Page
Tableau I	Antibiotiques testés	6
Tableau II	Influence de quelques caractéristiques épidémiologiques sur le portage des souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmases chez les mères	10
Tableau III	Influence de quelques caractéristiques épidémiologiques sur le portage des souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmases chez les mères et les nouveau-nés	11
Tableau IV	Résultat de l'étude statistique des taux de portage des souches d'EPC chez le couple mère/nouveau-né	11
Tableau V	Diamètres critiques et charge des disques des antibiotiques	27
Tableau VI	Répartition des patients selon le sexe	28
Tableau VII	Répartition des patients selon le service	29
Tableau VIII	Répartition des patients selon l'antibiothérapie, hospitalisation et la chirurgie antérieure	29
Tableau IX	Profils de résistance des souches aux différents antibiotiques testés	30

Partie I

Introduction

Introduction

Dans la période néonatale, l'établissement d'une microflore commensale normale joue un rôle important dans le développement des défenses immunitaires. L'intestin fœtal est stérile mais la colonisation commence immédiatement après la naissance et est influencée par le mode d'accouchement, le régime alimentaire, les niveaux d'hygiène et les médicaments (O'Hara et al., 2006). Les entérobactéries représentent des colonisateurs précoces, bien que des différences dans la composition de la microflore intestinale et l'incidence de l'infection se produisent chez les nourrissons nourris au sein et à la formule. Il semble que ces bactéries pionnières puissent moduler l'expression des gènes dans l'hôte pour créer un environnement approprié pour eux-mêmes et empêcher la croissance d'autres bactéries introduites plus tard dans l'écosystème (Sakata et al., 2010).

Cependant, la pertinence et l'effet des bactéries résidentes sur la physiologie et la pathologie d'un hôte ont été bien documentés. Les principales fonctions de la microflore intestinale incluent les activités métaboliques qui entraînent le sauvetage de l'énergie et des nutriments absorbables, des effets trophiques importants sur les épithéliums intestinaux et sur la structure et la fonction immunitaire et la protection de l'hôte colonisé contre l'invasion par des micro-organismes pathogènes exogènes et à développer l'immunité de l'hôte et à maintenir la santé tout au long de la vie (Langhendries et al., 2012).

Le nouveau-né est considéré comme un immun-incompétent, dépourvu de tout germe. Dans la période néonatale, l'établissement d'une microflore commensale normale provenant des flores de la mère (flore fécale, nasal et vaginale) ou de l'environnement (entourage, personnel soignant...). Le type d'accouchement influence le développement de la flore commensale chez le nouveau-né (Makino et al., 2013). L'absence de la flore microbienne chez le nourrisson peut provoquer diverses complications infectieuses et gastro-intestinales et empêche le développement immunitaire fœtal qui peut réduire le risque de résultats défavorisés en matière de santé (Stinson et Payer, 2017).

Les membres de la famille des *Entérobacteriaceae* font parti de la flore intestinale normale et sont parmi les agents pathogènes humains les plus courants, provoquant diverses infections (telles que la cystite, la septicémie, pneumonie...etc.). Les *Entérobacteriaceae* sont la source d'infections acquises dans les communautés et les hôpitaux. Ils ont la propension à se propager facilement entre les humains et d'acquérir du matériel génétique grâce au transfert horizontal de gènes, médié principalement par des plasmides et des transposons (Nordmann et Naas, 2011). Les infections à entérobactéries chez le nouveau-né peuvent inclure la

Introduction

bactériémie, les infections des voies respiratoires inférieures, les infections de la peau et des tissus mous, les infections des voies urinaires (**Delli et Owens, 2007**).

Les β -lactamines constituent la famille d'antibiotique la plus utilisée dans les traitements curatifs contre de nombreux organismes Gram-positif et Gram-négatif. Elles contiennent un noyau β -lactame dans leur structure moléculaire. Elles incluent les dérivés de la pénicilline, les céphalosporines, les monobactâmes, les carbapénèmes et les inhibiteurs des β -lactamases (**Holten, 2000**).

Les carbapénèmes sont des β -lactamines souvent utilisées en dernier recours dans le traitement des infections à bacilles à Gram négatif multi résistants. Les carbapénèmes entrent dans les bactéries Gram-négatives à travers les protéines de la membrane externe (porines) et atteignent l'espace péri plasmique, où elles acyloyle les PLP. Les carbapénèmes ont la capacité de se lier à de multiples PLP différentes, aboutissant à la lyse des cellules. Les carbapénèmes ont le plus large spectre dans la famille des β -lactamines (**Matos et al., 2012**).

Les bactéries Gram négatives utilisent deux mécanismes principaux pour développer une résistance aux carbapénèmes: la production de carbapénémases (résistance enzymatique) ou une combinaison de mutations de porines et la production d'autre type de β -lactamase. Les bactéries qui produisent des carbapénémases, des enzymes qui hydrolysent les carbapénèmes, peuvent également hydrolyser d'autres β -lactamines, incluant les pénicillines, les céphalosporines et les monobactames. Les β -lactaminases à Spectre Etendu (BLSE) et les céphalosporinases confèrent une résistance aux carbapénèmes uniquement s'elles sont associées à des altérations ou à la perte des porines. La classification moléculaire d'Ambler incluent les carbapénémases de classe A, B et D. Les carbapénémases de classe A et D possèdent une sérine dans leur site actif, alors que la classe B, les métallobetalactamases (MBL) nécessitent des ions Zn^{2+} (**Kumarasamy et al., 2010**).

Une grande variété de carbapénémase a été identifiée chez les entérobactéries appartenant aux trois classes de β -lactamases. Les producteurs de KPC ont été signalés, principalement des isolats nosocomiaux de *K. pneumoniae* et, dans une moindre mesure d'*E. coli* et d'autres espèces d'entérobactéries (**Pfeifer et al 2012**). Les métallobetalactamases (MBL) de classe B (MBL) sont principalement de type β -lactamases VIM et IMP (NDM-1). Les carbapénémases du type OXA-48 ont été identifiées pour la première fois chez une souche de *K. pneumoniae* isolée en Turquie en 2003. Depuis lors, les souches productrices

Introduction

d'OXA-48 ont été largement rapportée en Turquie et dans le bassin méditerranéen (**Nordmannet *al.*, 2011**).

La carbapénèmase OXA-48 est apparue comme une importante carbapénèmase associée aux *Entérobacteriaceae*. L'OXA-48 hydrolyse fortement les pénicillines, et faiblement les carbapénèmes. En outre, elle montre une activité très faible contre les céphalosporines à large spectre comme les C3G et les C4G (**Mathers et al., 2013**).

Les conséquences cliniques liées à la propagation des producteurs de type OXA-48 peuvent être très importantes, car beaucoup de ces producteurs sont classés comme sensibles aux carbapénèmes selon les recommandations d'EUCAST ou CLSI. Les difficultés liées à la détection des producteurs d'OXA-48 ont joué un rôle important dans leur dissémination. Actuellement, les enzymes de type OXA-48 représentent une source potentielle d'échec clinique pour le traitement des infections à *Entérobacteriaceae* (**Pfeifer et al., 2012**). Le portage de souches d'EPC par les femmes enceintes, constitue un facteur de risque majeur pour le transfert de ces souches vers les nouveau-nés lors de l'accouchement, soit par voie naturelle ou par césarienne. Les défenses muqueuses immatures contribuent à une sensibilité accrue des nouveau-nés aux agents pathogènes (**Gray et al., 2017**).

L'utilisation croissante des carbapénèmes pour traiter les infections dues aux bactéries Gram négatif multirésistantes a contribué à la diffusion mondiale des résistances aux carbapénèmes. Cette émergence constitue un véritable défi en cela qu'elle conduit à des impasses thérapeutiques (**Bradford et al., 2015**).

Le but de notre étude est l'évaluation de la prévalence du portage des souches d'EPC chez les mères et leurs nouveau-nés et de déterminer les facteurs de risques favorisant ce portage ainsi que d'étudier la transmission mère-nouveau-né de ces souches.

Matériel
&
méthodes

Matériel et méthodes

La Clinique médico-chirurgicale «Les Oliviers», située dans la ville de Tizi Ouzou, Algérie se compose de trois services: maternité, néonatalogie et de chirurgie. Cette unité contient 9 chambres contenant 40 lits, 10 berceaux, 3 blocs opératoire, 3 salles de réanimation, une réception, 3 salles de soins et un laboratoire d'analyse médicale.

Le personnel infirmier se compose de 10 sages-femmes et 20 infirmières. Le personnel médical comprend 20 médecins conventionnés et 15 gynécologues.

I-Prélèvements

1. prélèvements rectaux

Des prélèvements rectaux ont été effectués sur un total de 57 mères et 57 nouveau-nés au niveau du service de maternité de la clinique privée « les oliviers » de la wilaya de Tizi-Ouzou durant la période allant du 17 Février au 10 Avril 2017. Après transport à 4 C° au laboratoire d'écologie microbienne de l'université de Bejaia, l'analyse a été effectuée.

Une fiche de renseignements a été remplie et comporte des informations concernant la mère (telles que l'antibiothérapie, l'hospitalisation antérieure... etc) et le nouveau-né (telles que le poids, le sexe... etc).

2. Prélèvements de l'environnement hospitalier

Un total de 22 prélèvements de l'environnement hospitalier a été effectué sur des surfaces (tables d'accouchement, masque à oxygène ... etc) dans le service maternité et chirurgie. Les prélèvements ont été réalisés par écouvillonnage, ensuite transportés et analysés au niveau du laboratoire d'écologie microbienne de l'université de Bejaia.

II-Recherche des EPC

Le protocole d'isolement des souches que nous avons utilisé est celui mis au point par Mlle MAIRI Asia dans le cadre de sa thèse de doctorat au niveau du laboratoire d'écologie Microbienne.

L'écouvillon a été ensemencé dans 1ml de bouillon Trypticase Soja (TSB) et puis incubé à 37C° pendant 24h.

Matériel et méthodes

Après incubation, un volume de 50µl du TSB a été introduit dans 1ml de bouillon TSB additionné de la vancomycine (32µ /ml) et de l'ertapénème (0.5µg/ml). Après incubation à 37C° pendant 24h, les tubes TSB positifs ont été ensemencés sur gélose Mac Conkey additionnée des mêmes antibiotiques que ci-dessus. Les géloses ont été incubées à 37C°/24h.

Les colonies suspectées des Entérobactéries productrices de carbapénèmases ont été repiquées sur gélose Mac Conkey pour purification. Après purification, la sensibilité des souches au méropénème a été testée par la méthode de diffusion sur gélose Mueller Hinton, selon les recommandations de l'EUCAST. Les souches présentant un diamètre \leq à 25 mm ont été retenues. L'identification des souches a été faite par spectrométrie de masse MALDI-TOF au niveau du laboratoire de bactériologie du CHU de Nice par Mlle MAIRI Asia.

III-Etude de la sensibilité des souches aux antibiotiques

La sensibilité des souches d'entérobactéries aux antibiotiques a été testée par la méthode de l'antibiogramme standard par diffusion sur gélose Mueller Hinton, selon les recommandations du comité Européen de l'antibiogramme EUCAST 2017. Des disques d'antibiotiques ont été déposés sur gélose Mueller Hinton ensemencée par écouvillonnage à partir d'une suspension bactérienne et incubée a 37 C° à 24h. Les diamètres d'inhibition ont été interprétés selon les recommandations de l'EUCAST ,2017.

