

Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique

République du Mali
Un peuple- Un but- Une foi

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES
DE BAMAKO (USTTB)



FACULTE DE PHARMACIE

Année académique : 2012-2013

N°

TITRE

**PREVALENCE DES SOUCHES DE *STAPHYLOCOCCUS*
AUREUS RESISTANTES A LA METICILLINE AU CHU DU POINT
G DE 2007-2009**

THESE DE PHARMACIE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05/12/2013 DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE

PAR M. Oumar Agaly DICKO

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(DIPLOME D'ETAT)

JURY

Président : Pr. Drissa DIALLO

Membre : Pr. Saharé FONGORO

Dr. Sekou BAH

Directeur de thèse : Pr. Ibrahim Izetiegouma MAIGA

A Allah

Le Tout Puissant, le Clément, le Miséricordieux, le très Miséricordieux. Par la bonté et la grâce, tu m'as permis de mener à terme ce travail si long et pénible en me donnant une bonne santé et courage. Sache que je me souviendrai toujours de Toi en toute circonstance, à chaque instant du restant de ma vie.

Nous vous prions de rester sous votre protection.

A notre père Agaly DICKO, paix à son âme louange à Dieu, lui qui donne la vie et la retire !

Père bien aimé, toi qui as œuvré de ton vivant pour que nous puissions être instruits, toi qui nous as appris le sens de la dignité, de l'honneur, du respect des autres et de la justice serait certainement présent ce jour pour me soutenir. Mais hélas ! Tu as été arraché à notre affection au moment où j'ai beaucoup, besoin de toi, mais nous continueront la merveilleuse voie que tu nous as tracé.

Nous ne cesserons jamais de prier chaque instant pour toi, pour que ton âme repose en paix et que le Tout Puissant vous accueille dans le meilleur des royaumes : le paradis ! Amen !

A notre mère Aïssata DICKO

Tu es la meilleure des possessions qu'Allah m'a offerte. Ton amour pour moi ne m'a jamais fait défaut. Tu as autant souffert que moi depuis que j'ai été à l'école.

Puisse qu'Allah te protéger et te donne longue vie afin que tu puisses continuer à nous inspirer, à nous conseiller et à faire des bénédictions pour nous.

Chère mère, je voudrais te dire que je vous aime, car sans ton appui constant et ton soutien indéfectible, je ne serais pas là aujourd'hui.

Que Dieu exauce vos vœux.

A mes frères et sœurs : Bintou, Fatoumata, Maïmouna, Mahamar, Ibrahim et Kadidiata

Restons unis et solidaires comme l'a toujours voulu notre père, ce travail n'aurait pas pu se réaliser sans votre soutien, vos conseils et vos encouragements.

Je dis sincèrement merci pour tout.

Mes meilleurs amis

Notre amitié date de longtemps depuis, jusqu'à ce jour on a tout partagé. Qu'Allah maintienne si longtemps que possible ce lien !

Ce travail est aussi le vôtre!

A mes tontons, tantes, cousines et cousins

Je vous remercie des rapports fructueux, notamment vos encouragements incessants que vous avez su exprimer à l'endroit de vos neveux et cousins. C'est le tour de votre affection et votre tendresse : Merci

A mes amies et amis

Vous êtes et vous resterez mes fidèles compagnons, vous m'avez prouvé que je peux compter sur vous à tout moment et en toute circonstance.
Que le Tout Puissant renforce nos liens. Amen !

A MA NATION: MALI

Malgré la faiblesse des personnes arrivent à assurer l'éducation de ses fils.
Merci chère patrie pour m'avoir accordé la chance de bénéficier de la
meilleure des richesses qu'un homme puisse posséder et de m'y avoir
facilité en octroyant les moyens humains, matériels et financiers.

- **A mes oncles**

Je ne pourrais jamais vous remercier suffisamment pour votre humanisme, votre soutien psychologique, matériel et financier ce travail vous appartient aussi.

- **Mon ami Boubacar CISSE**

J'ai adoré ta compagnie depuis l'école fondamentale jusqu'à la FMPOS. Merci pour tes conseils et tes encouragements.

- **A tout le personnel du Laboratoire d'analyse médicale et d'hygiène hospitalière du CHU du Point G**

Pour votre franche collaboration durant mon séjour pour la réalisation de ce travail et de l'internat. J'ai appris beaucoup grâce à vous.

Aux collègues internes du Labo

En souvenir des bons moments passés ensemble, courage.

Aux autres collègues internes

Le chemin est long du courage. Merci pour vos encouragements et votre solidarité.

Toutes mes connaissances qui ne retrouvent pas leur nom qu'ils soient loin ou proche qui ont fait le minimum d'effort pour ma réussite dans les études. Merci, ce travail est le vôtre.

A notre maître et président de jury

Professeur Drissa DIALLO

Professeur Titulaire en Pharmacognosie,

Responsable de cours de Pharmacognosie à la FAPH,

Chef du Département de la Médecine Traditionnelle,

Membre du comité d'expert de l'OMS pour la Médecine Traditionnelle.

Chevalier de l'ordre National du Burkina Faso.

Cher maître,

Malgré vos multiples sollicitations vous avez accepté de participer à ce travail. Votre qualité d'homme de science, votre simplicité et votre rigueur dans le travail bien fait ont forcé notre admiration envers vous.

Nous ne saurions vous remercier de votre disponibilité pour ce travail.

A notre maître et juge

Pr Saharé FONGORO

Maître de conférences en néphrologie à la FMOS,

Responsable de cours de néphrologie à la FMOS,

Praticien hospitalier,

Chevalier du mérite de la santé de la république du Mali.

Détenteur du diplôme d'honneur de l'ordre des médecins.

Cher maître,

Votre richesse intellectuelle, votre rigueur scientifique, votre souci constant du travail bien fait et de la formation de vos élèves font de vous un admirable homme de sciences.

Durant tout le temps que nous avons passé avec vous, nous avons été profondément touchés par votre grande générosité, votre inestimable disponibilité, votre patience et l'excellence de vos qualités humaines. C'est pour nous l'occasion de vous dire notre sincère attachement et notre profonde admiration.

Nous sommes très heureux d'avoir appris auprès de vous.

Trouver ici, Cher maître, l'expression de notre profonde gratitude.

A notre maître et juge Docteur Sékou Bah
Maître assistant à la Faculté de Pharmacie,
Praticien hospitalier,
Chef de service de la pharmacie hospitalière du CHU du Point G.

Cher maître ;

Nous ne saurions jamais trouver de mots pour témoigner notre
Reconnaissance, non seulement pour l'intérêt que vous portez à ce travail, mais
aussi, la simplicité avec laquelle vous nous avez accueillis.

Votre disponibilité nous a permis d'apprécier en vous vos éminentes qualités
humaines et scientifiques.

Votre rigueur dans la démarche scientifique, votre amour pour le travail bien fait
et votre ponctualité font de vous un maître exemplaire pour la jeune génération.

Soyez rassuré de notre profonde reconnaissance et veuillez recevoir nos sincères
remerciements.

Ce travail est le vôtre.

A notre Maître et directeur de thèse
Professeur Ibrahim Izetiegouma MAÏGA
Professeur Titulaire en Bactériologie et Virologie à la FMOS,
Doyen de la FMOS,
Chef de service du Laboratoire de Biologie Médical et hygiène
Hospitalière du CHU du Point 'G',
Responsable de cours de Bactériologie et Virologie à la FMOS.

Cher maître, vous nous avez acceptés dans votre service tout en vous souciant de notre bonne formation.

Nous avons été séduits par vos qualités humaines et scientifiques, votre enseignement de qualité et votre amour pour le travail bien fait et honnête. Cher maître les mots nous manquent pour honorer toutes vos qualités d'homme exemplaire.

Recevez ici cher Maître l'expression de nos sincères gratitude et reconnaissances tout au long de ce travail. Que Dieu vous donne une longue vie pour nous assister longtemps.

SOMMAIRE

1. Introduction.....	1
2. Généralités.....	4
3. Méthodologie.....	35
3.1. Lieu d'étude.....	35
3.2. Type d'étude.....	35
3.3. Période d'étude.....	35
3.4. Isolement des souches.....	35
3.5. Identification	35
3.6. Critères d'inclusion et de non inclusion.....	44
3.7. Définitions opérationnelles.....	45
3.8. Analyses des données.....	47
4. Résultats.....	48
5. Commentaires et discussion.....	75
6. Conclusion.....	81
7. Recommandations.....	80
Références Bibliographiques.....	85
Annexes.....	91

LISTES DES ABREVIATIONS ET SIGLES

ADN : acide désoxyribonucléique

API : Appareil Pour Identification

ARN : acide ribonucléique

BORSA : Borderline Oxacilline Résistante *S.aureus*

FMOS : Faculté de Médecine et d'odonto-stomatologie

FAPH : Faculté de Pharmacie

Méti-R : méticilline résistante

Méti-S : méticilline sensible

ml : millilitre

µg : microgramme

NaCl : Chlorure de sodium

Péni-R : pénicilline G résistante

Péni-S : pénicilline G sensible

PCR : Polymerase Chain Reaction

TSST 1: toxic shock syndrom toxin 1

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

VP : Voges Proskauer

UI : unité internationale

LPV : Leucocidine de Panton-Valentine

PBP 2a : Penicillin Binding Protein ou protéine de liaison à la pénicilline.

°: degré

< : Inférieur

> : Supérieur

% : pourcentage

INTRODUCTION

Les staphylocoques sont des cocci Gram positif, non capsulés, très résistants dans le milieu extérieur et peu exigeants en culture. On distingue les staphylocoques à coagulase positive (staphylocoque doré ou *Staphylococcus aureus*) et les staphylocoques à coagulase négative (SCN), dont les principales espèces sont : *S.epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. hominis*, *S. capitis*... [35].

Les infections à *Staphylococcus aureus* sont responsables d'un taux de mortalité élevé entre 18 et 40 % selon les études [2] et jusqu'à 60 % pour les septicémies selon Longfield et al, May et al cités par Douyon [18].

Les infections staphylococciques sont observées dans de multiples situations cliniques, aussi bien en pathologie communautaire qu'en pathologie nosocomiale. Globalement, le staphylocoque est le germe le plus souvent incriminé dans les infections nosocomiales (15,7 %) [9]. *S. aureus* constitue la deuxième cause de septicémie au CHU du Point G [38]. C'est la deuxième bactérie à Gram positif responsable d'infections urinaires à Bamako [29]. L'antibiothérapie est la pierre angulaire du traitement des infections à staphylocoque [7,19]. L'apparition et l'extension de la résistance aux antibiotiques rendent les choix difficiles [16,25].

Dès l'introduction de la pénicilline G en thérapeutique, on a trouvé des staphylocoques capables de détruire l'antibiotique par production de pénicillinase ; en effet, plus de 90 % de souches de *S. aureus* sont résistantes à la pénicilline G et à l'ampicilline [12, 16,25]. La proportion des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline atteint 40 % dans de nombreux hôpitaux français, particulièrement dans certains secteurs : chirurgie, réanimation, services des brûlés, oncologie, soins de suites, longs séjours [35]. La résistance de *S.aureus* à la méticilline (ou à l'oxacilline), (SARM) varie d'un

service à l'autre au sein du même hôpital et d'un centre hospitalier à l'autre [16,25]. Les SARM sont principalement observés en milieu hospitalier.

La résistance de *S.aureus* aux aminosides tels que la gentamicine, rare en 1975, est fréquente aujourd'hui. La résistance de *S.aureus* aux antibiotiques continue d'évoluer [25].

La résistance à la méticilline est un problème majeur de santé publique. Ces staphylocoques ont acquis le gène *mec* qui permet la synthèse d'une enzyme (PBP2a ou PBP2') n'ayant qu'une affinité très faible pour les β -lactamines, qui ne peuvent exercer leur action inhibitrice. La plupart de ces staphylocoques sont également résistants aux quinolones et aux macrolides [35].

Depuis quelques années, on observe des infections dues à des SARM chez des patients, sans antécédents notables et n'ayant aucun facteur de risque d'acquisition du SARM. Ils sont appelés "SARM communautaires" et sont responsables principalement d'infections cutanées et plus rarement d'infections pulmonaires graves [35]. L'impact épidémiologique de ces SARM communautaires et hospitalières reste à déterminer au Mali ?

Les objectifs de notre étude étaient :

Objectif général :

- Etudier la prévalence des souches de SARM au CHU du Point G de 2007-2009.

Objectifs spécifiques :

- Déterminer la prévalence des souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline en milieu hospitalier et en milieu communautaire ;
- Caractériser la résistance des SARM aux antibiotiques

- Comparer la sensibilité aux antibiotiques des SARM à celles des souches méticillino-sensibles ;
- Comparer la sensibilité aux antibiotiques des souches hospitalières à celle des souches communautaires de *S. aureus* ;
- Identifier les principaux phénotypes de résistance aux antibiotiques de *S. aureus*.