Tableau I : Antibiotiques testés

Antibiotique	Abréviation	Charge (µg)	Diamètre critique	
			S	R
Céfoxitine	FOX	30	≥19	<19
Ceftazidime	CAZ	30	≥22	<19
Céfotaxime	CTX	30	≥20	<17
Céfépime	FEP	30	≥27	<21
Ticarcilline	TIC	75	≥23	<23
Piperacilline	PIP	30	≥20	<17
Amoxicilline-clavulanate	AMC	20+10	≥19	<19
Aztréonam	ATM	30	≥24	<21
Ciprofloxacine	CIP	5	≥26	<24
Gentamicine	GN	15	≥17	<14
Co-trimoxazole	SXT	1,25+23,75	≥18	<15
Amikacine	AKN	30	≥16	<13
Acide nalidixique	Nal	30	≥20	<17

IV- Recherche de production de carbapénémases par le test de Hodge :

La production d'une carbapénémase a été détectée par le test de Hodge après avoirensemencé une gélose Mac Conkey avec une souche de référence sensible aux carbapénèmes (*E. coli* ATCC 25922). Un disque d'imipénème a été déposé au centre de la boîte. Après, la souche à tester, le témoin positif (*K.pneumoniae* KPC3) et le témoin négatif (*E. coli* ATCC 25922) ont été ensemencés sous forme de stries déposées à partir du disque d'imipénème vers là. Après incubation à 37C° pendant 24h, la production d'une carbapénémase a été détectée par une distorsion de la zone d'inhibition autour du disque d'imipénème (Figure1).

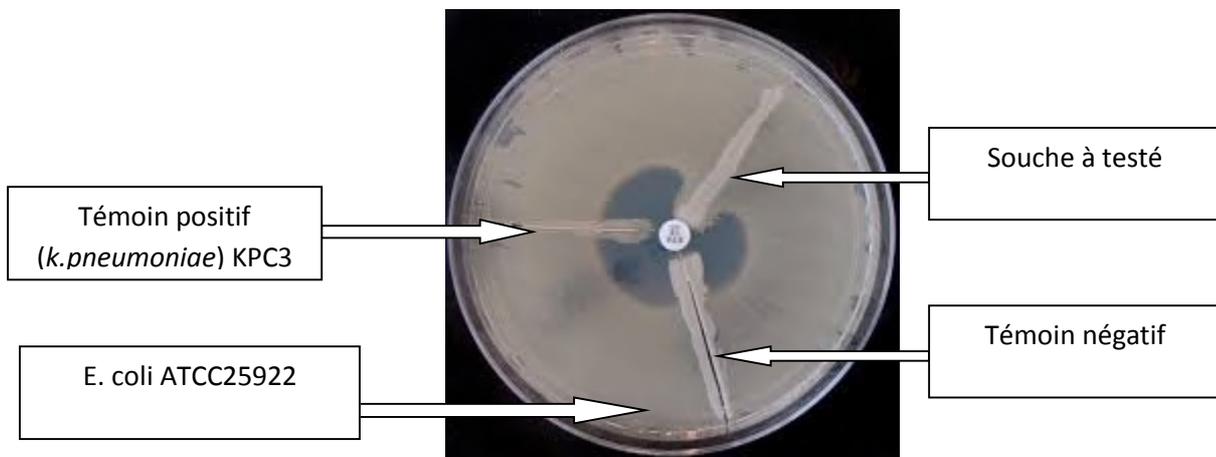


Figure 1 : Test de Hodge

V-Etude statistique

Deux tests statistiques (le test de Khi-deux (χ^2) et le test exact de Fisher) ont été effectués en utilisant le logiciel XL Stat 2015 pour vérifier la significativité entre les taux de portage obtenus chez les mères et les nouveau-nés. La différence entre les fréquences a été considérée comme étant significative lorsque la p-value est inférieur ou égale à 5% (p-value \leq 5%).

Résultats

I- Caractéristiques de la population étudiée

Au total 57 mères et 57 nouveau-nés ont été inclus dans notre étude. Toutes les mères ont accouché par césarienne. Les caractéristiques épidémiologiques pour ces 57 mères sont comme suit :

- ✓ Quarante et une femmes (71,9%) ont été déjà hospitalisées avant le jour du prélèvement,
- ✓ Vingt-cinq femmes (43,8%) ont été sous une antibiothérapie dans les 6 mois précédents le prélèvement,
- ✓ Dix femmes (17,5%) présentaient une maladie chronique (diabète gestationnelle, tension...etc),
- ✓ Trente-sept femmes (64,9%) ont subi une intervention chirurgicale avant le jour du prélèvement,
- ✓ Trente-trois femmes (57,9%) sont à leur première grossesse,
- ✓ Onze femmes (19,3%) ont déjà voyagé en dehors du pays,

Parmi les 57 nouveau-nés, un total de 29 nouveau-nés (50,9%) est du sexe masculin contre 28 (49,1%) du sexe féminin.

II-Souches EPC isolées

Durant cette étude, un total de 16 souches de *K. pneumoniae* résistantes au méropénème ont été isolées, dont 11 souches chez les mères et 4 souches chez les nouveau-nés et 1 souche isolée de l'environnement hospitalier (surface du bloc opératoire). Le teste de Hodge a été positif pour toutes les souches indiquant la production probable d'une carbapénèmase. (Tableau 2).

Le diagramme suivant représente les pourcentages de résistance obtenue pour les 16 souches EPC. On note aussi que toutes les souches sont résistantes à la TIC , PIP et AMC. Pour les autres β -lactamines, des pourcentages allant de 6,3% à l'Aztréonam, à 68,8% pour la FOX ont été enregistrés.

Concernant les autres familles d'antibiotiques, toutes les souches ont été retrouvées sensibles aux différentes molécules testées sauf à l'acide nalidixique ou nous avons enregistré un taux de 56%.

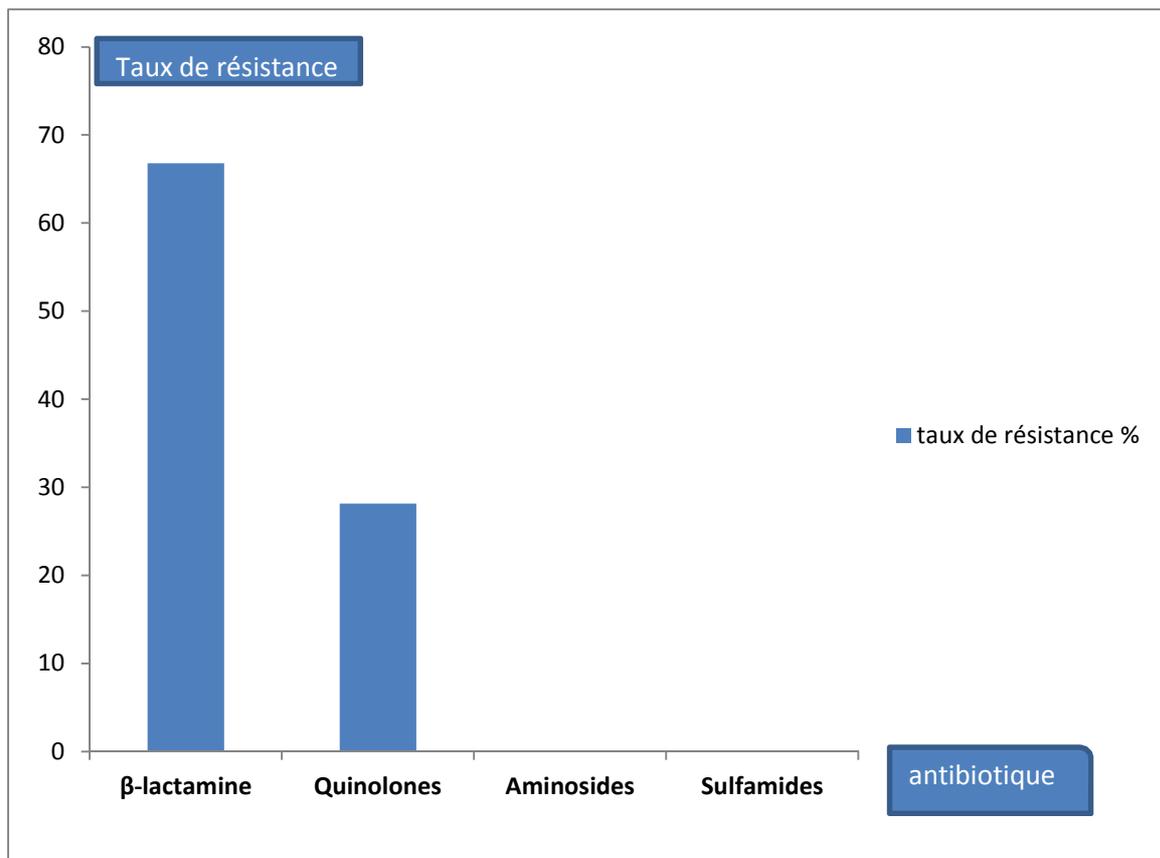


Figure 2 : Les taux de résistances aux différentes familles d'antibiotiques

III-Facteurs influençant le portage des souches d'EPC chez les mères :

Le taux de portage rectal des souches d'EPC observés chez les mères est de 19,3%(11/57).

Nous avons étudié statistiquement l'influence de certains facteurs (nombre de grossesses, antibiothérapie antérieure...etc.) sur les taux de portage des souches d'EPC chez les mères. Malgré que des différences ont été observées entre les taux obtenus, aucune différence significative n'a été observée (Tableau II).

Tableau II : Influence de quelques caractéristiques épidémiologiques sur le portage des souches d'EPC chez les mères.

		EPC+	EPC-	P-value
Age moyen \pm ET		33,21 \pm 4,56	33,3 \pm 4,47	1
Nombre de grossesse moyen \pm ET		1,5 \pm 0,94	1,44 \pm 1,05	1
Antibiothérapie antérieure	Oui	4(7,01%)	20(35,08%)	0,080
	Non	10(17,54%)	23(40,35%)	
Hospitalisation antérieure	Oui	8(14,03%)	33(57,9%)	0,25
	Non	6(10,52%)	10(17,5%)	
Maladie chronique	Oui	2(3,50%)	8(14,03%)	0,29
	Non	12(21,05%)	35(61,40)	
Chirurgie	Oui	8(14,03%)	27(47,36%)	0,25
	Non	6(10,52%)	16(28,07%)	

IV-Facteurs influençant le portage de souches d'EPC chez les nouveau-nés

Au cours de notre étude 57 nouveau-nés ont été étudiés pour le portage de souches d'EPC. Nous avons observé un taux de portage de souches d'EPC de 7%(4/57) chez les nouveau-nés.

Pour le portage de souches d'EPC, l'étude statistique n'a révélé aucune différence significative (P-value>0,05)

Tableau III : Influence de quelques caractéristiques épidémiologique sur le portage des souches d'EPC chez les nouveau-nés (N=57).

		EPC +	EPC-	p-value
Sexe	Masculin	2(6,9%)	27(93,1%)	0,40
	Féminin	2(7,1%)	26(92,9%)	

V-Transmission mère /nouveau-nés des souches d'EPC

Les taux de portage des souches d'EPC chez les mères et leurs nouveau-nés ont été analysés statistiquement afin d'étudier la transmission mère-nouveau-né de ces souches. Les résultats de ces analyses montrent que le portage de ces souches chez les nouveau-nés dépend significativement de leurs portage chez leurs mères (P-value<0,05).

Tableau IV : Résultats de l'étude statistique des taux de portage des souches d'EPC chez le couple mère/nouveau-né.

	EPC	P-value EPC
Mères porteuses/Bébés porteurs	4(7%)	0,05
Mères porteuse/Bébés non porteurs	10(17,5%)	
Mères non porteuses/Bébés porteurs	2(3,5%)	
Mères non porteuses/Bébés non porteurs	41(72%)	

Tableau II : Résultats de la résistance des souche aux antibiotiques

Code	Souche	Origine	Site	MEM	CTX	CAZ	AMC	ATM	FOX	FEP	PIP	TIC	GM	AKM	NAL	CIP	SXT
M(R)4	<i>K.pneumoniae</i>	mère	Rectal	23(R)	19(R)	20(R)	6(R)	31(S)	14(R)	29(S)	6(R)	6(R)	24(S)	24(S)	24(S)	25(S)	21(S)
M(R)6	<i>K.pneumoniae</i>	mère	Rectal	22(R)	19(R)	19(R)	6(R)	34(S)	13(R)	29(S)	6(R)	6(R)	25(S)	22(S)	17(R)	25(S)	21(S)
M(R)7	<i>K.pneumoniae</i>	mère	Rectal	23(R)	19(R)	21(R)	6(R)	33(S)	13(R)	27(S)	6(R)	6(R)	25(S)	25(S)	17(R)	24(S)	21(S)
M(R)9	<i>K.pneumoniae</i>	mère	Rectal	22(R)	19(R)	21(R)	6(R)	33(S)	14(R)	30(S)	6(R)	6(R)	23(S)	25(S)	16(R)	18(R)	20(S)
M(R)10	<i>K.pneumoniae</i>	mère	Rectal	20(R)	19(R)	21(R)	6(R)	31(S)	13(R)	30(S)	6(R)	6(R)	24(S)	24(S)	16(R)	24(S)	21(S)
M(R)11	<i>K.pneumoniae</i>	mère	Rectal	22(R)	19(R)	20(R)	6(R)	33(S)	13(R)	30(S)	6(R)	6(R)	25(S)	25(S)	18(R)	26(S)	21(S)
B(R)11	<i>K.pneumoniae</i>	N-né	Rectal	22(R)	22(S)	29(S)	6(R)	36(S)	24(S)	31(S)	6(R)	6(R)	23(S)	25(S)	29(S)	35(S)	19(S)
M(R)12	<i>K.pneumoniae</i>	mère	Rectal	22(R)	19(R)	20(R)	6(R)	31(S)	13(R)	28(S)	6(R)	6(R)	24(S)	24(S)	18(R)	25(S)	21(S)
M(R)14	<i>K.pneumoniae</i>	mère	Rectal	21(R)	19(R)	21(R)	6(R)	32(S)	12(R)	30(S)	6(R)	6(R)	24(S)	24(S)	17(R)	24(S)	21(S)
B(R)15	<i>K.pneumoniae</i>	N-né	Rectal	22(R)	19(R)	21(R)	6(R)	32(S)	13(R)	29(S)	6(R)	6(R)	24(S)	24(S)	18(R)	24(S)	20(S)
M(R)37	<i>K.pneumoniae</i>	mère	Rectal	22(R)	24(S)	26(S)	6(R)	35(S)	25(S)	30(S)	6(R)	6(R)	23(S)	23(S)	28(S)	35(S)	19(S)
B(R)37	<i>K.pneumoniae</i>	N-né	Rectal	22(R)	19(S)	28(S)	6(R)	35(S)	22(S)	30(S)	6(R)	6(R)	23(S)	24(S)	27(S)	39(S)	19(S)
M(R)38	<i>K.pneumoniae</i>	mère	Rectal	22(R)	38(S)	30(S)	6(R)	17(R)	17(R)	32(S)	6(R)	6(R)	25(S)	25(S)	28(S)	34(R)	20(S)
B(R)38	<i>K.pneumoniae</i>	N-né	Rectal	22(R)	22(S)	25(S)	6(R)	34(S)	25(S)	32(S)	6(R)	6(R)	24(S)	24(S)	28(S)	39(R)	19(S)
M(R)50	<i>K.pneumoniae</i>	mère	Rectal	22(R)	22(S)	27(S)	6(R)	35(S)	24(S)	30(S)	6(R)	6(R)	24(S)	24(S)	25(S)	39(S)	20(S)
Ehos1	<i>K.pneumoniae</i>	Env	Bloc-Opr	22(R)	19(R)	21(R)	6(R)	31(S)	13(R)	30(S)	6(R)	6(R)	22(S)	23(S)	17(R)	24(S)	20(S)
% de résistance				100%	63%	63%	100%	6,3%	68,8%	0%	100%	100%	0%	0%	56,3%	0%	0%

Discussion
&
conclusion

Discussion et conclusion

Dans cette étude prospective, nous avons évalué les taux de portage rectal des souches d'EPC ainsi que les facteurs favorisant ce portage chez les mères ayant accouché par césarienne et leurs nouveau-nés.

Le taux de portage des souches d'EPC chez les mères rapporté dans notre étude est de 19,3%, ce qui est largement supérieur à celui rapporté en 2016 par les deux étudiantes AIT BESSAI Sylia et BOUTEBTOUB Yasmina était de 1,7%. Leur travail a été réalisé au niveau de la maternité de Targa-ouzemour de la wilaya de Bejaia, constitue un premier rapport d'un portage mère-enfant en Algérie et inclue 357 mères.

L'analyse statistique a montré qu'aucun des facteurs étudiés (âge, maladie chronique, hospitalisation antérieure, antibiothérapie antérieure...) chez les mères ne semble être un facteur influençant le portage des souches d'EPC. Le même résultat a été rapporté en 2016 par BESSAI et BOUTEBTOUB.

Le taux de portage des souches d'EPC que nous avons obtenu chez les nouveau-nés est de 7%. Il est inférieur à celui rapporté en 2016 qui est de 9,5%, donc le nombre d'échantillon influence le taux de portage chez les mères. Notre étude a montré que le taux de portage chez les nouveau-nés des deux sexes est très proche. Il est de (7,1%) chez le sexe féminin et de (6,9%) chez le sexe masculin.

L'analyse statistique n'a montré aucune différence significative, donc aucun risque de transmission des souches d'EPC de mère au nouveau-né. Ce résultat est similaire à celui rapporté par BESSAI et BOUTEBTOUB en 2016. Les mêmes souches isolées chez les mères et les nouveau-nés ont été isolées à partir des surfaces du bloc opératoire du service de maternité. Cela peut être expliqué par la contamination de ces différentes surfaces par le portage fécal des mères porteuses de ces souches.

La diffusion de la résistance chez les entérobactéries revêt une importance clinique particulière. Les EPC sont le plus souvent résistantes à de multiples antibiotiques aboutissant à l'échec thérapeutiques. Les gènes de ces carbapénèmases sont généralement plasmidiques et se transfèrent très facilement d'une souche d'Entérobactéries à une autre (**Berger, 2011**).

Le principal réservoir des souches d'EPC est le tractus intestinal. Ces souches se retrouvent aussi au niveau des mains du personnel soignant, contribuant à une contamination du nouveau-né au moment de l'accouchement (**randrianira et al., 2009**). Les nourrissons ne

Discussion et conclusion

disposent pas d'un système immunitaire complet pour lutter contre les micro-organismes pathogènes en particulier les EPC. L'exposition au personnel de l'hôpital est le facteur de risque le plus important pour les nouveau-nés admis dans une unité de soins néonataux, cependant le taux de mortalité augmente (**Giuffré et Bonura, 2013**).

Le dépistage du portage rectal des EPC chez les mères avant l'accouchement, la désinfection locale des voies pour éliminer le risque de transmission de la mère à son nouveau-né au moment de la naissance. De plus, une décharge de ces BMR chez les mères porteuses est nécessaire pour réduire les risques de transmission.

Notre étude connaît certaines limites telles que la taille de l'échantillon, et elle construit un point de départ pour étudier la prévalence du portage rectal des Entérobactéries productrices de carbapénèmases chez des mères pour éviter le risque de transmission aux nouveau-nés.

Ce travail ouvre de nombreuses perspectives, il serait intéressant de compléter cette étude par :

- L'élargissement du spectre d'étude en incluant un échantillon plus représentatif.
- Caractérisation moléculaire pour l'identification phénotypique des souches.

Partie II

Introduction

Introduction

Les troubles trophiques du pied chez le diabétique sont la conséquence de plusieurs mécanismes physiopathologiques. Trois complications du diabète sont principalement en cause : la neuropathie, l'artériopathie et l'infection. Cette dernière qui peut survenir sur le terrain en présence d'une plaie, est un facteur majeur de gravité (**Malgrange, 2008**). Elle est non seulement la cause d'hospitalisation mais elle met en jeu le pronostic vital et plus souvent fonctionnel, quand la décision d'une amputation des membres inférieurs s'impose (**Toumi et al., 2011**).

Les infections du pied diabétique peuvent être causées par de nombreux agents pathogènes *mais S. aureus* est l'isolat prédominant (**Mattola et al., 2016**). *S. aureus* est un agent commensal qui peut coloniser plusieurs sites de l'hôte sans causer l'infection (**Djoudi et al., 2015**). Mais il peut, toutefois se révéler comme un pathogène opportuniste chez les patients diabétiques en tenant compte de la faible réponse immunitaire dans le tissu nécrosé et dans l'os (**Toumi et al., 2011**).

S. aureus est un agent pathogène pour les humains et les animaux, il affecte les patients hospitalisés et les personnes en bonne santé dans la communauté (**Gharsa et al., 2012**). Cette souche cause des maladies allant des infections cutanées à des maladies mortelles telles que des infections post-chirurgicales profondes, septicémie et syndrome du choc toxique staphylococcique (**Al-Talib et al., 2009**).

S. aureus est classée comme la deuxième cause la plus fréquente d'infections nosocomiales (environ 20% des patients en chirurgie acquièrent au moins une infection nosocomiale à *S. aureus* entraînant une augmentation de la morbidité et de la mortalité (**Boncompain et al., 2016**). Les mécanismes par lesquels cette souche échappe aux défenses de l'hôte et la production de multiples facteurs de virulence contribuent à la diversité et au risque des maladies staphylococciques (**Cervantes-García et al., 2015**).

L'émergence de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) ces dernières décennies pose un problème majeur thérapeutique car cette résistance est croisée (résistance à toute la famille des β -lactamines) (**Alam et al., 2015**). Elle est liée à l'acquisition par la bactérie d'un gène *mecA* codant une protéine liant la pénicilline (PLP) additionnelle appelée PLP2a, qui présente une affinité réduite pour l'ensemble des β -lactamines qui rend la bactérie résistante

Introduction

aux molécules de cette classe d'antibiotiques (**Namvar et al., 2015**). Récemment les souches de *S. aureus* ont développé une résistance à la vancomycine (Glycopetides) faisant craindre l'émergence de souches multirésistantes (**Chang et al., 2003**).

L'objectif de notre étude est d'isoler des souches de *S. aureus* à partir des prélèvements réalisés sur des patients présentant des ulcérations du pied diabétique et des suppurations postopératoires et d'estimer la prévalence des souches de SARM.

Synthèse
bibliographique

I. Historique

Les Staphylocoques ont été découverts dans un pus par Pasteur en 1880. En 1883 le chirurgien écossais Sir Alexander Ogston a créé le nom de «Staphylocoque» pour décrire ces grains (*kokkos*) groupés en amas irréguliers à la façon d'une grappe de raisin (*Staphylos*). En 1884 le médecin allemand, Friedrich J. Rosenbach a décrit 2 colonies pigmentées de staphylocoques et a proposé le nom *Staphylococcus albus* (latin pour "blanc") et *Staphylococcus aureus* (du latin aurum "or") (**Stryjewski et Corey, 2014 ; Avril et al., 2000**).

II. Définition

Le genre *Staphylococcus* appartient à la famille des *Staphylococcaceae* qui regroupe des espèces bactériennes constituées de cellules arrondies (coccis) à Gram positif qui sont immobiles et dispersées en amas à la façon d'une grappe de raisin (**Dellaras, 2014**).

L'espèce *Staphylococcus aureus* produit une coagulase, elle peut être commensale ou saprophyte mais elle est très souvent responsable d'infections pyogènes graves. Les espèces de *Staphylococcus* à coagulase négative sont habituellement commensales de la peau ou saprophytes, mais leur pouvoir pathogène est loin d'être totalement négligeable, *S. epidermidis* est la plus souvent rencontrée (**Avril et Fauchère, 2002**).