2. GENERALITES [3, 4, 5, 10, 19,20]

2.1 Historique

Les Staphylocoques ont été découverts dans un pus par Pasteur en 1880. En 1883, 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, Rosenbach a obtenu des cultures pures de ces bactéries. Il a scindé le *Staphylococcus* en deux groupes selon que les colonies étaient blanches ou dorées [3].

2.2 Habitat

Les staphylocoques sont des bactéries de la flore cutanée et muqueuse des mammifères et des oiseaux [10].

2.3 Caractères bactériologiques

2.3.1 Morphologie

Dans le pus, *S. aureus* se présente sous forme de cocci en petits amas, en diplocoques ou en très courtes chaînettes, mesurant 0,8 à 1 µm, gardant le Gram. 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, non sporulé et ne possédant pas de capsule visible au microscope optique sauf des souches très rares ; d'autres souches formant des colonies mucoïdes, sont entourées d'une pseudocapsule[20].

2.3.2 Caractères cultureux

S. aureus est aérobie anaérobie facultatif et se développe facilement sur les milieux usuels. La température optimale de croissance est de 37 °C (10 à 45 °C), le pH optimal est 7,5 mais de grandes variations sont tolérées. En bouillon

ordinaire, la culture est rapide ; un trouble homogène puis un dépôt sont observés. Sur gélose ordinaire, les colonies sont lisses, rondes, bombées et leur diamètre est de 1 mm. La plupart des souches élaborent un pigment jaune doré ou jaune-citrin non diffusible dans le milieu. Le rôle physiologique de ce pigment n'est pas connu [20].

2.3.3 Caractères métaboliques et physiologiques

S. aureus possède une catalase mais pas d'oxydase. Il est actif sur les hydrates de carbone : le glucose est utilisé en anaérobiose et en aérobie ainsi que le mannitol. D'autres caractères peuvent être recherchés : indole-, acétoïne +, réduction du tellurite de potassium, production d'ammoniaque à partir de l'arginine [2].

2.4 Toxines de *S. aureus*

2.4.1 Les hémolysines :

- L'alpha-hémolysine ou alpha-toxine staphylococcique est de nature protéique, thermostable, antigénique, induisant la formation d'anticorps neutralisants. Elle est cytotoxique et cytolytique pour une grande variété de types cellulaires. Elle semble s'insérer dans la membrane cytoplasmique des cellules-cibles et permet le passage de molécules de petite taille.
- La bêta-hémolysine est thermolabile. Elle agit comme une sphingomyélinase de type C et donne une hémolysine accrue en présence de souches de *Streptococcus agalactiae* : c'est le CAMP-test (du nom de leurs découvreurs : Christie, Atkins, Munsch-Petersen).
- La gamma-hémolysine comporte deux facteurs I et II agissant en synergie. Ceux-ci sont antigéniques et le cholestérol inhibe leur action. Cette toxine a une action proinflammatoire.

- La delta-hémolysine contient des acides aminés hydrophobes et hydrophiles et agit comme un détergent sur les membranes.
- La leucocidine de Panton et Valentine détruit très spécifiquement les polynucléaires et les macrophages de l'homme et du lapin. L'effet toxique sur les leucocytes serait dû à une modification de la perméabilité cationique. On distingue 2 constituants F et S agissant en synergie [3].

2.4.2 Exfoliatine ou épidermolysine

Il existe deux exfoliatines, A et B. La toxine de type A a une masse molaire de 26,9 kDa et d'origine chromosomique. La toxine de type B, thermolabile et d'origine plasmidique, a une MM de 27,3 kDa. L'exfoliatine est responsable des différentes formes de staphylococcies cutanées bulleuses. La pathogénie des lésions cliniques dépend de la localisation de la souche et de l'état immunitaire du patient. La proportion des sujets possédant des anticorps est de 50 % à l'âge de 10 ans et de 80 % à l'âge adulte. Les anticorps sont transmis passivement au nouveau-né.

2.4.3 Entérotoxines staphylococciques

Elles sont au nombre de 7 : A, B, C1, C2, C3, D et E. Les souches entérotoxinogènes de *S. aureus* provoquent des intoxications alimentaires et l'entérocolite aiguë pseudo-membraneuse.

Les entérotoxines sont des holoprotéines formées d'une seule chaîne d'acides aminés. Elles sont d'origine chromosomique [2].

2.4.4 Toxine du syndrome de choc toxique staphylococcique

Cette exotoxine protéique, appelée toxine du syndrome de choc toxique (TSST-1), est produite par 95 % des souches isolées du vagin. D'origine chromosomique, la TSST-1 a une MM de 2 kDa. Elle induit la synthèse

d'anticorps dont la fréquence dans la population augmente avec l'âge. La TSST-1 est un mitogène non spécifique des lymphocytes T humains et animaux, qui induit la synthèse d'interleukine-1 ; elle est pyrogène et létale (DL50 = 60 µg chez le lapin) [2].

2.5 Enzymes staphylococciques diffusibles

2.5.1 La coagulase

La coagulase est une protéine extracellulaire qui se lie à la prothrombine de l'hôte et forme un complexe appelé staphylo-thrombine. La trombine ainsi activée sans clivage protéolytique transforme le fibrinogène en fibrine. C'est la base du test de la coagulase en tube. C'est un marqueur classique de l'identification de *S. aureus*. Il n'y a cependant pas d'argument formel en faveur du rôle de la coagulase dans la virulence des souches, bien que la constitution d'un caillot protégeant les bactéries vis-à-vis des défenses naturelles soit un modèle séduisant. Une fraction de la coagulase est liée à la surface des cellules staphylococciques et réagit avec la prothrombine. Elle peut se lier au fibrinogène quand elle est extracellulaire. C'est pourquoi il y a souvent confusion dans la littérature entre la coagulase que l'on appelle « clumping factor » et le ClfA entité différente qui est une adhésine liant le fibrinogène. La coagulase et le facteur d'affinité pour le fibrinogène sont deux entités génétiquement distinctes [10].

2.5.2 Staphylokinase ou fibrinolysine

La diffusion hématogène de *S. aureus* se fait probablement à partir de thrombophlébites locales (récepteurs pour le fibrinogène, coagulase, ClfA). La fragmentation du caillot due à l'action fibrinolytique de la staphylokinase (activateur du plasminogène) explique les micro-embols essaimant à distance et créant des métastases infectieuses [10].

2.5.3 Nucléase

C'est une désoxyribonucléase qui a une activité ribonucléasique. La production de désoxyribonucléase thermolabile est très répandue dans les différentes espèces et genre *Staphylococcus*. Une enzyme thermostable (thermonucléase) est produite par toutes les souches *S. aureus* et 5 % des souches de staphylocoques à coagulase négative appartenant aux espèces *S. hyicus*, *S. intermedius*, *S. lugdunensis* et *S. schleiferi* [2].

2.5.4 .Hyaluronidase

C'est un enzyme thermolabile de MM 80 kDa. Elle hydrolyse l'acide hyaluronique, ce qui favorise la diffusion de *S. aureus* dans le tissu conjonctif [2].

2.5.5 Lipases

L'attaque des graisses par *S. aureus* est due à au moins 3 types d'enzymes : lipases, estérases, phosphatases [2].

2.5.6 Phosphatases

S. aureus élabore des phosphatases alcaline et acide dont le rôle physiologique n'est pas connu [2].

2.5.7 Protéase

S. aureus synthétise 3 types de protéases : sérine-protéase, métalloprotéase et thiolprotéase[2].

2.5.8 Lysozyme

S. aureus produit un lysozyme qui est en fait une endo- β -N-acétylglucosaminidase. Elle lyse la paroi des bactéries (*Micrococcus lysodeikticus* [2]).

2.6 Antigènes somatiques

2.6.1 Peptidoglycane

Le peptidoglycane est peu immunogène. Il est mitogène pour les lymphocytes B et peut induire les cellules immunosuppressives. Il est responsable d'effets toxiques, certains ressemblant à ceux de l'endotoxine : effet pyrogène, activation du complément et du chimiotactisme, thrombocytopénie, dermonécrose[2].

2.6.2 Protéine A

C'est une holoprotéine de MM 42 kDa, caractéristique de *S. aureus*. Elle est élaborée par plus de 90 % des souches d'origine humaine. La protéine A se fixe sur le fragment Fc des immunoglobulines G des sous-classes G1, G2 et G4. Elle est active sur le complément par la voie classique et déclenche la réaction inflammatoire. Elle induit l'hypersensibilité immédiate et retardée. Elle est mitogène et cytotoxique. Sa liaison avec l'IgG favorise la phagocytose [2].

2.6.3 Acides teichoïques

Ce sont des polymères de ribitol unis par des liaisons phosphodiester.

Leurs effets biologiques sont encore peu connus. Ils paraissent peu toxiques mais entraînent une hypersensibilité retardée. Les malades élaborent des anticorps anti-acides téichoïques [2].

2.6.4 Antigènes de type

La paroi de *S. aureus* contient aussi de nombreux antigènes spécifiques de type dont la mise en évidence est utilisée en épidémiologie (sérotypie) [2].

2.6.5 Antigènes de surface

S. aureus peut posséder une capsule ou une couche externe polysaccharidique dénommée « slime », support de propriété d'adhésion [2].

2.7 Pouvoir pathogène

Staphylococcus aureus provoque deux types de syndromes : les toxi-infections ou Toxémies staphylococciques, et les infections suppuratives. Les toxi-infections sont dues à des toxines produites par la souche in vivo (toxine du choc toxique staphylococcique TSST1, exfoliatines) ou introduites préformées dans l'organisme (entérotoxines dans les aliments) [10].

L'ingestion de toxine en dehors de toute cellule bactérienne suffit à reproduire la maladie. Les infections suppuratives impliquent la prolifération bactérienne, l'invasion, la destruction des tissus de l'hôte et la réponse inflammatoire locale et systématique [10].

2.7.1 La réponse inflammatoire

Les exopolysaccharides des types capsulaires 5 et 6, le peptidoglycane, les protéines de membrane et des exoprotéines sont capables d'activer les monocytes, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles sanguins induisant la production de cytokines [10].

A l'admission d'un patient septicémique infecté par une souche toxinogène de *S. aureus*, Söderquist *et al.* ont constaté qu'un faible taux d'anticorps anti-toxines était corrélé avec une forte production de TNF- α et avec une montée des

anticorps les jours suivants (> 10 j). À l'inverse les patients ayant d'emblée à l'admission un taux élevé d'anticorps anti-toxines ont un taux de TNF α bas et une augmentation ultérieure des anticorps spécifiques faible ou nulle. Les souches de *S. aureus* productrices de superantigènes ou de LPV induisent la libération par les leucocytes de médiateurs de l'inflammation (leucotriènes B₄, cytokine IL-8 à pouvoir chimiotactique, histamine vasodilatatrice) [10].

Les cytokines IL1 β , IL-6, IL-8 et TNF- α contribuent surtout à la réponse inflammatoire systématique. Les anticorps anti-toxines semblent avoir un effet modulateur dans la réponse des cytokines (Henderson et al. 1997, Krakauer, 1998) [10].

Lors d'une lésion vasculaire, de petits peptides cationiques (Pl atelets microbicidal proteins, PMPs) sont produits et tuent les bactéries du sang circulant. Les souches d'endocardites et d'infections sur voies veineuses centrales sont plus résistantes aux PMPs que les souches d'abcès ou de tissus mous (83 % vs 33 %) (Bayer et al. ,1998) [10].

2.7.2 Les infections suppuratives

2.7.2.1 Infections de la peau et des tissus mous

Il s'agit le plus souvent d'auto-infections à partir de la flore endogène. Ces infections peuvent être bénignes ou sévères avec extension loco-régionale et fièvre. On distingue la folliculite (infection limitée au niveau du follicule pileux) ayant l'aspect d'une pustule jaunâtre avec une étroite zone marginale rouge ; le furoncle, infection nécrotique profonde du follicule pileux (visage, cou) douloureux, souvent accompagnée de fièvre ; l'anthrax (groupe de furoncles), lésion nécrotique accompagnée de malaise général et de fièvre (nuque, épaule, hanche, cuisse). Un érysipèle ou une cellulite, plus souvent dus aux streptocoques β -hémolytiques, sont rarement observés. L'infection cutané-

muqueuse peut venir compliquer les suites d'une intervention chirurgicale (médiastinites après chirurgie cardiaque) et être accompagnée d'un syndrome septicémique sévère. Le mode du « piercing » conduit dans 10 à 20 % des cas à une infection locale due assez fréquemment à *S. aureus* (Guiard-Schmid et al. 2000) [10].

Dans des rares cas l'infection locale est sévère et s'accompagne de bactériémie voire d'endocardite (Ochsenfahrt et al. ,2001) [10].