III. Habitat et transmission

S. aureus est un agent ubiquitaire. Un pourcentage élevé de la population humaine est porteur de *S. aureus* en permanence ou par intermittence au niveau de certains sites anatomiques (fosses nasales, gorge). À partir de ces sites de portage, cette espèce va coloniser les zones humides (aisselles) et d'autres sites comme les mains. *S. aureus* peut se retrouver aussi sur la peau ou au niveau des muqueuses d'animaux domestiques. Cette bactérie peut survivre longtemps dans le milieu extérieur (**Daurel et Leclercq, 2008**). *S. aureus* peut être trouvé comme un agent commensal mais il peut devenir pathogène (**Dağı et al., 2015**).

Synthèse bibliographique

La transmission s'effectue essentiellement par contact direct, la transmission indirecte est très rare. La plupart des infections nosocomiales sont acquises par l'exposition aux mains du personnel soignant après avoir été colonisé de façon transitoire par les staphylocoques de leur propre réservoir ou par un contact direct avec un patient infecté. Les épidémies peuvent également résulter de l'exposition à un seul transporteur à long terme ou à des sources environnementales, mais ces modes de transmission sont moins fréquents (Lowy, 1998).

IV. Caractères bactériologiques :

Caractères morphologiques

S.aureus est un cocci à gram positif, il se présente sous l'aspect de coques en petits amas, en diplocoques ou en très courtes chaînettes (3 à 5 éléments), mesurant de 0,8 à 1µm. Sur les cultures en milieu solide il se dispose en «grappe de raisin», alors qu'en milieu liquide il est souvent isolé, en diplocoque. Il est immobile et non sporulé (Le Minor et Véron, 1989).

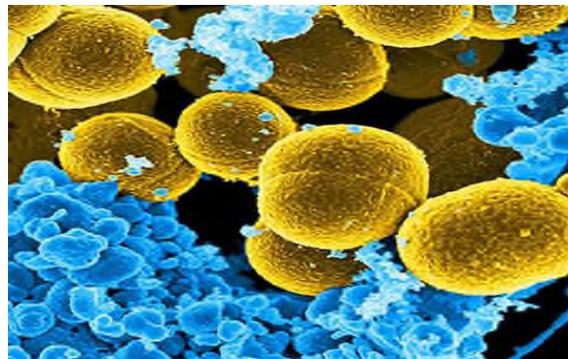


Figure 3 : Photographie représentant *S. aureus* sous microscope électronique

Caractères biochimiques

S. aureus possède une nucléase, une coagulase, une catalase mais pas d'oxydase. Il utilise le glucose et le mannitol et de nombreux autres sucres. D'autres caractères peuvent être recherchés: indole-, uréase+, réduction du tellurite de potassium, des nitrates en nitrites et production d'ammoniaque à partir de l'arginine. (Le Minor et Véron, 1989).

Caractères culturels

Après culture de 24 heures sur gélose nutritive, *S. aureus* donne des colonies produisant en général un pigment doré. Il pousse et fermente le mannitol sur milieu de Chapman, faisant virer le rouge de phénol au jaune. Ce milieu contient une concentration de 7,5% de NaCl qui inhibe la plupart des autres germes. L'espèce de *S. aureus* donne des colonies en pigment doré et une acidification (jaune) (Avril et Fauchère, 2002). *S. aureus* est un aéro-anaérobie facultatif mais sa croissance est préférable dans des conditions aérobies, sa température de croissance optimale est de 30-37°C. Le diamètre des colonies est d'environ 5 mm, elles sont élevées, circulaires, lisses, brillantes, translucides avec des marges et ces souches peuvent produire une capsule (Bergey's, 2009).

V. Facteurs de virulence de *S. aureus*

La capsule bactérienne

Dans de nombreuses souches de *S. aureus*, l'évasion immunitaire est renforcée par une capsule qui protège contre la phagocytose. (Dastgheyb et Otto, 2015). Et cela permet la dissémination de *S. aureus* dans le sang et les tissus au cours de l'infection (bactériémie). Entre 70 et 80% des isolats humains produisent l'un des sérotypes, 5 et 8 (Vuong et al., 2015).

Les adhésines et diverses protéines

La fixation de *S. aureus* à la surface de la cellule hôte afin d'initier le processus de colonisation est médiée par plusieurs adhésines. Il s'agit de protéines ancrées de manière covalente aux peptidoglycanes. *S. aureus* a également d'autres protéines spécifiques qui peuvent avoir un impact profond sur le système immunitaire inné et adaptatif. Des exemples de ce genre de protéines sont l'inhibiteur du complément staphylococcique (SCIN), la protéine inhibitrice de la chimiotaxie (CHIPS) et la staphylokinase (SAK) (Bien et al., 2011).

Les exoenzymes

Les souches de *S. aureus* sécrètent plusieurs exoenzymes extracellulaires dont la fonction est considérée comme la perturbation des tissus afin d'acquérir des nutriments pour la croissance bactérienne et faciliter la dissémination bactérienne de l'hôte, ou l'inactivation des mécanismes de défense de l'hôte. Ces exoenzymes comprennent les lipases qui dégradent les acides gras, hyaluronidase qui dégrade l'acide hyaluronidase, la protéase, la nucléase qui clive l'acide nucléique et la staphylocoagulase qui joue un rôle dans la coagulation du plasma. (Costa et al., 2013).

Les toxines

Les toxines superantigéniques: les principales sont la toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1) et les entérotoxines A à E, G, I à U, ce groupe de toxines agit par activation du système immunitaire et libération de cytokines de l'inflammation, et par des réactions auto-immunes. Les toxines formant des pores : les toxines à hélice alpha, alpha-hémolysine, gamma-hémolysine et la leucocidine de Panton-Valentine, ce groupe de famille agit par la destruction des cellules de défense de l'hôte par formation de pores au niveau des membranes cellulaires et les toxines à activité protéolytique : les exfoliatines (Couderc, 2015).

VI. Pathogénicité de *S. aureus*

Septicémie et différentes infections

S. aureus est responsable d'une septicémie, des infections de la voie respiratoire, des infections osseuses et articulaires (causées par la PVL), des infections du système nerveux central et des infections urinaires (Dastgheyb et Otto, 2015).

Le choc toxique staphylococcique

Sa forme mineure est la scarlatine staphylococcique. Ces deux syndromes sont dus à la diffusion de la toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1) ou d'entérotoxines (Nhan et al., 2012). Le choc peut être d'origine menstruelle ou non, Les cas non

menstruels ont été associés à des infections localisées, à une chirurgie ou à des piqûres d'insectes (**Lowy, 1998**).

Le syndrome d'exfoliation

Il est aussi appelé le syndrome de Ritter chez le nouveau-né ou syndrome de la peau ébouillantée et sa forme mineure localisée est l'impétigo bulleux. Ces deux syndromes sont dus à la diffusion d'exfoliatines (**Dumitrescu et al., 2012**).

Les infections cutanées primitives

Elles sont associées à des souches productrices de la LPV (principalement les furoncles) et des infections de la peau et des tissus mous sévères ou compliquées comme des lésions extensives, fasciite nécrosante, abcès profond, thrombose veineuse profonde et des infections postopératoires (**Nhan et al., 2012**).

La pneumonie staphylococcique nécrosante

Elle est causée par des souches *S. aureus* productrices de la leucocidine de Panton-Valentine (LPV), elle est initialement décrite chez les enfants et les adultes jeunes, cette affection est également possible à l'âge adulte (**Descloux et al., 2007**).

La maladie de Kawasaki et la dermatite atopique

La maladie de Kawasaki, ou «syndrome lympho-cutanéomuqueux», est une vascularite infantile des artères de moyen et petit calibre. La production des superantigènes staphylococciques à la phase aiguë a été incriminée dans la genèse de cette maladie. La dermatite atopique est causée par les entérotoxines superantigènes (**Vincenot et al., 2008**).

Intoxication alimentaire staphylococciques

Les intoxications alimentaires à *S. aureus* représentent 15 à 30 % des toxi-infections alimentaires collectives. Elles sont provoquées par l'ingestion d'entérotoxines staphylococciques (**Vincenot et al., 2008**).

VII. Historique et définition des antibiotiques

En 1928, le médecin britannique sir Alexander Fleming découvre qu'une moisissure (le *Penicillium*) empêche les cultures de bactéries de proliférer. La substance bactériostatique sécrétée par la moisissure prend le nom de Pénicilline et devient disponible comme premier médicament dans les années 40 (**Larousse médical, 2000**).

L'antibiotique est une substance d'origine naturelle ou synthétique, utilisée contre les infections causées par les bactéries. On dispose de plusieurs dizaines d'antibiotiques, regroupés en plus de dix familles. Chaque antibiotique possède plusieurs caractéristiques comme le mode d'action, le spectre d'action, le caractère bactériostatique ou bactéricide, le devenir et la tolérance dans l'organisme. Par ailleurs, il existe un risque plus général : l'apparition chez une bactérie d'une résistance à un antibiotique auquel elle était antérieurement sensible. (**Larousse médical, 2000**).

VIII. *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM)

Le SARM «naît» après avoir acquis, par transfert horizontal, un élément génétique mobile particulier appelé « Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* » (SCC*mec*), véhiculant un gène *mecA* codant pour la résistance à la méticilline. Le gène *mecA* code pour une protéine membranaire additionnelle (PLP2a) dont l'affinité pour les β -lactamines est très faible, entraînant une résistance croisée à toutes les molécules de cette famille (**Abdulgader et al., 2015**).

IX. Evolution de la résistance de *S. aureus* aux antibiotiques

1. Les β -lactamines

Les β -lactamines constituent le traitement de première intention des infections staphylococciques, et la résistance à ces molécules a évolué avec des vagues successives par l'acquisition de mécanismes de résistance spécifiques (**Chambers et Deleo, 2009**).

La cible des β -lactamines est un ensemble d'enzymes de la membrane cytoplasmique nécessaires à la formation du peptidoglycane de la paroi. Les β -lactamines se fixent d'une manière irréversible à l'une ou à l'autre de ces protéines appelées, pour

cette raison, « protéine liant la pénicilline » (PLP). Le substrat normal de ces PLP est l'acétyl-D-alanyl-D-alanine. La pénicilline et les autres β -lactamines agissent comme des analogues de substrats empêchant la synthèse de la paroi cellulaire. Ainsi, en présence d'une β -lactamine, les bactéries sensibles ont de ce fait une paroi fragilisée et sont incapables de résister aux chocs osmotiques (Nour et al., 2005).

a) La résistance à la pénicilline

La mortalité des patients atteints de bactériémie de *S. aureus* dans l'ère pré-antibiotique a dépassé 80% et plus de 70% ont développé des infections métastatiques. L'introduction de la pénicilline au début des années 1940 a considérablement amélioré le pronostic des patients atteints d'une infection staphylococcique. Cependant, dès 1942, les staphylocoques résistants à la pénicilline ont émergé (Lowy, 2003).

La résistance à la pénicilline G par production de pénicillinase est apparue rapidement dans les hôpitaux avant de diffuser largement dans la communauté (Fridkin et al., 2005). Le taux de résistance à la pénicilline est maintenant supérieur à 90% dans les isolats humains de *S. aureus*, ce qui rend l'utilisation de la pénicilline essentiellement inutile pour traiter les infections à *S. aureus* (Peacock et Paterson, 2015).

La résistance à la pénicilline est conférée par une pénicillinase (β -lactamase) qui hydrolyse le cycle β -lactame de la pénicilline, ce qui inactive l'antibiotique. Dans *S. aureus*, la β -lactamase est codée par le gène blaZ (Malachowa et DeLeo, 2010).

b) La résistance à la méticilline (SARM)

La méticilline est une pénicilline semi-synthétique non dégradée par la pénicillinase, elle a été introduite en 1960 pour remédier au problème de la résistance à la pénicilline cependant la sensibilité à cet antibiotique a été de courte durée, six mois après sa commercialisation les premières souches de SARM ont été signalées dans un hôpital en Angleterre, (Grundmann et al., 2006). Depuis, le SARM se répandait d'une façon épidémique dans l'environnement hospitalier à travers le monde (Senok et al., 2016).