2.7.2.2 Les infections du tractus respiratoire

La pneumopathie staphylococcique est assez rare mais grave (fièvre élevée, dyspnée, toux productive, infiltration polynucléaire, nécrose, abcès). Il faut différencier au moins trois formes cliniques : i) la staphylococcie pleuro-pulmonaire (nourrisson-enfant) ; ii) la pneumonie nécrosante (infection communautaire, enfant et adulte jeune immunocompétents) due à des souches productrices de LPV (Gillet et al. 2002), exceptionnellement résistantes à l'oxacilline ; iii) la pneumopathie nosocomiale (souvent de réanimation, sujet âgé, souche non productrice de LPV, souvent résistante à l'oxacilline) [10].

L'infection par voie hématogène s'observe lors d'endocardite infectieuse sur cœur droit (toxicomanes) ou thrombophlébite septique sur cathéter. Les nodules multiples sont répartis dans le parenchyme [10].

Les pneumonies à *S. aureus* représentent 10 % des cas de pneumonies nosocomiales et 1 % des pneumonies aiguës communautaires (PAC). *S. aureus* est responsable d'angines érythémateuses et érythémato-pultacées favorisées en période cataméniale. Il peut également être responsable de sinusites chroniques souvent sélectionnées par des antibiotiques inactifs sur les staphylocoques [10].

2.7.2.3 Les infections du système nerveux central

L'infection survient par voie hématogène ou contiguë (sphénoïde, ethmoïde) après chirurgie ou traumatisme. Des abcès du cerveau peuvent être consécutifs à des micro-embols lors d'endocardite infectieuse mitrale ou aortique. Un empyème sous-dural associé ou non à une ostéite crânienne peut être l'expression clinique de l'infection ; l'atteinte du SNC peut se traduire par un abcès épidual sur ostéomyélite vertébrale ou disco-spondylite, comprimant la moelle épinière avec paraplégie [10].

La thrombophlébite du sinus caverneux est une infection loco-régionale grave consécutive à un furoncle de l'aile du nez ou une mastoïdite [10].

2.7.2.4 Les infections urinaires

S. aureus est rarement en cause. Après sondage ou cystoscopie, l'infection est ascendante. En petite quantité, *S. aureus* dans l'urine correspond à une bactériémie dans un contexte d'endocardite infectieuse (EI) par l'exemple, mais il peut traduire aussi une infection parenchymateuse (atteinte infectieuse des reins avec ou sans abcès, prostatite) [10].

2.7.2.5 Les infections endo-vasculaires et valvulaires cardiaques

L'endocardite staphylococcique s'observe notamment chez les patients porteurs de valves cardiaques artificielles. Chez les drogués, ce sont des endocardites du cœur droit [3].

2.7.2.6 Les infections musculaires et osseuses

Les staphylococcies osseuses : l'ostéomyélite aiguë est une affection de l'enfant ou de l'adolescent : elle touche classiquement les os longs et peut devenir

chronique. Les infections osseuses staphylococciques post-chirurgicales sont très préoccupantes [3].

2.7.2.7 Les septicémies

Ce sont les conséquences d'une dissémination des germes à partir d'un foyer localisé. Ces infections peuvent se trouver dans un tiers des cas chez des sujets sans antécédents à la suite d'une infection localisée sans gravité apparente. Elles sont cependant favorisées par des traumatismes locaux, des corps étrangers (cathéter, sonde...) des interventions chirurgicales, brûlures étendues, des traumatismes vasculaires répétés [2].

La septicémie débute brutalement avec une fièvre (40°C) et des frissons avec métastases septiques atteignant certains organes. Le pronostic global des septicémies à *S. aureus* reste redoutable (20 à 30 % des mortalités) malgré le traitement antibiotique [2].

2.7.2.8 Infections digestives

Les intoxications alimentaires à *S. aureus* surviennent 3 à 6 heures après l'ingestion d'aliment contaminé. Les intoxications alimentaires sont observées généralement sous forme d'épidémies localisées aux personnes ayant consommé le même repas (cantines, restaurants) [2].

2.7.2.9 Syndrome de choc toxique staphylococcique

Décrit chez les enfants, il a été observé sous forme épidémique chez les femmes en période menstruelle et utilisant les tampons. Le début est brutal, marqué par de la fièvre, une température à 39 °C et une érythrodermie diffuse suivie, à la convalescence d'une desquamation au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds, une hypotension artérielle avec état de choc et des atteintes pluriviscérales. La létalité est de l'ordre 5 à 10 % [2].

2.7.2.10 Entérocolites aiguës staphylococciques

Elles surviennent au décours d'une antibiothérapie et sont dues à la prolifération de *S. aureus* antibiorésistant et producteur d'entérotoxine.

Ces staphylocoques doivent être recherchés dans les selles.

Les laboratoires spécialisés peuvent déceler si les staphylocoques isolés sont producteurs ou non d'entérotoxines [3].

2.8 Physiopathologie

S.aureus peut devenir pathogène à la suite de diverses circonstances :

- Pénétration du germe dans l'organisme, le plus souvent après rupture de la barrière cutanée (blessures, interventions chirurgicales, brûlures, dermatoses, injections, cathéters,...) ou au niveau d'un follicule pileux [3].
- Rupture de l'équilibre hôte-bactérie à la suite de circonstances favorisant l'infection : virose (grippe, rougeole), antibiothérapie sélectionnant une souche *S. aureus*, déficits immunitaires, diabète, alcoolisme... [3]

Il s'en suit une multiplication bactérienne avec production d'enzymes et de toxines correspondant à l'expression de la virulence du germe. Ceci explique l'extension de l'infection qui peut aboutir à une septicémie. Schématiquement, plusieurs étapes peuvent se succéder dans lesquelles sont impliquées diverses substances d'origine staphylococcique :

- Envahissement local : hyaluronidase, exfoliatine.
- Nécrose cellulaire : protéases, lipases, estérases, DNases, phosphatases, toxine alpha (et beta, gamma, delta).
- Diminution des défenses locales : leucocidine, capsule, protéine A.
- Foyer de thrombophlébite régionale : coagulase.

- Embols septiques : fibrinolysine.

En raison de ses nombreuses toxines et enzymes, *S. aureus* détruit les cellules de l'organisme et produit du pus. Il est ainsi le type même du germe pyogène [3].

2.9 Diagnostic bactériologique des infections à *Staphylococcus aureus*

2.9.1 Les prélèvements

Ils doivent être effectués avant toute antibiothérapie et pratiqués avec une asepsie rigoureuse non seulement pour les hémocultures, les LCR, les urines, mais aussi pour les pus, les biopsies, les aspirations bronchiques, les écouvillonnages. Il faut éviter la contamination du produit pathologique par des souches de *Staphylococcus aureus* et de *S. epidermidis* souvent présentes sur la peau. La répétition des hémocultures permet de trancher en faveur d'une septicémie ou de souillures.

Les bactériologistes peuvent être amenés à dénombrer les staphylocoques dans les aliments, les eaux, ou dans l'air en milieu hospitalier [3].

2.9.2 Examen direct

Les staphylocoques apparaissent à l'examen microscopique comme des cocci à Gram positif, bactéries sphériques de 0,8 à 1 μm de diamètre, regroupés en diplocoques ou en petits amas (grappes de raisin). Ils sont immobiles, asporulés, habituellement sans capsule [3].

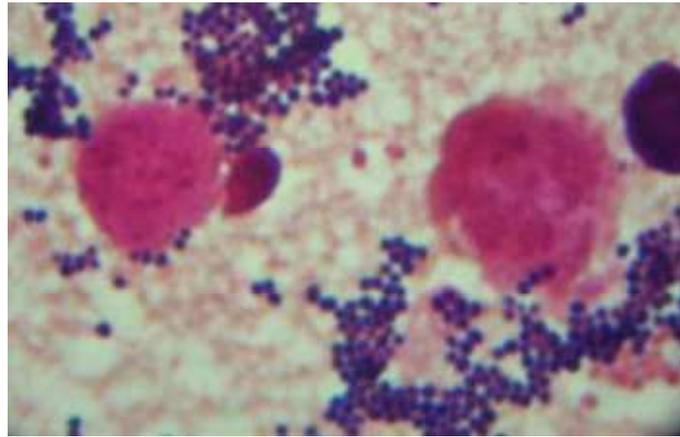


Figure 1 : Amas de Staphylocoque après coloration de Gram

Ces bactéries sont aéro-anaérobies, à métabolisme respiratoire et fermentaire, cultivant facilement en 24 heures sur milieux ordinaires. *S. aureus* peut être aussi isolé sur milieux sélectifs (milieu hypersalé de Chapman), utilisés pour les prélèvements plurimicrobiens. Les colonies sont convexes, lisses (smooth) de 1 à 4 mm de diamètre. De nombreuses souches de *S. aureus* produisent un pigment jaune doré ou citrin, non diffusible (caroténoïde), et sont hémolytiques sur gélose au sang. Toutes les espèces du genre *Staphylococcus* sont catalase positive.

L'espèce *S. aureus* est capable de fermenter le mannitol, et de produire des enzymes extracellulaires (staphylocoagulase, DNase), et il est possible de mettre en évidence la protéine A de paroi chez près de 90 p. 100 des souches. Cette espèce est séparée en quatre biotypes (A, B, C, D) d'après des caractères enzymatiques métaboliques et lysotypiques.

2.9.3 Diagnostic rapide

Il n'existe pas actuellement de diagnostic rapide et fiable d'infection à *S. aureus* par recherche d'antigènes solubles. Les meilleurs antigènes candidats pour ce type de dépistage seraient représentés par des polysaccharides de surface des staphylocoques voire la nucléase thermostable. Les techniques d'amplification

génique appliquées directement aux produits pathologiques apparaissent prometteuses [3].

2.9.4 Diagnostic indirect

Il a actuellement peu de valeur pratique.

Le titrage des antistaphylolysines alpha peut présenter un intérêt des infections profondes ou chroniques (osseuses notamment), le taux normal étant inférieur ou égal à 2 UI par ml. La valeur de cette réaction sérologique est actuellement contestée.

La recherche d'anticorps anti-acide teichoïque ou anti-peptidoglycane par contre-immuno-électrophorèse ou diffusion en gel peut avoir des indications en cas d'endocardites ou de complications métastatiques à l'hémoculture négative ou de foyers infectieux inaccessibles à la culture, mais les résultats ,même dans des infections avérées, restent décevants[3].

2.10 Les antibiotiques anti-staphylococciques

2.10.1 Les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane

Ce sont les bêta-lactamines, les glycopeptides et la fosfomycine

2.10.1.1 Les bêta-lactamines

Les bêta-lactamines inhibent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane, notamment la transpeptidation par analogie structurale entre leur molécule et le dipeptide D-alanyl-D-alanine.

Nous avons testé la pénicilline G, l'oxacilline, l'association amoxicilline + acide clavulanique, la céfoxitine et la céfalotine.

La pénicilline G appartient à la sous-famille des pénicillines. C'est le chef de file des pénicillines du groupe G. Elle est active sur :

- les cocci à Gram positif : staphylocoques non producteurs de pénicillinase, streptocoques
- les cocci à Gram négatif : *Neisseria gonorrhoeae* non producteur de pénicillinase, *Neisseria meningitidis*
- les bacilles à Gram positif : *Clostridium*, *Listeria*, *Corynebacterium*
Les spirochètes : *Treponema*, *Borrelia* et *Leptospira*

L'oxacilline fait partie des pénicillines M qui sont anti-staphylococciques et résistantes à la pénicillinase du staphylocoque.

L'association amoxicilline + acide clavulanique est une association synergique. L'acide clavulanique est un inhibiteur de bêta-lactamase, l'amoxicilline est une pénicilline A.

Outre le spectre d'activité de la pénicilline G, l'amoxicilline agit sur les entérobactéries non productrices de bêta-lactamase. L'acide clavulanique qui inhibe la sécrétion de pénicillinase restaure l'activité de l'amoxicilline.

La céfalotine et la céfoxitine respectivement des céphalosporines de première et de deuxième génération sont actives sur les staphylocoques, les entérobactéries non productrices de bêta-lactamase et *Haemophilus influenzae* [15, 23,40].

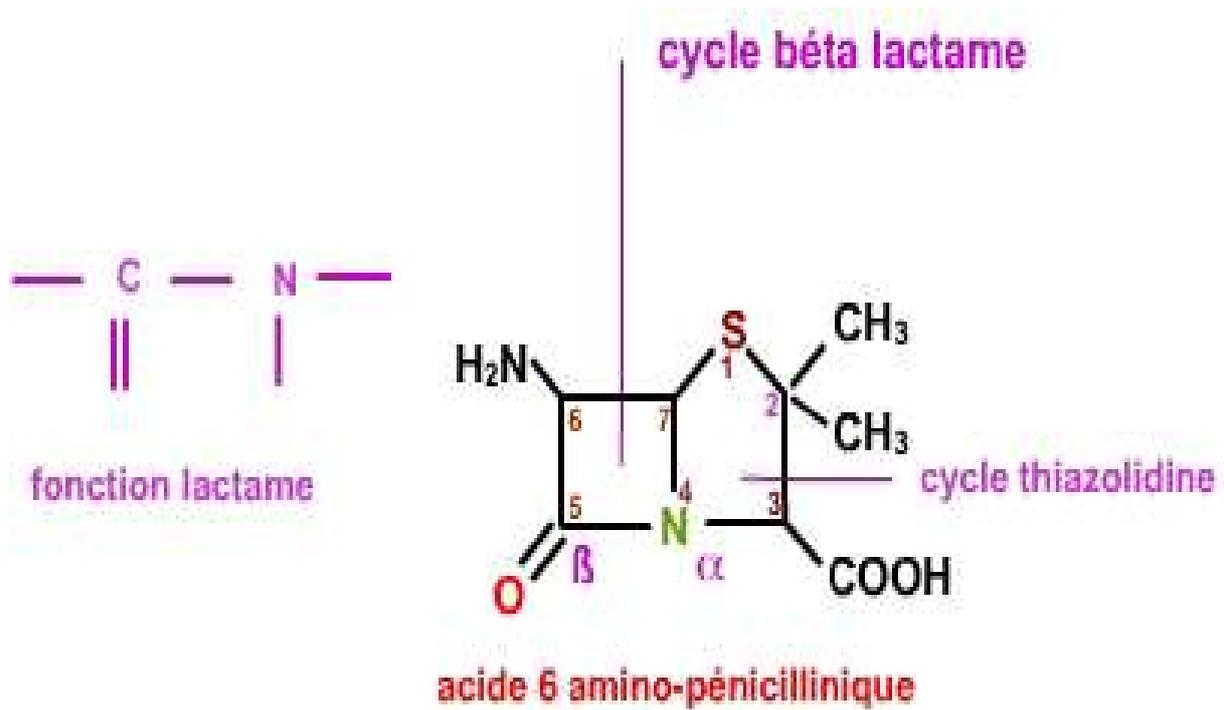


Figure 2 : Structure chimique du cycle bêtalactame

2.10.1.2. La fosfomycine

Son mécanisme d'action se situe au début de la synthèse du peptidoglycane : elle se lie de façon covalente avec la pyruvyltransférase qui assure la combinaison du phosphoénol-pyruvate avec l'UDP-acétyl-glucosamine, ce qui empêche la formation de l'UDP-N-acétyl-muramique, constituant fondamental du peptidoglycane [5, 15,40].

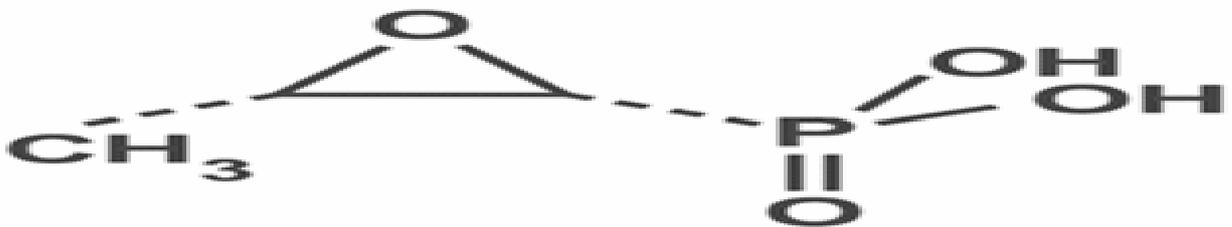


Figure 3 : Structure chimique de la fosfomycine

2.10.1.3 Les glycopeptides

Ce sont la vancomycine et teicoplanine. Elles sont actives sur les bactéries à Gram positif. Elles sont utilisées essentiellement dans les infections dues aux staphylocoques méticillinorésistants, aux entérocoques résistants aux aminopénicillines et aux pneumocoques résistants à la pénicilline G [15, 37,40].

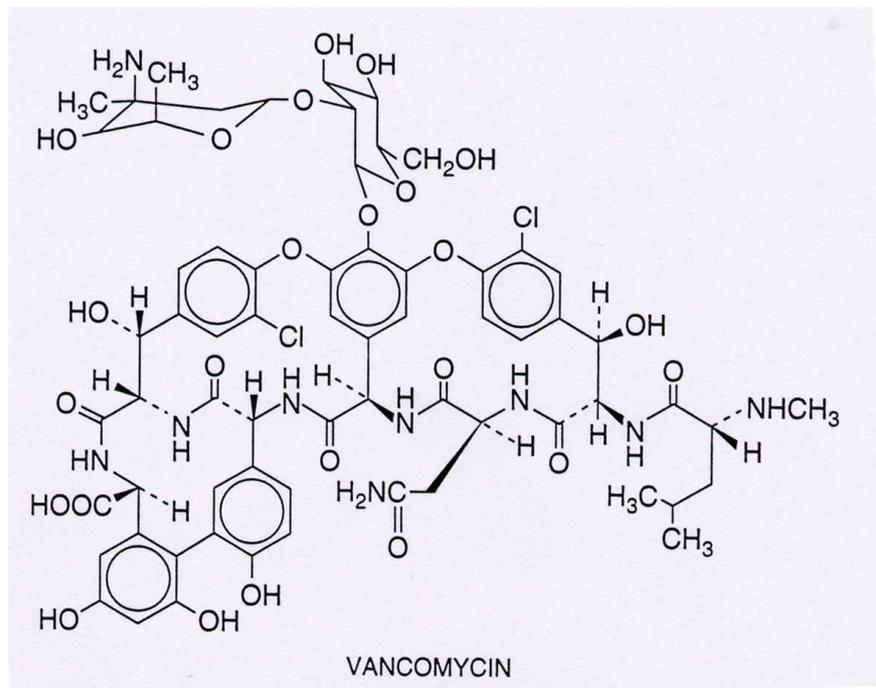


Figure 4 : Structure chimique de la vancomycine

2.10.2 Les antibiotiques inhibiteurs des synthèses protéiques

2.10.2.1 Les aminosides

Nous avons testé la gentamicine, la kanamycine, l'amikacine, la tobramycine, la nétilmicine et la streptomycine. Les aminosides perturbent la synthèse des protéines au niveau du ribosome. Ils doivent donc pénétrer à l'intérieur de la cellule bactérienne. Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides à large spectre : ils sont actifs sur les staphylocoques, les entérobactéries à l'exception

des *Providencia*. Les mycobactéries de la tuberculose et les *Brucella* sont sensibles à la streptomycine. La spectinomycine n'est active que sur *Neisseria gonorrhoeae* et *Haemophilus ducreyi*.

Les streptocoques et les *Listeria* toutefois sont peu sensibles et les bactéries anaérobies strictes résistantes [5,8, 13, 15,40].

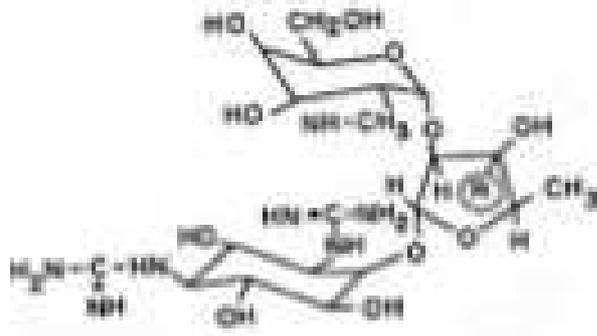


Figure 5 : Structure chimique des aminosides

2.10.2.2 Macrolides, Lincosamides, Streptogramines (MLS)

Les MLS inhibent les synthèses protéiques au niveau du ribosome. Ils se fixent tous au niveau de la sous-unité 50S, mais le mécanisme exact de leur action est encore très mal connu.

Leur spectre est limité comprenant les bactéries à Gram positif, les coques à Gram négatif, les *Legionella*, les *Campylobacter*, les *Chlamydia*, les mycoplasmes, les bacilles à gram négatif anaérobie, notamment les *Bacteroides*. Les *Neisseria* et les *Enterococcus* présentent une résistance naturelle aux lincosamides [5, 11, 15,40].

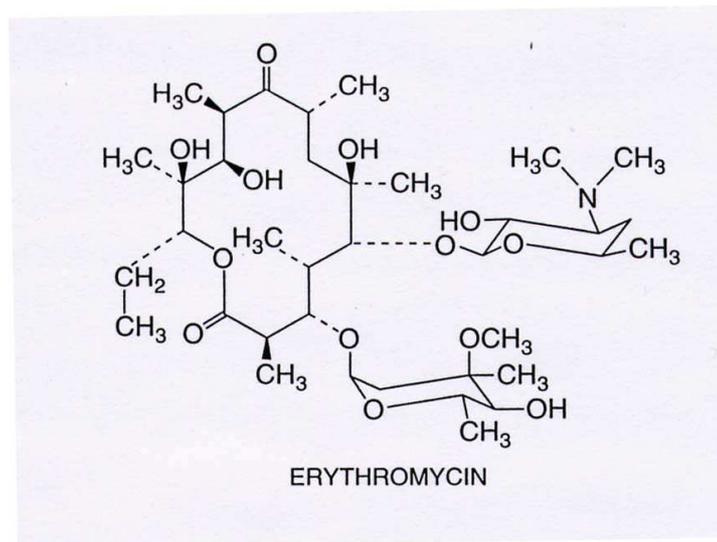


Figure 6 : Structure chimique de l'érythromycine

2.10.2.3 Tétracyclines

Elles inhibent la synthèse protéique bactérienne. Leur site précis de fixation au ribosome bactérien est encore discuté. Ce serait le site A du ribosome où elles contracteraient des liaisons avec des protéines de la sous-unité 30 S, mais peut-être aussi la sous-unité 50 S en moindre proportion. La flexibilité du ribosome est ainsi très diminuée, ce qui empêche la fixation de l' aminoacyl-t-ARN et entraîne un blocage de la phase d'élongation de la synthèse protéique.

Les tétracyclines sont des antibiotiques à large spectre seulement bactériostatiques. Elles sont actives sur les entérobactéries à l'exception des *Proteus* et des *Providencia*, les staphylocoques, les streptocoques, les mycoplasmes, les *Chlamydia* [15,40].

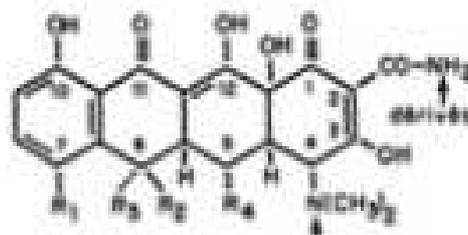


Figure 7 : Structure chimique des tétracyclines

2.10.2.4 Chloramphénicol

Le chloramphénicol, appartenant à la famille des phénicolés, inhibe la synthèse des protéines en se liant de façon réversible aux ribosomes des bactéries, au niveau de la sous-unité 50 S. Il interagit d'une part avec le site « aminoacyl » (site A sur lequel se fixe la molécule d'ARN-t associée à un acide aminé) et, d'autre part, il inhibe l'action de la peptidyltransférase, qui catalyse la formation de la liaison peptidique entre le groupement carboxyle α situé à l'extrémité de la chaîne polypeptidique en voie de croissance et la fonction aminée du nouvel acide aminé lié à l'ARN-t.

Il est actif sur les entérobactéries, les staphylocoques, les streptocoques, les *Neisseria* [15,40].



Figure 8 : Structure chimique du chloramphénicol

2.10.3 Les antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques

2.10.3.1 Rifampicine

La rifampicine qui appartient à la famille des rifamycines, se fixe sur l'ARN-polymérase ADN-dépendante (transcriptase) des bactéries et bloque la synthèse des ARN-messagers, au stade d'initiation.

Elle a un large spectre d'activité antibactérien qui, s'étend des Mycobactéries à de nombreuses espèces à Gram positif ou négatif, aérobies et anaérobies. Elle est active sur *S. aureus* à des concentrations très faibles (0,002 $\mu\text{g/ml}$) [15,40].

2.10.3.2 Quinolones

Parmi ces molécules c'est la norfloxacine que nous avons utilisée.

Les quinolones inhibent la synthèse de l'acide désoxyribonucléique par blocage d'une enzyme essentielle : l'ADN-gyrase.

Leur spectre comprend, outre les entérobactéries, *S.aureus*, les *Neisseria*, de nombreuses souches de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*. Les bactéries à Gram positif présentent une résistance naturelle à l'acide nalidixique [5, 15, 40,41].