Auparavant, les infections à SARM étaient presque toujours associées à un contact hospitalier ou de soins de santé, mais de nouvelles souches de SARM ont émergé en

Synthèse bibliographique

causant des infections communautaires chez des patients sans contact antérieur avec l'hôpital (**Otter et French, 2010**). L'apparition de ces souches de SARM dans le milieu hospitalier ou dans la communauté constitue un problème majeur de santé ayant des conséquences cliniques importantes. (**Nour et al., 2005**).

La résistance résulte de la production d'une protéine liant la pénicilline (PBP) supplémentaire appelée PBP2a ou (PBP2'), cette dernière est codée par un gène *mecA* responsable de la résistance de *S. aureus* à toutes les molécules de la famille des β -lactamines, ce gène est porté par un élément génétique mobile beaucoup plus grand (Staphylococcal chromosome cassette *mec*). Le poids moléculaire de ce gène est d'environ 2Kb, tandis que le *SCCmec* est d'un poids moléculaire de (20 à >60Kb), il existe avec différentes tailles et sous plusieurs types (plus de huit types) et il héberge des gènes de résistance aux autres familles d'antibiotiques (**Woodford, 2009**).

L'origine de la méthicillino-résistance chez *S. aureus* est triple:

- chromosomique : c'est la principale. Elle est le fait de la présence d'un gène *mecA* qui contrôle la synthèse de PLP additionnelles « anormales » ayant une très faible affinité pour toutes les β -lactamines.
- enzymatique : l'hyperproduction de β -lactamase aboutit à un bas niveau de résistance à l'oxacilline. Ces souches sont baptisées BORSA (*Borderline Oxacilline Resistant Staphylococcus aureus*). Cette résistance est restaurée in vitro par les inhibiteurs de β -lactamases.
- par modification de la PLP: les PLP sont normales. Elles ne sont pas néosynthétisées mais leur affinité pour les β -lactamines est diminuée, ces souches sont appelées MODSA (*Modified Staphylococcus aureus*). Ces souches sont rares (**Gueudet et Lemblé, 2004**).

2. La vancomycine

L'augmentation du taux des infections à SARM dans les hôpitaux a conduit à une utilisation accrue de la vancomycine, le dernier antibiotique auquel les souches de SARM restaient sensibles de manière fiable. Cette utilisation intensive a entraîné l'émergence de souches de *S. aureus* intermédiaires à la vancomycine (VISA), qui ne sont pas inhibées in vitro à des concentrations de vancomycine inférieures à 4-8 $\mu\text{g/ml}$, et ensuite l'émergence des nouvelles souches de *S. aureus* résistantes à la vancomycine (VRSA), qui ne sont inhibées qu'à des concentrations de 16 $\mu\text{g/ml}$ ou plus (**Chambers et Deleo, 2009**).

X. Le SARM-H et le SARM-C

Après la première identification de la souche de SARM en 1961, ce dernier n'a concerné que le milieu hospitalier pendant plusieurs décennies (**Wylie et Nowicki., 2005**). La communauté acquise (SARM-C) a été signalé initialement dans les années 1990 avec une virulence accrue de *S. aureus*. (**Cameron et al., 2011**).

Une infection à SARM-C est toute infection diagnostiquée pour un patient non-hospitalisé ou hospitalisé depuis moins de 48 heures et si le patient n'a pas de facteurs de risque de SARM-H : hémodialyse, chirurgie, séjour dans une unité de soins intensifs durant l'année qui précède (**Wathinks et al., 2012**). Ces infections à SARM-C touchent les adultes et les enfants n'ayant aucun des facteurs de risque d'acquisition de SARM habituellement décrits. (**Dumitrescu et al., 2008**).

Les souches de SARM-H portent les types SCC*mec* I, II et III tandis que les souches de SARM-C hébergent les types SCC*mec* IV, V ou VII (**Gould et al., 2012**). Les cassettes SCC*mec* des SARM-H comprennent, en plus du complexe du gène *mecA*, des éléments génétiques dits accessoires portant des gènes de résistance à des antibiotiques autres que les β -lactamines, responsables du profil de multirésistance aux antibiotiques des souches hospitalières. Les SCC*mec* portés par les SARM-C sont plus petits et plus mobiles et ne contiennent pas de gènes additionnels de multirésistance aux antibiotiques (**Dumitrescu et al., 2008 ; Wathinks et al., 2012**).

Les infections à SARM-C sont fréquemment associées à des souches portant des gènes qui codent pour la toxine de la LPV (**Kobayashi et al., 2011**). Ces infections à SARM-C sont majoritairement des infections suppuratives de la peau et des tissus mous, parfois graves. Ces infections sont généralement nécrotiques et collectées et le traitement antibiotique seul est souvent insuffisant, le recours à la chirurgie est donc fréquent : incision et drainage évacuateur des lésions pour les furoncles et les abcès, débridement chirurgical large, parfois complété d'une greffe de la peau pour les dermohypodermes et ces infections à SARM-C surviennent souvent de façon épidémiques à plus ou moins grande échelle (**Durupt et al., 2005**).

Matériel
&
méthodes

I. Prélèvements

Durant la période du 19 février au 06 avril 2017, des prélèvements de pus ont été effectués au niveau du CHU Khelil Amrane, des polycliniques de Sidi Ahmed et d'Ihadadden.

Un total de 44 prélèvements a été réalisé par un écouvillonnage de pus sur des patients présentant des suppurations du site postopératoire et des ulcérations du pied diabétique. Des données telles que l'âge, le sexe, hospitalisation antérieure, antibiothérapie antérieure et autres ont été recueillies par un questionnaire et en consultant les dossiers médicaux de ces patients.

Les prélèvements ont été directement acheminés au laboratoire d'écologie microbienne de l'université de Bejaïa afin d'être analysés.

II. Isolement de *S. aureus*

Les écouvillons ont été introduits dans 1ml du bouillon trypticase soja afin de créer un enrichissement et ont été incubés à 37°C/18h. Un volume de 100µl a été ensemencé sur une gélose Chapman. Après incubation à 37°C/24h les colonies pigmentées en jaune doré ont été repiquées afin d'être purifiées. Les souches considérées comme *S. aureus* ont été conservées sur milieu liquide et milieu gélosé.



Figure 4 : Photographie représentant le milieu Chapman avec des colonies de *S. aureus*

III. Identification des souches *S. aureus*

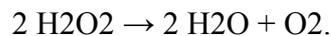
Les souches ont été identifiées sur la base de différents tests : la coloration de Gram, le test de la catalase et le test de la DNase.

La coloration de Gram

La coloration de Gram a été effectuée pour confirmer la présence de cocci en diplocoques ou en grappes de raisin, elle permet de colorer les bactéries et de les distinguer à l'examen direct par leur aptitude à fixer le violet de gentiane (Gram+). Les frottis sont observés au microscope optique avec l'objectif à immersion (objectif x100).

Le test de la catalase

Ce test permet de différencier les staphylocoques des streptocoques. Des gouttes de peroxydes d'oxygène ont été déposées sur une lame puis un inoculum bactérien a été rajouté afin d'être dissocié. Une réaction positive se traduit par une effervescence (le dégagement immédiat de bulles de gaz).



Le test de DNase

Nous avonsensemencé sur gélose à ADN les souches à identifier par des stries en incluant deux souches témoins (positif et négatif) et on incube à 37°C/24h. Nous avons inondé la gélose avec une solution d'HCl. La production d'un halo clair autour de la zone de croissance indique que la souche dégrade l'ADN.

IV. Etude de la sensibilité des souches aux antibiotiques :

La sensibilité des souches de *S. aureus* aux différents antibiotiques (l'oxacilline, la céfoxitine, la vancomycine, le ciprofloxacine, la clindamycine, la tobramycine et la rifampicine) a été déterminée par la méthode de l'antibiogramme par diffusion sur milieu gélosé Mueller Hinton selon les recommandations du CLSI, 2014.

Des disques d'antibiotiques ont été déposés respectivement à la surface gélosée, Les boîtes ont été incubées pendant 18h à 37°C, nous avons ensuite mesuré les diamètres de la zone d'inhibition de ces antibiotiques.

Tableau V: diamètres critiques et charge des disques des antibiotiques testés

Antibiotique	Famille	La charge du disque	Sensible	Intermédiaire	Résistant
OX	B-lactamines	1µg	≥ 20 mm	-	≤ 20 mm
FOX	B-lactamines	30µg	≥ 25 mm	-	≤ 25 mm
VA	Glycopeptides	30µg	≥ 17 mm	-	≤ 17 mm
CIP	Fluoroquinolones	5µg	≥ 20 mm	16 - 20 mm	≤ 15 mm
DA	Aminosides	2µg	≥ 21 mm	15 - 20 mm	≤ 14 mm
TOB	Aminoglycosides	10µg	≥ 15 mm	13 - 14 mm	≤ 12 mm
RA	Rifamycine	5µg	≥ 20 mm	17 - 19 mm	≤ 16 mm

Résultats

I. Caractérisation de la population étudiée

Nous avons obtenu 44 prélèvements de pus chez 44 patients dont 22 présentent des ulcérations au niveau des pieds diabétiques et 22 autres présentent des suppurations au niveau du site postopératoire.

1. Répartition des patients selon le sexe

La population étudiée est caractérisée par un sex-ratio (homme/femme) de 4,5 chez les patients diabétiques et un sex-ratio de 1 chez les patients présentant des suppurations postopératoires. Au total des 44 prélèvements, un taux de 65,91%(29) est observé chez les patients du sexe masculin contre un taux de 34,09%(15) chez les patients du sexe féminin.

Tableau VI: répartition des patients selon le sexe

Sexe	Homme	Femme
Pied diabétique	18	4
Postopératoire	11	11

2. L'âge moyen

L'âge moyen est plus élevé chez les patients diabétiques (62ans) par rapport à celui des patients présentant des suppurations postopératoires (42,5ans).

3. Répartition des patients selon le service

Le taux des patients prélevés varie selon le service d'admission. Le taux le plus élevé est enregistré au niveau des urgences avec un pourcentage de 22,73%(10), puis viennent les polycliniques de Sidi Ahmed et Ihaddaden avec un taux de 20,45%(9). Le taux le plus faible est enregistré au niveau du service de médecine interne avec un pourcentage de 6,82%(3).

Tableau VII : Répartition des patients selon le service

Le service	Urgences	Médecine interne	Chirurgie	Orthopédie	Polyclinique Sidi Ahmed	Polyclinique Ihaddaden
Pied diabétique	8	3	0	5	5	1
Postopératoire	2	0	5	3	4	8

4. Répartition des patients selon l'antibiothérapie, hospitalisation et la chirurgie antérieure avant leur admission à l'hôpital

Sur la totalité des patients inclus dans cette étude :

Le taux des patients ayant été sous antibiothérapie antérieure est de 68,18%(30) contre un taux de 31,82% (14) chez les patients n'ayant pas été sous antibiothérapie.

Le taux des patients ayant été déjà hospitalisé est de 54,55%(24) contre un taux de 45,45%(20) chez les patients n'ayant pas déjà hospitalisé.

Le taux des patients ayant déjà subit une intervention chirurgicale est de 52,27%(23) contre 47,73%(21) chez les patients n'ayant subit aucune.

Tableau VIII : Répartition des patients selon l'antibiothérapie, hospitalisation et la chirurgie antérieure

	Antibiothérapie antérieure		Hospitalisation antérieure		Chirurgie antérieure	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Pied diabétique	19	3	17	5	16	6
Postopératoire	11	11	7	15	7	15

II. Caractérisation des souches *S. aureus* isolées

Nous avons un total de 8 souches de *S. aureus* dont 5 souches isolées au niveau des ulcérations des pieds diabétiques et 3 autres souches isolées au niveau des suppurations postopératoires. Après la réalisation d'un antibiogramme standard les souches ont été comparées selon les profils de résistance aux différents antibiotiques testés.