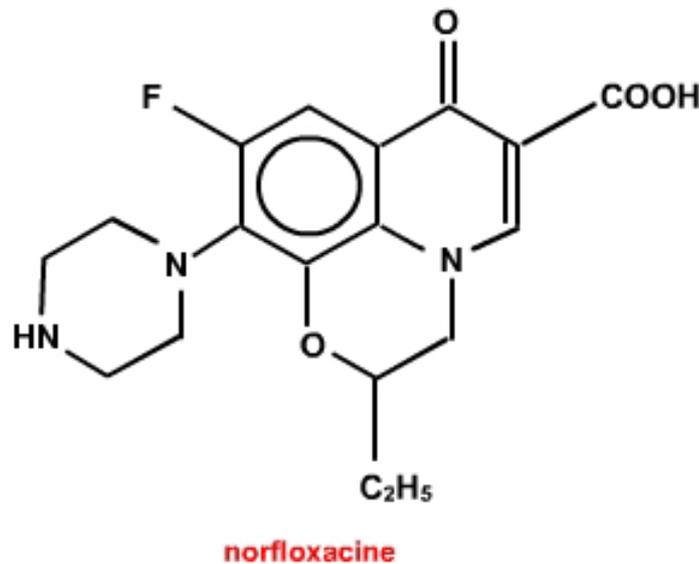


Figure 9 : Structure chimique de la norfloxacine

2.10.4 Les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse des folates

Ce sont les sulfamides et le triméthopime. Le cotrimoxazole (association sulfaméthoxazole triméthopime) est une association synergique qui agit par inhibition séquentielle d'une même voie métabolique. Le sulfaméthoxazole interagit avec la dihydroptéroate synthétase pour bloquer la synthèse de l'acide dihydrofolique, le triméthopime avec la dihydrofolate réductase pour bloquer la synthèse de l'acide tétrahydrofolique.

Les sulfamides et le triméthoprimine sont actifs sur les entérobactéries et les staphylocoques. Les *Pseudomonas*, les *Acinetobacter* et les *Neisseria* présentent une résistance naturelle au triméthoprimine [15, 22,40].

2.11 Traitement et prophylaxie des infections à staphylocoques

2.11.1 Traitement antibiotique

Les antibiotiques ont modifié le pronostic des infections graves comme la staphylococcie maligne de la face. Les infections systémiques à staphylocoques, que ce soit à *S. aureus* ou à *S. epidermidis*, doivent être traitées par une antibiothérapie bactéricide. Cette bactéricidie est généralement obtenue en associant une pénicilline de groupe M à un antibiotique d'une autre famille. La résistance d'une souche à toutes les bêta-lactamines justifie l'emploi d'un antibiotique comme la vancomycine ou la téicoplanine qui sont très fréquemment actifs, mais sont aussi plus lentement bactéricides et plus coûteux.

2.11.2 Le problème des bêta-lactamines

- La sécrétion de pénicillinases

Aujourd'hui près de 90 % des souches de staphylocoques isolées en milieu hospitalier et en milieu extra-hospitalier résistent à la pénicilline G par production de pénicillinases qui ouvrent le cycle bêta-lactame de la molécule et inactivent l'antibiotique.

Ces pénicillinases sont extra-cellulaires, inductibles et généralement codées par des plasmides.

Elles inactivent les pénicillines G et V, les aminopénicillines, les carboxypénicillines et les uréidopénicillines.

Par contre elles ont peu d'affinité pour la méticilline, l'oxacilline, la cloxacilline et toutes les céphalosporines qui restent actives sur ces souches productrices de pénicillinases. Ces pénicillinases sont inhibées par l'acide clavulanique.

- **Détection de la résistance enzymatique**

La production de pénicillinase est détectée en observant sur l'antibiogramme standard la zone d'inhibition autour d'un disque de pénicilline G. Elle se traduit par une diminution du diamètre d'inhibition par rapport à une souche sensible, non productrice de pénicillinases. Une souche sensible présente un grand diamètre d'inhibition avec une bordure floue, appelé zone fantôme, qui correspond à la lyse des bactéries. Une souche résistante par production de pénicillinase donne une zone d'inhibition plus petite à bord net. A la périphérie de cette zone d'inhibition se trouvent des colonies bien développées appelées << colonies squatters >>.

En pratique le disque de pénicilline G est suffisant sur l'antibiogramme pour détecter la résistance à toutes les pénicillines. Les souches possédant une pénicillinase doivent être considérées comme résistantes à ces antibiotiques. On ne doit pas rendre un résultat de sensibilité comme << intermédiaire >>.

Lorsqu'un doute persiste sur le fait qu'une souche produise ou non une pénicillinase, sa détection peut être faite par test de Gots, test acidimétrique, ou un test iodométrique ou plus simplement par le test à la nitrocéfine.

- **La résistance intrinsèque ou résistance hétérogène à la méticilline**

. Description du phénomène

Ce mécanisme de résistance non enzymatique aux bêta-lactamines a été observé dès 1961, époque de l'introduction de la méticilline en thérapeutique. Les

souches qui le possèdent sont dites résistantes hétérogènes à la méticilline ou << méti-R>> ou encore *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM). Chez une souche méti-R, seule une faible proportion des bactéries est capable d'exprimer la résistance et de croître en présence de méticilline.

Les souches méti-R doivent toujours être considérées comme résistantes à toutes les bêta-lactamines, y compris aux céphalosporines de 3^{ième} génération et à l'imipenème. Elles sont également productrices de pénicillinases. Elles sont habituellement résistantes à d'autres antibiotiques : aminosides, tétracyclines, et macrolides.

De 10 à 40 % des souches hospitalières de *S. aureus* isolées en France sont méti-R.

Leur fréquence parmi les souches d'origine extra-hospitalière est faible.

Cette résistance est la conséquence de modification des protéines enzymatiques intervenant dans la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne. Il existe chez *S. aureus* au moins quatre PLP (protéines de liaison à la pénicilline) encore appelées PBP (Penicillin Binding Protein). Chez les souches méti-R on observe une diminution de l'affinité pour les bêta-lactamines et la synthèse d'une PBP anormale, la PBP 2a dont l'affinité pour les bêta-lactamines est faible.

Cette nouvelle cible est codée par un gène *mec*, dont l'origine est inconnue et qui s'intègre à un site spécifique du chromosome. Il s'attache au niveau de séquences inversées, caractéristiques des éléments transposables. De très nombreux facteurs génomiques modulent la résistance à la méticilline[3,19].

. Détection de la résistance hétérogène

Il existe des souches résistantes homogènes à haut niveau à la méticilline. Leur détection par antibiogramme ne pose pas de problème.

Plus souvent la résistance est hétérogène et seule une faible fraction des bactéries est capable d'exprimer sa résistance dans des conditions standards de culture. Pour favoriser l'expression de cette résistance à la méticilline sur antibiogramme il est nécessaire de placer un disque de méticilline (ou d'oxacilline qui est plus stable).

-Soit sur une boîte de gélose de Mueller-Hinton incubée entre 25 et 30 °C et observée après 24 et 48 heures.

-Soit sur une boîte de gélose de Mueller-Hinton hypersalée (5 % de Na Cl) et incubée à 37 °C.

Dans ces conditions, la résistance hétérogène se traduit par la présence de petites colonies dans la zone d'inhibition autour du disque. Ces colonies sont mieux visibles après une incubation de 48 heures.

Une résistance à la méticilline doit faire considérer la souche comme résistante à toutes les bêta-lactamines. Les expérimentations cliniques ont montré que ces souches étaient effectivement résistantes aux céphalosporines. En pratique, sur l'antibiogramme il n'est utile de tester qu'un seul disque : méticilline ou oxacilline. La résistance hétérogène s'exprimant mal autour des disques de céphalosporines, il est donc inutile de les employer.

En cas de doute sur la mise évidence de la résistance intrinsèque par l'antibiogramme il est intéressant d'employer la technique de dilution en gélose. Une dilution de la souche à tester (spot contenant 10^4 CFU) estensemencée sur une boîte de gélose de Muller-Hinton à 5 % de Na Cl contenant 10 mg/l de méticilline ou 6 mg/l d'oxacilline. La croissance de la souche sur cette boîte après 24 à 48 h à 35 °C la fait considérer comme résistante à toutes les bêta-lactamines.

Des sondes reconnaissant les gènes *mec*, responsables de la résistance à la pénicilline sont utilisées pour confirmer le caractère de résistance. Récemment, des réactions d'agglutination de particules latex sensibilisées avec des anticorps anti PBP2a ont été proposées pour détecter la pénicillonorésistance, la sensibilité de ces réactifs est voisine de 100 % avec une excellente spécificité [3, 19,34].

2.11.3 La tolérance

Les bêta-lactamines sont des antibiotiques bactéricides. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) et les concentrations minimales bactéricides (CMB) sont normalement voisines.

Le rapport CMB/CMI est de l'ordre de 1 à 2.

La tolérance est un mécanisme de résistance particulier où la CMI est normale mais où la souche n'est lysée que par des CMB très supérieures à la CMI. Une souche est dite tolérante lorsque la CMB est au moins 32 fois supérieure à la CMI.

Ce phénomène concerne tous les antibiotiques intervenant dans la biosynthèse de la paroi (bêta-lactamines, mais aussi vancomycine, fosfomycine) avec parfois des tolérances croisées comme entre les bêta-lactamines et la vancomycine. Cette tolérance est liée à un système peptidoglycane-hydrolase intrinsèque inopérant (défectif). La tolérance est phénotypique, c'est-à-dire réversible et instable. Les souches de *S. aureus* tolérantes sont surtout rencontrées dans les endocardites ; la fréquence actuelle ainsi que la signification clinique de telles souches sont mal établies [3, 19,34].

2.11.4 Les autres antibiotiques

2.11.4.1 Les aminosides

Ils peuvent être modifiés par diverses enzymes staphylococciques :
phosphotransférases, nucléotidyltransférases et acétyltransférases.

Les souches résistantes à la gentamicine sont aussi résistantes à la tobramycine et à la kanamycine (phénotype KTG) et présentent une sensibilité diminuée à la nétilmicine et à l'amikacine, quels que soient les diamètres d'inhibition observés pour ces derniers antibiotiques. De plus, la CMB de l'amikacine est beaucoup plus élevée chez ces souches. En pratique, les souches de *S. aureus* résistantes à la gentamicine doivent être considérées comme résistantes à tous les aminosides usuels (sauf à la streptomycine et à la néomycine qu'il faut tester séparément).

Les souches résistantes à la tobramycine et à la kanamycine (phénotype KT) sont résistantes aussi à l'amikacine et la néomycine mais restent sensibles à la gentamicine et à la nétilmicine.

Les souches présentant le phénotype K Nm (résistance à la kanamycine et à la néomycine) sont également résistantes à l'amikacine.

Ces souches résistantes aux aminosides (particulièrement le phénotype KTG) sont le plus souvent méti-R [3, 5, 19,43].

2.11.4.2 La vancomycine et la teicoplanine

Quelques souches de sensibilité diminuée, voire résistantes à la vancomycine et à la teicoplanine, ont été signalées in vitro depuis 1992, in vivo depuis 1996 d'abord au Japon et aux États-Unis, plus récemment en France. Le support de la résistance, un transposon pour les entérocoques, est inconnu pour les staphylocoques. Cette résistance s'accompagne d'une réorganisation de la paroi bactérienne (plus épaisse) et d'un accroissement de la production des PLP2 et 2'. Le dépistage de souches intermédiaires à la vancomycine (VISA) ne peut pas toujours être fait par l'antibiogramme et nécessite souvent la détermination de la

CMI. Cette CMI 2-4 mg/l croît en présence de 4 mg/l de vancomycine (CMI 4-8 mg/l).

Ces souches apparaissent chez des patients traités par des glycopeptides. Des mesures draconiennes doivent être prises pour éviter leur sélection et leur diffusion [3,19].

2.11.4.3 Les macrolides

En milieu hospitalier, environ 25 % des souches de *S. aureus* résistent à l'érythromycine et un pourcentage un peu plus faible résiste aux lincosamides (lincomycine, clindamycine). Moins de 5 % des souches sont résistantes aux synergistines (pristinamycine, virginiamycine).

La résistance peut être constitutive, c'est-à-dire non induite, et concerne les macrolides, lincosamides et streptogramines B (S_B) (résistance MLS_B). Les streptogramines A (S_A) ne sont pas atteintes et la synergie entre S_A et S_B persiste in vitro ; la sensibilité à la pristinamycine et à la virginiamycine semble donc conservée.

Certaines souches de *S. aureus* présentent une résistance aux MLS_B induite par l'érythromycine ou l'oléandomycine. Ces souches sont sensibles à certains macrolides (spiramycine, josamycine, midécamycine), aux lincosamides et aux streptogramines A et B. Par contre elles sont résistantes à l'érythromycine et à l'oléandomycine. L'association de traces d'un de ces derniers antibiotiques à l'un des autres antibiotiques du groupe MLS induit une résistance MLS_B identique au type constitutif.

Le phénotype de résistance isolée à la lincomycine seule ou associée à la résistance aux streptogramines A (LS_A) est encore rarement rencontré en France.

Le transposon tn554 responsable de la résistance aux macrolides-lincosamides-streptogramines B (MLS_B) est présent chez plus de 90 % des SARM [3, 5, 19,25].

2.11.4.4 Le chloramphénicol, les cyclines et le cotrimoxazole

Ils ne peuvent être considérés comme antistaphylococciques de premier choix [3].

2.11.4.5 La rifampicine

Elle reste très active mais doit toujours être utilisée en association pour éviter la sélection de mutants résistants [3].

2.11.4.6 Autres antibiotiques

Ils viennent prendre une place intéressante parmi les antibiotiques antistaphylococciques, même pour traiter les souches méti-R, à condition d'être utilisés en association ; il s'agit de :

- L'acide fusidique ;
- La fosfomycine (95 à 100 % de souches sensibles)
- Les fluoroquinolones (péfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacine et surtout les nouvelles fluoroquinolones).

En pratique, là où l'antibiothérapie bactériostatique est suffisante (infection ORL, cellulites, furoncles,...) on peut utiliser des produits du type pristinamycine, mais pour les infections graves (septicémies, endocardites, pneumopathies, ostéomyélites, choc toxique,...) on doit obtenir un effet bactéricide et on peut utiliser :

- Si la souche est méti S, une association bêta-lactamine (oxacilline ou céfalotine) et aminoside.

- Si la souche est méti R, des associations vancomycine et aminoside combinées ou non à la rifampicine, ou bien la péfloxacine associée à la fosfomycine ou à un aminoside ou bien parfois céfotaxime-fosfomycine. Le choix est alors guidé par les études d'activités bactéricides des associations in vitro, et éventuellement par l'étude du pouvoir bactéricide du sérum sur la souche impliquée [3, 10, 17,21].

2.12 Prophylaxie

2.12.1 Individuelle

Le portage sain ne constitue pas un danger pour le sujet lui-même. Mais chez un sujet porteur de furonculose chronique, il faut éliminer ce portage.

Lors d'une lésion staphylococcique évolutive, il faut éviter une septicémie. Des essais de vaccin à base de staphylocoques ou d'anatoxine n'ont pas débouché sur des résultats convaincants [3].

2.13.2 Collective

Il conviendrait théoriquement d'éviter l'emploi de porteurs de germe dans la restauration collective.

La lutte contre les staphylocoques hospitaliers est un problème fondamental d'hygiène hospitalière fondé sur l'observation stricte des règles d'asepsie, l'éducation du personnel et la rationalisation de l'emploi des antibiotiques.

Des prophylaxies à base de topique de mupirocine ont été proposées [3].

3. METHODOLOGIE

3.1 Lieu de l'étude

Notre étude a été menée au laboratoire de biologie médicale et d'hygiène hospitalière du centre hospitalier universitaire du Point G.

3.2 Type d'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective.

3.3 Période d'étude

L'étude a été menée de janvier 2007 à décembre 2009. Les prélèvements ont été effectués chez les hospitalisés du Point G et des consultants externes après une asepsie rigoureuse pour éviter les contaminations.

3.4 Isolement des souches

Tous les prélèvements ont été ensemencés sur la gélose Columbia additionnée d'acide nalidixique, de colistine et de sang de mouton (5 %).

3.5 Identification

Les souches de *Staphylococcus aureus* ont été identifiées par la coloration de Gram, l'aspect des colonies, la présence d'un pigment caroténoïde jaune d'or, la recherche de la catalase, la recherche d'une coagulase (libre) et le test d'agglutination sur latex (Pastorex staph).

3.5.1 Coloration de Gram

Composition du réactif : violet oxalaté de HUCKER, lugol, alcool-acétone, safranine.

Technique de coloration :

- . Etaler le produit pathologique sur une lame bien dégraissée
- . Fixer à la chaleur, puis à l'alcool
- . Recouvrir la lame avec la solution de violet pendant 30 secondes
- . Laver à l'eau du robinet
- . Recouvrir de nouveau la lame avec la solution de lugol pendant 30 secondes
- . Décolorer par l'alcool-acétone goutte à goutte jusqu'à l'apparition de la première goutte qui tombe incolore
- . Laver à l'eau immédiatement pour arrêter l'action de l'alcool
- . Recouvrir la lame de safranine pendant 20 secondes
- . Laver à l'eau
- . Sécher la lame en l'interposant entre deux feuilles de buvard propres
- . Observer au microscope optique après immersion à l'huile de cèdre à l'objectif 100 [2].

3.5.2 Aspect des colonies

Sur gélose au sang, *S.aureus* donne des colonies bombées, rondes, opaques, lisses, jaune-dorées, entourées par un halo d'hémolyse [2].



Figure 10 : colonies de *S. aureus* sur gélose au sang

3.5.3 La recherche de la coagulase libre :

La mise en évidence se fait par le test en tube à réaction :

Mettre 2 à 5 colonies dans un tube à réaction contenant 1 ml de plasma citraté, oxalaté ou hépariné.

Bien homogénéiser, boucher le tube par un coton

Mettre à l'étuve à 37°C, le tube contenant ainsi la suspension pendant 3 heures.

La coagulation peut apparaitre dans les premières, deuxièmes et troisièmes heures d'incubation. La présence de cette coagulase est manifestée quand on retourne le tube à réaction : le caillot est collé au fond du tube. Le staphylocoque a produit une coagulase. Il est coagulase positive. La recherche de la coagulase est le test différentiel de *Staphylococcus aureus* avec les autres *Staphylococcus* qui sont à coagulase négative [2].

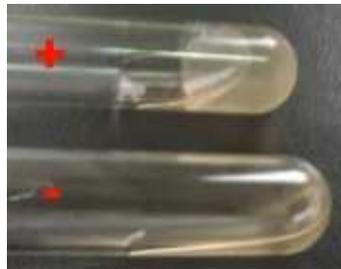


Figure 11 : Le test de la coagulase

3.5.4 La recherche de la catalase

Sur gélose au sang de mouton, de culture mixte de cocci à Gram positif, le test de catalase est différentiel pour la recherche des colonies de staphylocoques (catalase positive) celles des streptocoques sont à catalase négative.

Mode opératoire : un fragment d'une colonie bactérienne est transféré au moyen d'une pipette pasteur dans une goutte d'eau déposée sur une lame porte-objet et

contenant du peroxyde d'hydrogène. Lorsque la réaction est positive, il y a apparition de bulles de gaz [2].

3.5.5 Antibiogramme

Il est indispensable d'effectuer un antibiogramme classique (méthode de disques) pour les souches responsables d'infections caractérisées, car la sensibilité d'un staphylocoque est imprévisible.

Réalisation de l'antibiogramme

L'antibiogramme a été réalisé selon la méthode standardisée. La gélose de MULLER-HINTON (MH) a été utilisée.

Réalisation de l'inoculum : avec 10ml d'eau distillée stérile, il a été réalisé une suspension en y mettant quelques colonies bien isolées de *S. aureus* à partir d'une culture pure,

Ensemencement réalisé par inondation. Il a été déversé une quantité de l'inoculum sur la surface de la gélose de manière à recouvrir toute la surface en faisant des mouvements de rotation dans les deux axes. Ensuite, en inclinant la boîte et à l'aide d'une pipette pasteur stérile munie d'une poire l'excès de suspension est aspiré. La boîte ainsiensemencée a été mise à sécher pendant 10 à 15 minutes avant la pose des disques d'antibiotiques.

3.5.6 Choix des antibiotiques testés :

Les paramètres pris en compte pour le choix des antibiotiques à tester sont : la bactérie en cause (*S. aureus*), l'origine du prélèvement, les résistances fréquemment observées, les habitudes de prescription.

3.5.7 Application des disques d'antibiotiques :

Appliquer les disques à l'aide des distributeurs ou à la pince en appuyant légèrement sur la gélose.

3.5.8 Prédifusion et incubation

Les boîtes de pétri sont laissées 15 min à la température ambiante pour permettre la Prédifusion des disques d'antibiotiques. L'incubation se fait à l'étuve à 37°C pendant 18 heures.

3.5.9 Lecture et interprétation

La lecture se fait en mesurant le diamètre de la zone d'inhibition autour de chaque disque d'antibiotique. L'interprétation a été faite sur la base des critères du comité de l'Antibiogramme de la société Française de Microbiologie. Les résultats ont été classés en sensible (S) Intermédiaire (I) et Résistant (R).

3.5.10 Les différents antibiotiques et leur charge

3.5.10.1 Les bêta-lactamines :

La pénicilline G (6 µg)

La céfalotine (30 µg)

- L'oxacilline (5 µg)

- l'association amoxicilline + acide clavulanique (20 µg + 10 µg)

- la céfoxitine (30 µg)

3.5.10.2 Les aminosides :

- La gentamicine (10 UI)

- La kanamycine (30 UI)

- L'amikacine (30 µg)
- Tobramycine (10 µg)
- Neltilmicine (30 µg)
- Streptomycine (10 µg)

3.5.10.3 Les macrolides-lincosamides-streptogramines :

- Groupe des macrolides :
- L'érythromycine (15 µg)
- Groupe des lincosamides :
- La lincomycine (15 µg)
- Groupe des streptogramines
- La pristinamycine (15 µg)

3.5.10.4 Les phénicolés :

- Le chloramphénicol (30 µg)
-

3.5.10.5 Les tétracyclines :

- La tétracycline (30 µg)

3.5.10.6 Les sulfamides et le triméthoprime :

- Le sulfaméthoxazole (200 µg)
- Le triméthoprime (5 µg)

3.5.10.7 Les fluoroquinolones

- La péfloxacine (5µg)

3.5.10.8 Autres antistaphylococciques :

- La fosfomycine (50 µg)

- Acide fusidique (10 µg) [2]



Figure 12 : Antibiogramme d'un *S. aureus* Méti-R

3.5.11 Mode opératoire de l'api Staph

3.5.11.1 Préparation de la galerie

- Réunir fond et couvercle d'une boîte d'incubation et répartir environ 5ml d'eau distillée ou déminéralisée dans les alvéoles pour créer une atmosphère humide.
- Incrire la référence de la souche sur la languette latérale de la boîte. (ne pas inscrire la référence sur le couvercle, celui-ci pouvant être déplacé lors de la manipulation.)
- Sortir la galerie de son emballage individuel.
- Placer la galerie dans la boîte d'incubation.

3.5.11.2 Préparation de l'inoculum

- Réaliser une préculture sur gélose Columbia au sang 18-24H à 36°C
- Vérifier l'appartenance de la souche à la famille des *Micrococaceae* (morphologie, Gram, catalase...), ainsi que sa pureté.

- Ouvrir une ampoule d'API Staph Medium
- Préparer une suspension bactérienne homogène, d'opacité égale à 0,5 de McFarland. Utiliser préférentiellement des cultures jeunes (18-24 heures).
- Cette suspension doit être utilisée extemporanément.

3.5.11.2 Inoculation de la galerie

- A l'aide d'une pipette ou d'une PSIpette, remplir les tubes de la galerie avec API Staph Mediumensemencé. Ne remplir que les tubes et non les cupules, sans dépasser le niveau du tube. Pour éviter la formation de bulles au fond des tubes, poser la pointe de la pipette sur le côté de la cupule, en inclinant légèrement la boîte d'incubation vers l'avant.
- Créer une anaérobiose dans les tests ADH et UREE en remplissant leur cupule d'huile de paraffine pour former un ménisque convexe.
- Renfermer la boîte d'incubation.
- Incuber à 36°C pendant 18-24heures.

3.5.11.3 Lecture et interprétation

- Après incubation, lire les réactions conformément au tableau de lecture en ajoutant 1 goutte de chacun des réactifs suivants :
- Test VP : VP 1 et VP 2. Attendre 10 minutes. une couleur rose Franche ou violette indique une réaction positive. Une couleur rose pâle ou rose claire obtenue après 10 minutes doit être considérée négative.
- TEST NIT : NIT 1 NIT 2.
Attendre 10 minutes. Une coloration rouge indique une réaction positive.
- Test PAL : ZYM A et ZYM B.
Attendre 10 minutes. Une coloration violette indique une réaction positive [28].



Figure 13: API Staph Plus

3.5.12 PASTOREX STAPH-PLUS

3.5.12.1 Mode opératoire

3.5.12.1.1 Préparation des échantillons

Les échantillons utilisés avec ce test doivent être purs et frais.

Les colonies testées avec ce réactif doivent être des cocci Gram-positifs catalase

3.5.12.1.2 Réaction d'agglutination

- . Bien homogénéiser le réactif latex. Mélanger à l'aide d'un vortex si nécessaire.
- . Déposer une goutte de réactif test dans un des cercles de la carte d'agglutination.
- . Déposer une goutte de réactif latex témoin négatif sur un autre cercle.
- . Prélever 1 à 3 colonies de cocci Gram-positifs catalase + avec une öse ou un bâtonnet en plastique, puis les émulsionner avec une goutte de latex pendant 10 secondes.