Tableau IX : Profils de résistance des souches aux différents antibiotiques testés

Code	OX (mm)	FOX (mm)	VA (mm)	CIP (mm)	DA (mm)	TOB (mm)	RA (mm)	SARM/ SASM
CHUK(P) 4	20(R)	23 (R)	14 (R)	14 (R)	24 (S)	24 (S)	21 (S)	SARM
CHUK (P) 6	21 (S)	27 (S)	15 (R)	28 (S)	26 (S)	19 (S)	22 (S)	SASM
CHUK (P) 12	6 (R)	6 (R)	16 (R)	8 (R)	21 (S)	6 (R)	18 (S)	SARM
CHUK (P) 13	20 (R)	23 (R)	16 (R)	25 (S)	23 (S)	20 (S)	17 (S)	SARM
CHUK(P) 29	20 (R)	29 (S)	18 (S)	26 (S)	25 (S)	17 (S)	22 (S)	SASM
CHUK (P) 34	9 (R)	16 (R)	19 (S)	11 (R)	27 (S)	8 (R)	23 (S)	SARM
CHUK (P) 35	22 (S)	28 (S)	18 (S)	27 (S)	24 (S)	19 (S)	22 (S)	SASM
CHUK (P) 44	19 (R)	24 (R)	14 (R)	25 (S)	23(S)	11(R)	20 (S)	SARM

III. Caractérisation des souches de SARM:

Après l'étude de la sensibilité des souches de *S. aureus* aux différents antibiotiques testés, 5 souches de SARM ont été enregistrées avec un taux de 11,36%.

1) Répartition des taux de SARM des patients selon l'origine de prélèvement

Les résultats obtenus indiquent que le taux des souches SARM isolées de pus au niveau des pieds diabétiques avec un taux de 13,63% est supérieur à celui obtenu au niveau du site postopératoire avec un taux de 9,09%.

2) Répartition des SARM selon le sexe :

Le total des patients étudiés est caractérisé par un sex-ratio (homme/femme) de 2,14 (30/14). Le taux de SARM chez le sexe masculin est de 16,67% tandis que chez les femmes il est de 0%.

3) Répartition de SARM selon l'âge

La prévalence la plus élevée de SARM est enregistrée dans la classe d'âge de moins de 16ans avec un taux de 33,33% et chez les sujets âgés.

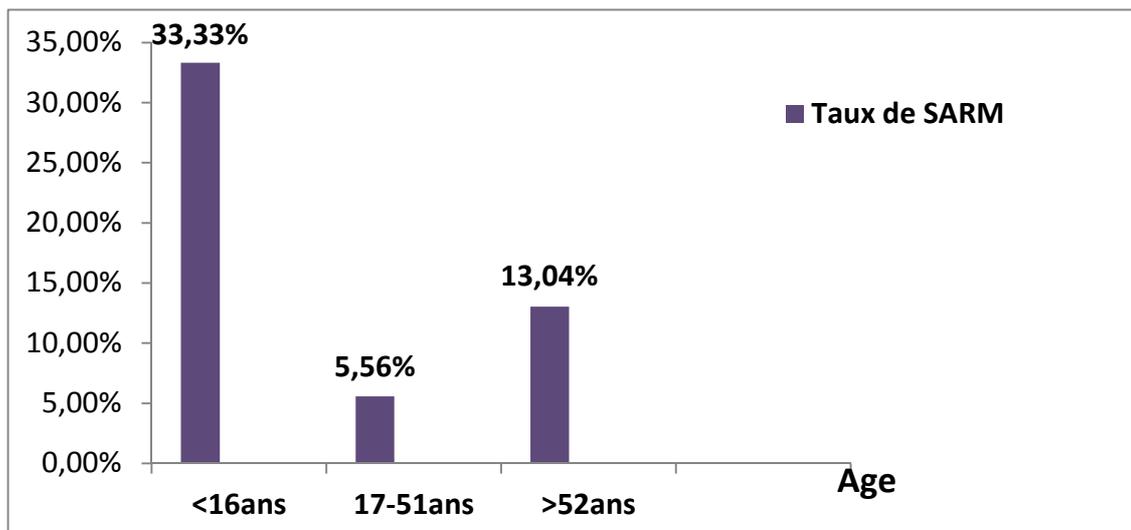


Figure 5 : Répartition des SARM selon l'âge

4) Répartition des SARM selon le service

Le taux le plus élevé est observé dans le service de médecine interne avec un taux de 33,33%, il est suivi par les services des urgences et de la chirurgie avec un taux de 20%, par contre nous notons aucune prévalence de SARM au niveau du service d'orthopédie et de la polyclinique Ihaddaden.

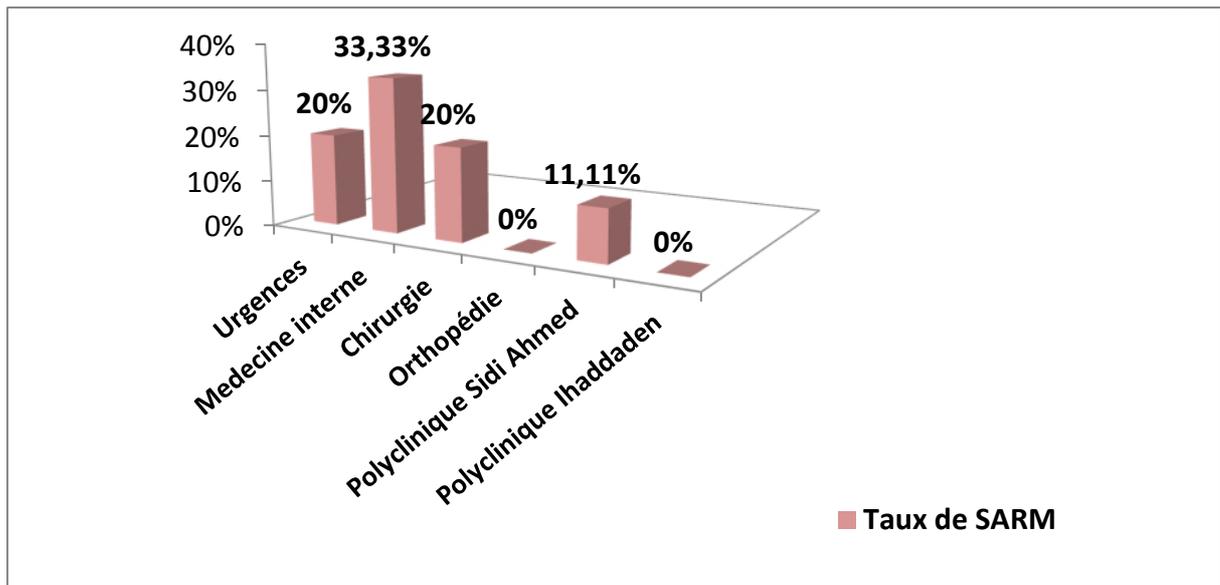


Figure 6 : Répartition des SARM selon le service

5) Répartition des SARM selon l'antibiothérapie antérieure

Le taux de SARM le plus élevé est enregistré chez les patients ayant suivi un traitement antibiotique avant leur admission à l'hôpital avec un pourcentage de 13,33% contrairement aux sujets n'ayant pas été déjà sous antibiothérapie antérieure le taux est de 7,14%.

6) Répartition des SARM selon l'hospitalisation antérieure

Le taux de SARM le plus important est observé chez les sujets qui ont été déjà hospitalisés avec un taux de 12,50% contre 10% pour ceux qui n'ont pas été hospitalisés.

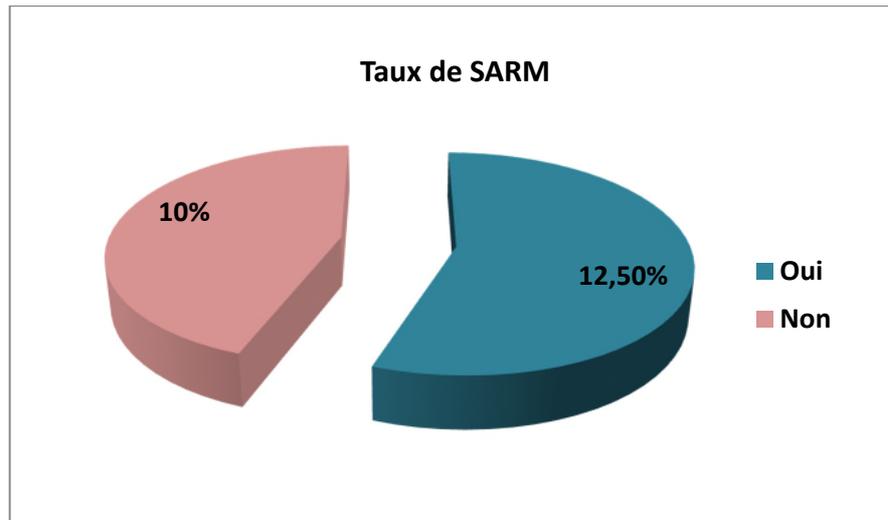


Figure 7 : Répartition des SARM selon l'hospitalisation antérieure

7) Répartition des SARM selon la chirurgie antérieure

Le nombre de SARM chez les patients ayant déjà subi une intervention chirurgicale est supérieure (13,04%) à celui des patients qui n'en n'ont pas subit (9,52%).

Discussion
&
conclusion

Discussion et conclusion

Tous les tests statistiques sont non significatifs, vu la faible taille des effectifs, on ne peut pas confirmer l'absence de lien entre les différents aspects étudiés (âge,...) et la présence des SARM.

Un total de 44 prélèvements de pus du pied diabétique et du site opératoire a été réalisé; 5 souches de SARM ont été isolées avec une prévalence de 11,36%.

Au cours de la dernière décennie, l'épidémiologie du SARM a évolué de façon spectaculaire dans les pays maghrébins; Les rapports précédents ont indiqué que la prévalence du SARM dans les hôpitaux algériens a multiplié par dix, passant de moins de 5% en 1996-1997 à 45% en 2003-2006. En 2007 un taux de 22% est enregistré dans un hôpital d'Oran (**Bekkhoucha et al. 2009**). Et ce taux rapporté en 2007 est un peu supérieur à notre résultat obtenu.

Les cassettes chromosomiques SCCmec I, II, III qui sont spécifiquement les types du SARM-H contiennent plusieurs gènes de résistance (aux fluoroquinolones et la tobramycine) (**Nour et al., 2005**). Et dans notre étude 3/5 souches de SARM sont résistantes au ciprofloxacine et 3/5 souches de SARM sont résistantes à la tobramycine.

En Argentine, les auteurs **Boncompain et al., 2016** ont fait une étude sur la transmission de SARM dans les hôpitaux et sur le problème de la résistance du SARM-H aux autres antibiotiques et ils ont obtenu les résultats suivants : (10/20) de souches SARM étaient résistantes à la ciprofloxacine et (7/20) étaient résistantes à la tobramycine.

Le SARM-H a pratiquement acquis une résistance à tous les antibiotiques introduits dans l'utilisation clinique et même l'antibiotique du dernier recours «La vancomycine» (**Hiramatsu et al., 2013**). Ce dernier est utilisé massivement comme antibiotique de prophylaxie contre les infections du site opératoire depuis l'apparition du SARM (**Kanj et al., 2013**). Il est ainsi utilisé pour les infections des pieds diabétiques causées par le SARM (**Zenelaj et al., 2014**). Et dans notre étude 4/5 souches de SARM ont acquis une résistance à cet antibiotique.

La prévalence de SARM enregistrée dans notre étude chez les patients diabétiques est de 13,63% et ce résultat est semblable aux résultats de SARM de **Hartemann-Heurtier et al.,**

Discussion et conclusion

2000 avec un taux de 16%, tandis que le taux de SARM enregistré chez les patients présentant des infections du site opératoire est de 9,09%. Et un autre résultat de 11% de SARM a été rapporté par (**Zenelaj et al., 2014**).

Dans notre étude la prévalence de SARM la plus élevée est enregistrée chez les enfants de moins de 16ans suivie par les sujets de la classe d'âge de plus de 50ans et cela peut être expliqué par l'immunodépression chez les deux catégories d'âge. Plusieurs auteurs ont montré que l'âge est un facteur de risque de SARM (**Boncompain et al., 2016 ; Malgrange, 2008 ; Richard et al 2008**).

Klein et al., 2007 ont rapporté l'augmentation des souches SARM dans les structures de soins intensifs. Cela concorde avec notre étude parce que le taux de SARM enregistré au CHU est de 15,38% tandis qu'au niveau des polycliniques la prévalence est faible avec un taux de 5,55%.

La prévalence du SARM est liée à l'augmentation du traitement antimicrobien requis, compte tenu de la fréquence élevée des ulcères récurrents chez les patients diabétiques (**Matolla et al., 2016**). Et dans notre étude l'antibiothérapie antérieure a été montrée comme un facteur de risque de SARM.

Chez les personnes ayant subi une hospitalisation antérieure, le taux de SARM est plus élevé. Cela est expliqué par le fait que l'hôpital est un réservoir des germes pathogènes et les SARM représentent la principale bactérie multi-résistante rencontrée dans les hôpitaux. L'hospitalisation antérieure constitue un facteur de risque pour l'acquisition de SARM et ce risque augmente avec le nombre d'épisodes d'hospitalisations antérieures.

Les infections acquises à l'hôpital sont une réalité préoccupante surtout dans les services à haut risque tels que le service de chirurgie. Les souches de *S. aureus* isolées de l'hôpital ont exprimé une multi-résistance vis-à-vis d'autres familles d'antibiotiques autres que les β -lactamines et cela par les souches SARM qui portent des gènes accessoires codant la résistance à des molécules de différentes familles d'antibiotiques et par le transfert horizontal entre les souches hospitalières.

Discussion et conclusion

Ce problème de multi-résistance qui est fréquent avec des taux élevés en Algérie limite les schémas thérapeutiques aggravant le pronostic des malades, ce qui engendre un taux de mortalité élevé et un surcout important pour l'hôpital et la communauté.

Notre étude est limitée, et pour compléter le travail il faut:

- ❖ Faire d'autres études comme l'identification moléculaire par la PCR et le séquençage des gènes.
- ❖ Elargir la période d'étude afin d'avoir des résultats représentatifs et significatifs.
- ❖ Suivre l'évolution de la résistance dans les hôpitaux avoisinants et cibler d'autres régions.

*Références
bibliographiques*

Références bibliographiques

A

- ✓ **Abdulgader, S. M., Shittu, A. O., Nicol, M. P., & Kaba, M.** (2015). Molecular epidemiology of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Africa: a systematic review. *Frontiers in microbiology*, 6, 348.
- ✓ **Alam, M. T., Read, T. D., Petit, R. A., Boyle-Vavra, S., Miller, L. G., Eells, S. J., & David, M. Z.** (2015). Transmission and microevolution of USA300 MRSA in US households: evidence from whole-genome sequencing. *MBio*, 6(2), e00054-15.
- ✓ **Al-Talib, H., Yean, C. Y., Al-Khateeb, A., Hassan, H., Singh, K. K. B., Al-Jashamy, K., & Ravichandran, M.** (2009). A pentaplex PCR assay for the rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and Panton-Valentine Leucocidin. *BMC microbiology*, 9(1), 113.
- ✓ **Avril. J.L, Darernat.H, Denis.F, Monteil. H.** (2000). Bactériologie clinique. 3^{ème} édition : Ellipses. Paris : P6.
- ✓ **Avril. J.L, Fauchère.J.L.** (2002). Bactériologie générale et médicale. Edition : Ellipses. Paris : P213-214.

B

- ✓ **Bekkhoucha, S. N., Cady, A., Gautier, P., Itim, F., & Donnio, P. Y.** (2009). A portrait of *Staphylococcus aureus* from the other side of the Mediterranean Sea: molecular characteristics of isolates from Western Algeria. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 28(5), 553.
- ✓ **Berger, R.** (2011). Re: Emergence of a New Antibiotic Resistance Mechanism in India, Pakistan, and the UK: A Molecular, Biological, and Epidemiological Study. *The Journal of Urology* 185 :154.
- ✓ **Bergey's Manual Of Systematic Bacteriologie.** 2^{ème} édition .(2009).
- ✓ **Bien, J., Sokolova, O., & Bozko, P.** (2011). Characterization of virulence factors of *Staphylococcus aureus*: novel function of known virulence factors that are implicated in activation of airway epithelial proinflammatory response. *Journal of pathogens*, 2011.

- ✓ **Boncompain, C. A., Suárez, C. A., & Morbidoni, H. R.** (2017). *Staphylococcus aureus* nasal carriage in health care workers: First report from a major public hospital in Argentina. *Revista Argentina de microbiologia*, 49(2), 125-131.
- ✓ **Braford Patricia A, Krystyna M kazmierczak,** (2015). Colistin-resistant Enterobacteriaceae : Correlation of β -lactamase production and colistin resistance among isolates from a global surveillance program. *Antimicrob. Agents Chemother.* doi :10.1128/AAC.01870615

C

- ✓ **Cameron, D. R., Howden, B. P., & Peleg, A. Y.** (2011). The interface between antibiotic resistance and virulence in *Staphylococcus aureus* and its impact upon clinical outcomes. *Clinical infectious diseases*, 53(6), 576-582.
- ✓ **Cervante-García, E., García-Gonzalez, R., Reyes-Torres, A., Resendiz-Albor, A. A., & Salazar-Schettino, P. M.** (2015). *Staphylococcus aureus* small colony variants in diabetic foot infections. *Diabetic foot & ankle*, 6.
- ✓ **Chambers, H. F., & DeLeo, F. R.** (2009). Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nature Reviews Microbiology*, 7(9), 629-641.
- ✓ **Chang, S., Sievert, D. M., Hageman, J. C., Boulton, M. L., Tenover, F. C., Downes, F. P & Cardo, D.** (2003). Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. *New England Journal of Medicine*, 348(14), 1342-1347.
- ✓ **Costa, A. R., Batistão, D. W., Ribas, R. M., Sousa, A. M., Pereira, M. O., & Botelho, C. M.** (2013). *Staphylococcus aureus* virulence factors and disease. *Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education*, 1, 702-710.
- ✓ **Couderc. C.** (2015). Impact des antibiotiques sur l'histoire naturelle de la colonisation nasale par *staphylococcus aureus* : Epidémiologie. Thèse De Doctorat de L'université Pierre Et Marie Curie, Versailles, P21.

D

- ✓ **Dağı, H. T., Fındık, D., Demirel, G., & Arslan, U.** (2015). Detection of methicillin resistance and various virulence factors in *Staphylococcus aureus* strains isolated from nasal carriers. *Balkan medical journal*, 32(2), 171.

- ✓ **Dastgheyb, S. S., & Otto, M.** (2015). Staphylococcal adaptation to diverse physiologic niches: an overview of transcriptomic and phenotypic changes in different biological environments. *Future Microbiology*, 10(12), 1981-1995.
- ✓ **Daurel, C., & Leclercq, R.** (2008). L'antibiogramme de *Staphylococcus aureus*. *Revue Francophone des Laboratoires*, 9(407), 81-90.
- ✓ **Delarras, C.** (2014). Pratique en microbiologie de laboratoire. Recherche de bactéries et de levures-moisissures. Edition: Lavoisier. Paris : P595-610.
- ✓ **Dellit, T. Owens C.** (2007). Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clinical infectious diseases* 44: 159-177.
- ✓ **Descloux, E., Mohammedi, I., Gillet, Y., François, B., & Etienne, J.** (2007). Pneumonie nécrosante à *Staphylococcus aureus* communautaire résistant à la méticilline et producteur de leucocidine de Panton-Valentine chez un adulte. *Réanimation*, 16(3), 256-258.
- ✓ **Djoudi, F., Benallaoua, S., Aleo, A., Touati, A., Challal, M., Bonura, C., & Mammina, C.** (2015). Descriptive epidemiology of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients admitted to two healthcare facilities in Algeria. *Microbial Drug Resistance*, 21(2), 218-223.
- ✓ **Dumitrescu, O., Dauwalder, O., Gillet, Y., Vandenesch, F., Etienne, J., Lina, G., & Tristan, A.** (2008). Les infections communautaires à *Staphylococcus aureus* en pédiatrie: émergence des staphylocoques dorés résistants à la méticilline d'origine communautaire. *Revue francophone des laboratoires*, 2008(407), 71-80.
- ✓ **Durupt, F., Tristan, A., Bes, M., Vandenesch, F., & Etienne, J.** (2005). *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline d'origine communautaire. *Médecine et maladies infectieuses*, 35, S38-S40.

F

- ✓ **Fridkin, S. K., Hageman, J. C., Morrison, M., Sanza, L. T., Como-Sabetti, K., Jernigan, J. A & Farley, M. M.** (2005). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *New England Journal of Medicine*, 352(14), 1436-1444.

G

- ✓ **Gharsa, H., Sallem, R. B., Slama, K. B., Gómez-Sanz, E., Lozano, C., Jouini, A., & Torres, C.** (2012). High diversity of genetic lineages and virulence genes in nasal *Staphylococcus aureus* isolates from donkeys destined to food consumption in Tunisia with predominance of the ruminant associated CC133 lineage. *BMC veterinary research*, 8(1), 203.
- ✓ **Giuffré, M., Bonura, C., Andrian, L., Joseph, N., Louis, D.** (2013). Successful control of an outbreak of colonization by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing K.pneumoniae sequence type 258 in a neonatal intensive care unit, Italy. *Journal of Hospital Infection* 85 :233-239.
- ✓ **Gould, I. M., David, M. Z., Esposito, S., Garau, J., Lina, G., Mazzei, T., & Peters, G.** (2012). New insights into methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pathogenesis, treatment and resistance. *International journal of antimicrobial agents*, 39(2), 96-104.
- ✓ **Gray, J., Oehrle K., Logan, M., Latina, T., Gray, A.** (2017). Intestinal commensal bacteria mediate lung mucosal immunity and promote resistance of newborn mice to infection. *Science translational medicine* 9: eaaf9412.
- ✓ **Grundmann, H., Aires-de-Sousa, M., Boyce, J., & Tiemersma, E.** (2006). Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *The Lancet*, 368(9538), 874-885.
- ✓ **Gueudet, T., & Lemblé, C.** (2004). Détection de la résistance à l'oxacilline chez *Staphylococcus aureus*: comparaison de cinq techniques utilisables en routine. *Pathologie Biologie*, 52(10), 617-621.

H

- ✓ **Hartemann-Heurtier, A., Marty, L., Van, G. H., & Grimaldi, A.** (2008). Place de l'antibiothérapie dans le traitement du pied diabétique.
- ✓ **Hiramatsu, K., Ito, T., Tsubakishita, S., Sasaki, T., Takeuchi, F., Morimoto, Y & Baba, T.** (2013). Genomic basis for methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Infection & chemotherapy*, 45(2), 117-136.
- ✓ **Holten, K. B.** (2000). Appropriate prescribing of oral beta-lactam antibiotics. *American family physician* 62 :140.

J

- ✓ **Jiménez, E., M. L. Marín.** (2008). "Is meconium from healthy newborns actually sterile?" *Research in microbiology* 159: 187-193.

K

- ✓ **Kanj, W. W., Flynn, J. M., Spiegel, D. A., Dormans, J. P., & Baldwin, K. D.** (2013). Vancomycin prophylaxis of surgical site infection in clean orthopedic surgery. *Orthopedics*, 36(2), 138-146.
- ✓ **Klein, E., Smith, D. L., & Laxminarayan, R.** (2007). Hospitalizations and deaths caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, United States, 1999–2005. *Emerging infectious diseases*, 13(12), 1840.
- ✓ **Kobayashi, S. D., Malachowa, N., Whitney, A. R., Braughton, K. R., Gardner, D. J., Long, D & DeLeo, F. R.** (2011). Comparative analysis of USA300 virulence determinants in a rabbit model of skin and soft tissue infection. *Journal of Infectious Diseases*, 204(6), 937-941.
- ✓ **Kumarasamy, K. K., M. A. Toleman.** (2010). Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet infectious diseases* 10: 597-602.