- . Procéder de la même façon pour le réactif latex témoin négatif.
- . Homogénéiser en effectuant un mouvement rotatif de la carte. La lecture doit se faire pendant 30 secondes qui suivent le début des mouvements rotatifs de la carte.
- . effectuer la lecture, puis jeter la carte dans un récipient désinfectant. Ne pas réutiliser.

3.5.12.1.3. Interprétation des résultats

- Réaction positive

Une réaction est positive lorsqu'il ya formation d'agrégats uniquement avec le latex test, visible à l'œil nu sous un éclairage normal , en moins de 30 secondes . Les agrégats de particules de latex peuvent être de taille plus ou moins importante, avec un fond rose plus ou moins laiteux.

L'apparition d'une réaction lente et faible peut traduire une réaction non spécifique.

- Réaction négative

Dans le cas d'une réaction négative, la suspension ne présentera pas d'agrégats et gardera son aspect laiteux.

- Résultats non interprétables

L'indication d'un résultat non interprétable est donnée dans le cas d'une agglutination du réactif contrôle négatif. De ce cas, rechercher la présence de coagulase libre et de la DNase thermostable [28].

3.6 Critères d'inclusion et de non inclusion

Ont été incluses dans l'étude toutes les souches de *S. aureus* dont l'antibiogramme a été effectué.

N'ont pas été incluses dans l'étude toutes souches dont l'antibiogramme n'a pas été réalisé.

3.7 Définitions opérationnelles

Les souches de *S. aureus* sensibles à la céfoxitine ont été considérées comme sensibles à la méticilline.

Les souches de *S. aureus* résistantes à la céfoxitine ont été considérées comme résistantes à la méticilline.

Les souches de sensibilité intermédiaire à la céfoxitine ont été considérées comme borderline.

3.7.1 Phénotypes de résistance aux aminosides :

Les phénotypes identifiés sont définis à l'aide de six (6) aminosides testés : la streptomycine, la gentamicine, la kanamycine, la tobramycine, la nétilmicine et l'amikacine.

3.7.1.1 Phénotype sensible ou sauvage

Les souches de *S. aureus* sensibles aux 6 aminosides ont été considérées comme sensibles.

3.7.1.2 Phénotype S

Les souches de *S. aureus* qui ont eu une résistance isolée à la streptomycine ont été classées dans le phénotype S.

3.7.1.3 Phénotype K

Les souches de *S. aureus* qui ont une résistance isolée à la kanamycine ont été classées dans le phénotype K.

3.7.1.4 Phénotype KTG

Les souches de *S. aureus* résistantes à la kanamycine, à la tobramycine et à la gentamicine ont été classées dans le phénotype KTG.

3.7.1.5 Phénotype KT

Les souches de *S. aureus* résistantes à la kanamycine et à la tobramycine ont été classées dans le phénotype KT.

3.7.1.6 Phénotype S + K

Ce phénotype consiste en la résistance à la streptomycine, la kanamycine et une résistance partielle à l'amikacine. C'est l'association des phénotypes S et K.

3.7.1.7 Phénotype S+ KT

Ce phénotype consiste en la résistance à la streptomycine, la kanamycine, la tobramycine et une résistance partielle à l'amikacine. C'est l'association des phénotypes S et KT.

3.7.1.8 Phénotype S+ KTG

C'est l'association des phénotypes S et KTG. Ce phénotype consiste en la résistance la streptomycine, la kanamycine, la gentamicine, la tobramycine et une résistance partielle à l'amikacine et la nétilmicine.

3.7.2 Phénotypes de résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines :

Les phénotypes individualisés ont été définis à l'aide de 3 molécules testées : l'érythromycine, la lincomycine et la pristinamycine.

Le phénotype MLS_B inductible correspond aux souches résistantes à l'érythromycine et sensibles à la lincomycine et à la pristinamycine.

Le phénotype MLS_B constitutif correspond aux souches résistantes à l'érythromycine, à la lincomycine et à la pristamycine.

Le phénotype LS_A correspond aux souches résistantes à la lincomycine et à la pristamycine mais sensibles à l'érythromycine.

3.8 Analyse des données

La saisie et l'exploitation informatique des données ont été faites à l'aide du logiciel Epi Info. Le test de χ^2 a été utilisé pour comparer nos proportions avec un p significatif $\leq 0,05$.

RESULTATS

4.1 Origine des souches

Sur 494 souches de *Staphylococcus aureus*, il y a eu 297 (60,1 %) souches hospitalières, 137 (27,7 %) souches externes et 60 (12,1%) ont été des non répondants (tableau I).

Tableau I : Distribution de 494 souches de *Staphylococcus aureus* en fonction de l'origine

Services	Effectif	%
Néphrologie	78	15,8
Médecine interne	58	11,7
Hématologie - oncologie	35	7,1
Maladies infectieuses	23	4,7
Chirurgie B	18	3,6
Cardiologie	16	3,2
Chirurgie A	14	2,8
Urgences	14	2,8
Rhumatologie	13	2,6
Gynécologie	12	2,4
Urologie	7	1,4
Pneumologie	6	1,2
Réanimation	2	0,4
Psychiatrie	1	0,2
Non précisés	60	12,1
Externes	137	27,7
Total	494	100

4.2 Prélèvements

Nos souches de *S. aureus* ont été isolées essentiellement d'urines, des pus, d'hémocultures et des prélèvements vaginaux (tableau II).

Tableau II : Répartition de 494 souches de *Staphylococcus aureus* en fonction du prélèvement

Nature du prélèvement	Effectif	%
Urine	269	54,4
Pus	121	24,5
Hémoculture	71	14,4
Prélèvement vaginal	19	3,8
Liquide prostatique	3	0,6
Sperme	2	0,4
Liquide péricardique	2	0,4
Liquide péritonéal	2	0,4
Liquide pleural	1	0,2
Prélèvement urétral	1	0,2
Prélèvement de gorge	1	0,2
Liquide articulaire	1	0,2
Prélèvement nasal	1	0,2
Total	494	100

4.3 Résultats globaux

4.3.1 Résultats d'ensemble La fosfomycine(88,6 %), l'association amoxicilline + acide clavulanique(83,2 %), l'acide fusidique(80,9 %), la pristnamycine (76,9 %) et le chloramphénicol(69,2 %) ont été les molécules les plus actives sur *S. aureus* (tableau III).

**Prévalence des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline
au CHU du Point G de 2007 à 2009.**

62

Tableau III : Sensibilité aux antibiotiques de 494 souches de *S. aureus*

	S	I	R	Total
Pénicilline G	35 (7,2 %)	0 (0 %)	451 (92,8 %)	486 (100 %)
Amoxicilline + acide clavulanique	406 (83,2 %)	44 (9 %)	38 (7,8 %)	488 (100 %)
Céfalotine	224 (45,3 %)	0 (0 %)	270 (54,7 %)	494 (100 %)
Oxacilline	224 (45,3 %)	0 (0 %)	270 (54,7 %)	494 (100 %)
Céfoxitine	224 (45,3 %)	0 (0 %)	270 (54,7 %)	494 (100 %)
Gentamicine	281 (57,7 %)	0 (0 %)	206 (42,3 %)	487 (100 %)
Kanamycine	238 (48,9 %)	3 (0,6 %)	246 (50,5 %)	487 (100 %)
Tobramycine	242 (50,7 %)	3 (0,6 %)	232 (48,6 %)	477 (100 %)
Nétilmicine	276 (56,6 %)	2 (0,4 %)	210(43 %)	488 (100 %)
Amikacine	275 (56,4 %)	6 (1,2 %)	207 (42,4 %)	488 (100 %)
Streptomycine	231 (47,5 %)	42 (8,6 %)	213 (43,8 %)	486 (100 %)
Erythromycine	215 (44,1 %)	30 (6,1 %)	243 (49,8 %)	488 (100 %)
Lincomycine	315 (65 %)	6 (1,2 %)	164 (33,8 %)	485 (100 %)
Pristinamycine	376 (76,9 %)	38 (7,8 %)	75 (15,3 %)	489 (100 %)
Ciprofloxacine	162 (33,2 %)	63 (12,9 %)	263 (53,9 %)	488 (100 %)
Chloramphénicol	337(69,2 %)	37 (7,6 %)	113 (23,2 %)	487 (100 %)
Tétracycline	151 (31 %)	2 (0,4 %)	334 (68,6 %)	487 (100 %)
Sulfamides	214(44,4 %)	10 (2,1 %)	258 (53,5 %)	482 (100 %)
Triméthoprim	246(50,6 %)	4 (0,8 %)	236(48,6%)	486 (100 %)
Acide fusidique	394(80,9 %)	53 (10,9 %)	40 (8,2 %)	487 (100 %)
Fosfomycine	381(88,6 %)	6 (1,4 %)	43 (10 %)	430 (100 %)

4.3.2 Sensibilité aux antibiotiques des souches hospitalières de *S. aureus*.

La fosfomycine (89,9 %), l'acide fusidique (79,3 %), l'association amoxicilline + acide clavulanique (77,3 %), la pristinamycine (74,3 %) et le chloramphénicol (68,3 %) ont été les molécules les plus actives sur les souches hospitalières de *S. aureus* (tableau IV).

Tableau IV : Distribution de 297 souches hospitalières de *Staphylococcus aureus* en fonction de la sensibilité aux antibiotiques

	S	I	R	Total
Pénicilline G	15 (5 %)	0 (0 %)	274 (95 %)	289 (100 %)
Amoxicilline + acide clavulanique	225 (77,3 %)	35 (12 %)	31 (10,7 %)	291 (100 %)
Céfalotine	122 (41,1 %)	0 (0 %)	175 (58,9 %)	297 (100 %)
Oxacilline	122 (41,1 %)	0 (0 %)	175 (58,9 %)	297 (100 %)
Céfoxitine	122 (41,1 %)	0 (0 %)	175 (58,9 %)	297 (100 %)
Gentamicine	152 (52,4 %)	0 (0 %)	138 (47,6 %)	290 (100 %)
Kanamycine	132 (45,5 %)	2 (0,7 %)	156 (53,8 %)	290 (100 %)
Tobramycine	119 (43 %)	0 (0 %)	158 (57 %)	277 (100 %)
Nétilmicine	149 (51,2 %)	2 (0,7 %)	140 (48,1 %)	291 (100 %)
Amikacine	156 (53,2 %)	0 (0 %)	137 (46,8 %)	293 (100 %)
Streptomycine	129 (46,7 %)	30 (10,4 %)	130 (44,9 %)	289 (100 %)
Erythromycine	117 (40,2 %)	15 (5,2 %)	159 (54,6 %)	291 (100 %)
Lincomycine	174 (60,4 %)	5 (1,7 %)	109 (37,9 %)	288 (100 %)
Pristinamycine	217 (74,3 %)	22 (7,5 %)	53 (18,2 %)	292 (100 %)
Ciprofloxacine	87 (30 %)	40 (13,8 %)	163 (56,2 %)	290 (100 %)
Chloramphénicol	194 (68,3 %)	25 (8,8 %)	65 (22,9 %)	284 (100 %)
Tétracycline	92 (31,7 %)	2 (0,7 %)	196 (68,6 %)	290 (100 %)
Sulfamides	117 (41 %)	5 (1,8 %)	163 (57,2 %)	285 (100 %)
Triméthoprim	125 (43,3 %)	2 (0,7 %)	162 (56 %)	289 (100 %)
Acide fusidique	230 (79,3 %)	33 (11,4 %)	27 (9,3 %)	290 (100 %)
Fosfomycine	258 (89,9 %)	6 (2,1 %)	23 (8 %)	287 (100 %)

4.3.3 Sensibilité aux antibiotiques des souches externes de *S. aureus*.

L'association amoxicilline + acide clavulanique (92 %), la fosfomycine (89,8 %), l'acide fusidique (79,6%), la pristinamycine (78,8%), le chloramphénicol (69,3%) et la lincomycine (67,2%) ont été les molécules les plus actives sur les souches externes de *S. aureus* (tableau V).