L

- ✓ **Langhendries, J., T. Paquay.** (2012). Acquisition de la flore intestinale néonatale: rôle sur la morbidité et perspectives thérapeutiques. *Archives de pédiatrie* 5: 644-653.
- ✓ **Le Minor, L.L., Véron, M.** (1989). *Bactériologie médicale*. 2^{ème} édition : Flammarion Médecine-Sciences. Paris. P 775-775.
- ✓ **Lowy, F. D.** (2003). Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *The Journal of clinical investigation*, 111(9), 1265-1273.
- ✓ **Lowy, F. D.** (1998). *Staphylococcus aureus* infections. *New England journal of medicine*, 339(8), 520-532.

M

- ✓ **Makino, H., A. Kushiro.** (2013). Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PloS one* 8 : e78331.

- ✓ **Malachowa, N., & DeLeo, F. R.** (2010). Mobile genetic elements of *Staphylococcus aureus*. *Cellular and molecular life sciences*, 67(18), 3057-3071.
- ✓ **Malgrange, D.** (2008). Physiopathologie du pied diabétique. *La revue de médecine interne*, 29, S231-S237.
- ✓ **Mathers, A. Hazen L. Celina M. Stephani G.** (2013). First clinical cases of OXA-48-producing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the United States : the “menace” arrives in the new world. *Journal of clinical microbiology* 51 : 680-683.
- ✓ **Matos, I. Costa Hernandez M. Jackson D. Felip A .** (2012). Emergence of carbapenem-non-susceptible extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolate after meropenem therapy. *Clinical Microbiology & Infection* 18 : 643.
- ✓ **Mottola, C., Matias, C. S., Mendes, J. J., Melo-Cristino, J., Tavares, L., Cavaco-Silva, P., & Oliveira, M.** (2016). Susceptibility patterns of *Staphylococcus aureus* biofilms in diabetic foot infections. *BMC microbiology*, 16(1), 119.

N°

- ✓ **Namvar, A. E., Khodaei, F., Bijari, A., & Lari, A. R.** (2015). Detection of integrons and Staphylococcal Cassette Chromosome (SCCmec) types in *Staphylococcus aureus* isolated from burn and non-burn patients. *International journal of health sciences*, 9(4), 440.
- ✓ **Nhan, T. X., Gillet, Y., & Vandenesch, F.** (2012). Diagnostic et traitements des infections toxiques à *Staphylococcus aureus*. *Journal des Anti-infectieux*, 14(3), 117-126.
- ✓ **Nordmann, P. and L. Poirel** (2014). The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clinical Microbiology and Infection* 20 : 821-830.
- ✓ **Nordmann, P. Naas T. Narell , G. George, K.** (2011). Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerging infectious diseases* 17 : 1791.
- ✓ **Nour, M., Mastouri, M., & Nejma, M. B.** (2005). Le staphylocoque doré résistant à la méticilline: émergence et bases moléculaires de la résistance. *Pathologie Biologie*, 53(6), 334-340.

©

- ✓ **O'Hara, A. M. and F. Shanahan** (2006). The gut flora as a forgotten organ. *EMBO reports* 7 : 688-693.
- ✓ **Otter, J. A., & French, G. L.** (2010). Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *The Lancet infectious diseases*, 10(4), 227-239.

Ⓟ

- ✓ **Peacock, S. J., & Paterson, G. K.** (2015). Mechanisms of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annual review of biochemistry*, 84, 577-601.
- ✓ **Peifer, Y. Schlatterer, k. George ,L. Themoty R. Roger N.** (2012). Emergence of OXA-48-type carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in German hospitals. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 56 : 2125-2128.

℞

- ✓ **Randrianirina F., Vedy S., Rakotovao D., Ramarokoto C.E., Ratsitohaina H., Carodj.F., Ratsima E., Morillon M. et Talarmin A.** (2009). Of contaminated aspiration tubes in nosocomial outbreak of *Klebsiella pneumonia* producing SHV-2 and CTX-M-15 extended spectrum β -lactamases. *Journal of Hospital Infection*.72 :23-29.
- ✓ **Richard, J. L., & Schuldiner, S.** (2008). Epidémiologie du pied diabétique. *La revue de médecine interne*, 29, S222-S230.

§

- ✓ **Sakata, H., H. Yoshioka.** (2010). Development of the intestinal flora in very low birth weight infants compared to normal full-term newborns. *European journal of pediatrics* 144: 186-190.
- ✓ **Santillana, E., A. Beceiro.** (2007). Crystal structure of the carbapenemase OXA-24 reveals insights into the mechanism of carbapenem hydrolysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104: 5354-5359.

- ✓ **Senok, A., Somily, A., Raji, A., Gawlik, D., Al-Shahrani, F., Baqi, S & Ehricht, R.** (2016). Diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC22-MRSA-IV from Saudi Arabia and the Gulf region. *International Journal of Infectious Diseases*, 51, 31-35.
- ✓ **Stinson, L . Payne, S.** (2017). Planting the seed: Origins, composition, and postnatal health significance of the fetal gastrointestinal microbiota. *Critical reviews in microbiology* 43: 352-369.
- ✓ **Stryjewski M.E, Corey G.R.** (2014).Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : an evolving pathogen. *Clin Infect Dis*. 58, 10-9.

T

- ✓ **Toumi, A., Bernard, L., & Chakroun, M.** (2011). Antibiothérapie des infections du pied diabétique. *Rv Tun Infectiol*, 5(2),61-7.

V

- ✓ **Vincenot, F., Saleh, M., & Prévost, G.** (2008). Les facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus*. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2008(407), 61-69.
- ✓ **Vuong, C., Yeh, A. J., Cheung, G. Y., & Otto, M.** (2016). Investigational drugs to treat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Expert opinion on investigational drugs*, 25(1), 73-93.

W

- ✓ **Watkins, R. R., David, M. Z., & Salata, R. A.** (2012). Current concepts on the virulence mechanisms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of medical microbiology*, 61(9), 1179-1193.
- ✓ **Woodford, N., & Livermore, D. M.** (2009). Infections caused by Gram-positive bacteria: a review of the global challenge. *Journal of Infection*, 59, S4-S16.
- ✓ **Wylie, J. L., & Nowicki, D. L.** (2005). Molecular epidemiology of community-and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Manitoba, Canada. *Journal of clinical microbiology*, 43(6), 2830-2836.

Z

- ✓ **Zenelaj, B., Bouvet, C., Lipsky, B. A., & Uçkay, I.** (2014). Do diabetic foot infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* differ from those with other pathogens?. *The international journal of lower extremity wounds*, 1534734614550311.

Annexes

Annexe1

Fiches de renseignement

Fiche de renseignement pour la mère

Code maman	
Date d'entrée	
Date de prélèvement	
Type de prélèvement	
Age	
Hospitalisation antérieure	
Antibiothérapie dans les 6 mois précédants	
Maladie chronique	
Chirurgie	
Voyage antérieur	
N Tel	

Fiche de renseignement pour le nouveau-né

Code nouveau-né	
Date d'entrée	
Date de prélèvement	
Sexe	
Poids	
Grossesse	

**Fiche de renseignement pour les patients qui présentent des ulcérations du pied
diabétique et des suppurations postopératoires**

Code du laboratoire	
Age	
Sexe	
Date du prélèvement	
Type de prélèvement	
Service d'admission	
Maladies chronique	
Antibiothérapie antérieure	
Chirurgie antérieure	
Hospitalisation antérieure	

Annexe2

Composition des milieux de culture utilisés

Bouillon Trypticase Soja (g/l)

Peptone de caséine.....	17g
Peptone de farine de soja.....	3g
D-glucose.....	2,5g
Chlorure de sodium.....	5g
Phosphate dipotassique.....	12g
Chlorure de lithium.....	5g

PH=7,5

Milieu Mac conkey (g/l)

Peptone de caséine.....	17g
Peptone de viande	3g
Lactose.....	10g
Mélange de sels biliaires.....	1,5g
Chlorure de sodium.....	5g
Rouge neutre.....	0,03g
Cristal violet.....	0,001g

PH=7,3

Milieu de Chapman (g/l)

Extrait de viande de boeuf.....	1g
Chlorure de sodium.....	75g
Peptone.....	10g
Gélose.....	15g
Mannitol.....	10g
Rouge de phénol.....	0,025g

PH=7,4

Milieu de Mueller Hinton (g/l)

Infusion de viande de bœuf.....	300g
Hydrolysant de caséine.....	17,5g
Amidon.....	1,5 g
Gélose.....	10g

PH=7,4

Résumé

L'objectif de notre étude est d'évaluer le taux de portage rectal des souches d'*Entérobactéries* productrices de carbapénèmases (EPC) chez les mères et leurs nouveau-nés.

Un total de 57 mères et 57 nouveau-nés ont été prélevés au niveau de la clinique médico-chirurgicale « les Oliviers » de la wilaya de Tizi Ouzou. Après isolement et identification, la sensibilité des souches d'EPC aux antibiotiques a été déterminée par la méthode de l'antibiogramme par diffusion sur gélose Muller Hinton. La production de carbapénémase a été étudiée par le test de Hodge.

Un taux de portage de 19,3 % a été enregistré chez les mères contre un taux de 7% chez les nouveau-nés. Aucun facteur de risque influençant sur le portage des souches d'EPC chez les mères, ni chez le nouveau-né.

Notre étude constitue le deuxième rapport de portage des souches d'EPC chez les mères et leurs nouveau-nés en Algérie.

Mots clés: EPC, mère, nouveau-né, portage

Abstract

This study aimed to determine the prevalence and risk factors for colonization with carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) in newborn infants and their mothers.

This investigation was conducted in the maternity of Tizi Ouzou, where colonization of 57 mothers and newborns was assessed at deliver. After isolation and identification, the susceptibility of CPE strains to β -lactamins was determined by the antibiogramme method with diffusion on Muller Hinton agar. The production of carbapenemases was tested with a hodge test.

A prevalence of 19.3% was obtained from mothers, against 7% from newborns. No risk factor influencing the carrying of CPE strains among mothers and newborns.

To your knowledge, our study constitutes the second report about prevalence of PCE strains in mothers and their newborns in Algeria.

Keywords: CPE, carriage, mothers, newborn.

Résumé

Dans le but d'évaluer la prévalence de SARM provenant de différents sites de prélèvements, 44 patients ont été prélevés par un écouvillonnage de pus dont 22 patients présentent des ulcérations du pied diabétique et 22 présentent une infection au niveau du site opératoire. Après isolement et identification des souches, la sensibilité aux antibiotiques a été déterminée par le test de l'antibiogramme standard sur milieu gélosé Mueller Hinton.

5 souches de SARM ont été isolées avec un taux de 11,36% dont le taux supérieur de SARM est observé chez les patients qui présentent des ulcérations des pieds diabétiques. La résistance aux antibiotiques a été observée comme la vancomycine. La présence de SARM en milieu hospitalier et la multirésistance posent un problème majeur thérapeutique.

Mots clés : Infection suppurative, hôpital, *S. aureus*, SARM, résistance aux antibiotiques,.

Abstract

In order to evaluate the prevalence of MRSA from different sites of sampling, 44 patients were sampled by pus swabs, 22 of whom had diabetic foot ulceration and 22 had surgical site infection. After isolation and identification of strains, susceptibility to antibiotics was determined by the standard antibiogram on Mueller Hinton agar.

5 strains of MRSA were isolated with a rate of 11.36%, the higher rate of MRSA is observed in patients with diabetic foot ulceration. Resistance to antibiotics has been observed such as vancomycin. The presence of MRSA in the hospital and multiresistance pose a major therapeutic problem.

Key words: suppurative infection, hospital, *S. aureus*, MRSA, resistance to antibiotics,.