Tableau V : Distribution de 137 souches externes de *Stapylococcus aureus* en fonction de la sensibilité aux antibiotiques

	S	I	R	Total
Pénicilline G	16 (11,7 %)	0 (0 %)	121 (88,3)	137 (100 %)
Amoxicilline + acide clavulanique	126 (92 %)	4 (2,9 %)	7 (5,1 %)	137 (100 %)
Céfalotine	61 (44,5 %)	0 (0 %)	76 (55,5 %)	137 (100 %)
Oxacilline	61 (44,5 %)	0 (0 %)	76 (55,5)	137 (100 %)
Céfoxitine	61 (44,5 %)	0 (0 %)	76 (55,5 %)	137(100 %)
Gentamicine	83 (60,3 %)	0 (0 %)	54 (39,4 %)	137 (100 %)
Kanamycine	61 (44,5 %)	1 (0,8 %)	75 (54,7 %)	137 (100 %)
Tobramycine	79 (57,7 %)	0 (0 %)	58 (42,3 %)	137 (100 %)(
Nétilmicine	80 (58,4 %)	0 (0 %)	57 (41,6 %)	137 (100 %)
Amikacine	73 (53,3 %)	0 (0 %)	64 (46,7 %)	137 (100 %)
Streptomycine	64 (46,7 %)	12 (8,8 %)	61 (44,5 %)	137 (100 %)
Erythromycine	62 (45,3 %)	10 (7,3 %)	65 (47,4 %)	137 (100 %)
Lincomycine	92 (67,2 %)	1 (0,7 %)	44 (32,1 %)	137 (100 %)
Pristinamycine	108 (78,8 %)	11 (8 %)	18 (13,2 %)	137 (100 %)
Ciprofloxacine	36 (26,3 %)	17 (12,4 %)	84 (61,3 %)	137 (100 %)
Chloramphénicol	95 (69,3 %)	10 (7,3 %)	32 (23,4 %)	137 (100 %)
Tétracycline	29 (21,2 %)	0 (0 %)	108 (78,2 %)	137 (100 %)
Sulfamides	57 (41,6 %)	3 (2,2 %)	77 (56,2 %)	137 (100 %)
Triméthoprime	77 (56,2 %)	2 (1,5 %)	58 (42,3 %)	137 (100 %)
Acide fusidique	109 (79,6 %)	16 (11,7 %)	12 (8,7 %)	137 (100 %)
Fosfomycine	123 (89,8 %)	0 (0 %)	14 (10,2 %)	137 (100 %)

4.4 Sensibilité comparée aux antibiotiques des souches hospitalières et externes de *S. aureus*

L'examen du tableau VI suggère les remarques suivantes :

- La tobramycine, le triméthoprime et l'association amoxicilline+ acide clavulanique ont été les antibiotiques les plus actifs sur les souches externes que sur les souches hospitalières ;
- La tétracycline a été plus active sur les souches hospitalières que sur les souches externes.

Tableau VI : Distribution des souches de *Staphylococcus aureus* en fonction de l'origine et de la sensibilité aux antibiotiques

	Souches hospitalières		Souches externes		p
	S	I + R	S	I + R	
Pénicilline G	15 (5 %)	274 (95 %)	16 (12 %)	121 (88 %)	0,016
Amoxicilline + acide clavulanique	225 (77 %)	66 (23 %)	126(92 %)	11 (8 %)	0,000232
Céfalotine	122 (41 %)	175(58,9 %)	61(44,5%)	76(55,5 %)	0,498
Oxacilline	122 (41 %)	175(58,9 %)	61(44,5%)	76(55,5 %)	0,498
Céfoxitine	122 (41 %)	175(58,9 %)	61(44,5%)	76(55,5 %)	0,498
Gentamicine	152 (52 %)	138 (48 %)	83 (61 %)	54 (39 %)	0,113
Kanamycine	132 (46 %)	158 (54 %)	61(44,5%)	76(55,5 %)	0,847
Tobramycine	119 (43%)	158 (57 %)	79 (58 %)	58 (42 %)	0,0048
Nétilmicine	149 (51 %)	142 (49 %)	80 (58 %)	57 (42 %)	0,164
Amikacine	156 (53 %)	137 (47 %)	73 (53 %)	64 (47 %)	0,993
Streptomycine	129 (45 %)	160 (55 %)	64 (47 %)	73 (53 %)	0,187
Erythromycine	117 (40 %)	174 (60 %)	62(44,5%)	75(55,5 %)	0,323
Lincomycine	174 (60 %)	114 (40 %)	92 (67 %)	45 (33 %)	0,18
Pristinamycine	217 (74 %)	75 (26 %)	108 (79 %)	29 (21 %)	0,309
Ciprofloxacine	87 (30 %)	203 (70 %)	36 (26 %)	101 (74 %)	0,43
Chloramphénicol	194 (68 %)	90 (32 %)	95 (69 %)	42 (31 %)	0,83
Tétracycline	92 (32 %)	198 (68 %)	29 (21 %)	108 (79 %)	0,024
Sulfamides	117(41 %)	168 (59 %)	57 (42 %)	80 (58 %)	0,91
Triméthoprime	125 (43 %)	164 (57 %)	77 (56 %)	60 (44 %)	0,0123
Acide fusidique	230 (79 %)	60 (21 %)	109(80 %)	28 (20 %)	0,952
Fosfomycine	258 (90 %)	29 (10 %)	123(90 %)	14 (10 %)	0,971

4.5 Epidémiologie des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline

4.5.1 Prévalence des souches méticillino-résistantes de *S. aureus*

La prévalence des souches méticillino-résistantes de *S. aureus* n'a pas été plus fréquente chez les hospitalisés du Point G que chez les consultants externes (tableau VII).

Tableau VII : Distribution de 434 souches de *Staphylococcus aureus* en fonction de l'origine et de la sensibilité à la méticilline

	Souches sensibles à la méticilline	Souches résistantes à la méticilline	total
Souches hospitalières	122 (41,1 %)	175 (58,9 %)	297 (100 %)
Souches externes	61 (44,5 %)	76 (55,5 %)	137 (100 %)
Total	183 (42,2 %)	251 (57,8 %)	434 (100 %)

$X^2 = 0,46$; d.d.l. = 1 ; $p = 0,498$

4.5.2 Prévalence des souches méticillino-résistantes de *Staphylococcus aureus* en fonction du service et de l'année (tableau VII)

La prévalence des souches méticillino-résistantes de *S. aureus* a été haute au CHU du Point G de 2007 à 2009.

Tableau VIII : Distribution annuelle des souches hospitalières de *Staphylococcus aureus* en fonction de la sensibilité à la méticilline et du service

	2007		2008		2009	
	S	R	S	R	S	R
Néphrologie	3(15 %)	17(85%)	6(18 %)	28(82%)	3 (4 %)	65(96%)
Médecine Interne	9 (43 %)	12 (57 %)	10 (42 %)	14 (58 %)	6 (15 %)	33 (85 %)
Hémato-oncologie	7(70 %)	3 (30 %)	2(18 %)	9 (82 %)	7(27 %)	19(73%)
Cardiologie	1(25 %)	3 (75 %)	3(25 %)	9(75 %)	1 (5 %)	19(95%)
Chirurgie A	5(63 %)	3 (37 %)	4(67 %)	2(33 %)	2(50 %)	2 (50 %)
Chirurgie B	9(75 %)	3 (25 %)	6(60 %)	4(40 %)	1 (100%)	0 (0 %)
Urologie	1(50 %)	1 (50 %)	4(80 %)	1(20 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Gynécologie	1(100%)	0 (0%)	3(43 %)	4(57 %)	3(75 %)	1 (25 %)
Neurologie	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Pneumologie	1(100%)	0 (0 %)	1(33 %)	2 (67 %)	2(100%)	0 (0 %)
Rhumatologie	4(57 %)	3 (43 %)	3(43 %)	4 (57 %)	2 (50 %)	2 (50 %)
Maladies Infectieuses	2(40 %)	3 (60 %)	2(29 %)	5 (71 %)	4(36 %)	7 (64 %)
Psychiatrie	0 (0 %)	1(100%)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Réanimation-urgences	8(100%)	0 (0 %)	3(50 %)	3(50 %)	1(50 %)	1 (50 %)
Total	52(51,5%)	49(48,5%)	47(35,6%)	85(64,4%)	32(17,7%)	149(82,3%)

4.6 Sensibilité aux antibiotiques de *Staphylococcus aureus* en fonction de la sensibilité à la méticilline

4.6.1 *Staphylococcus aureus* et β -lactamines

4.6.1.1 La pénicilline G

La pénicilline G a été plus active sur les souches méticillino-sensibles que sur les souches méticillino-résistantes (tableau IX).

Tableau IX : Répartition de 486 souches de *S. aureus* en fonction de la sensibilité à la méticilline et à la pénicilline G

	Souches méticillino-sensibles	Souches méticillino-résistantes	Total
Souches sensibles à la pénicilline G	35 (15,7 %)	0 (0 %)	35 (7,2 %)
Souches résistantes à la pénicilline G	188 (84,3 %)	263 (100 %)	451 (92,8 %)
Total	223 (100 %)	263 (100 %)	486 (100 %)

$$X^2 = 44,48 ; \text{d.d.l.} = 1 ; p < 10^{-6}$$

4.6.1.2 L'association amoxicilline + acide clavulanique

L'association amoxicilline + acide clavulanique a été plus active sur les souches méticillino-sensibles que sur les souches méticillino-résistantes (tableau X).

Tableau X : Répartition de 488 souches de *S. aureus* en fonction de la sensibilité à la méticilline et à l'association amoxicilline + acide clavulanique

	Souches méticillino-sensibles	Souches méticillino-résistantes	Total
Souches sensibles à l'association amoxicilline + acide clavulanique	219 (98,2 %)	187 (70,6 %)	406 (83,2 %)
Souches résistantes à l'association amoxicilline + acide clavulanique	4 (1,8 %)	78 (29,4 %)	82 (16,8 %)
Total	223 (100 %)	265 (100 %)	488 (100 %)

$$X^2 = 66,18 ; \text{d.d.l.} = 1 ; p < 10^{-6}$$

4.6.2 *Staphylococcus aureus* et aminosides

4.6.2.1 La gentamicine

Les souches méticillino-sensibles de *S. aureus* ont été plus sensibles à la gentamicine que les souches méticillino-résistantes : la différence est significative (tableau XI).

Tableau XI : Répartition de 487 souches de *S. aureus* en fonction de la sensibilité à la méticilline et à la gentamicine

	Souches méticillino-sensibles	Souches méticillino-résistantes	Total
Souches sensibles à la gentamicine	215 (96 %)	66 (25,1 %)	281 (46 %)
Souches résistantes à la gentamicine	9 (4 %)	197 (74,9 %)	206 (54 %)
Total	224 (100 %)	263 (100 %)	487 (100 %)

$$X^2 = 249,05 ; \text{d.d.l.} = 1 ; p < 10^{-6}$$

4.6.2.2 La kanamycine

Les souches méticillino-sensibles de *S. aureus* ont été plus sensibles à la kanamycine que les souches méticillino-résistantes : la différence est significative (tableau XII).

Tableau XII : Répartition de 487 souches de *S. aureus* en fonction de la sensibilité à la méticilline et à la kanamycine

	Souches sensibles à la méticilline	Souches résistantes à la méticilline	Total
Souches sensibles à la kanamycine	184 (82,9 %)	54 (20,4 %)	238 (48,9 %)
Souches résistantes à la kanamycine	38 (17,1 %)	211 (79,6 %)	249 (51,1 %)
Total	222 (100 %)	265 (100 %)	487 (100 %)

$$X^2 = 188,88 ; \text{d.d.l.} = 1 ; p < 10^{-6}$$

4.6.2.3 La tobramycine

Les souches méticillino-sensibles de *S. aureus* ont été plus sensibles à la tobramycine que les souches méticillino-résistantes : la différence est significative (tableau XIII)

Tableau XIII : Répartition de 477 souches de *S. aureus* en fonction de la sensibilité à la méticilline et à la tobramycine

	Souches méticillino- sensibles	Souches méticillino- résistantes	Total
Souches sensibles à la tobramycine	196 (88,3 %)	46 (18 %)	242 (50,7 %)
Souches résistantes à la tobramycine	26 (11,7 %)	209 (82 %)	235 (49,3 %)
Total	222 (100 %)	255 (100 %)	477 (100 %)

$$X^2 = 201,08 ; \text{d.d.l.} = 1 ; p < 10^{-6}$$

4.6.2.4 La nétilmicine

Les souches méticillino-sensibles de *S. aureus* ont été plus sensibles à la nétilmicine que les souches méticillino-résistantes : la différence est significative (tableau XIV)

Tableau XIV : Répartition de 488 souches de *S. aureus* en fonction de la sensibilité à la méticilline et à la nétilmicine

	Souches méticillino- sensibles	Souches méticillino- résistantes	Total
Souches sensibles à la nétilmicine	213 (95,1 %)	63 (23,9 %)	276 (56,6 %)
Souches résistantes à la nétilmicine	11 (4,9 %)	201 (76,1 %)	212 (43,4 %)
Total	224 (100 %)	264 (100 %)	488 (100 %)

$$X^2 = 250,21 ; \text{d.d.l.} = 1 ; p < 10^{-6}$$

4.6.2.5 L'amikacine

Les souches méticillino-sensibles de *S. aureus* ont été plus sensibles à l'amikacine que les souches méticillino-résistantes : la différence est significative (tableau XV).

Tableau XV : Répartition de 488 souches de *S. aureus* en fonction de la sensibilité à la méticilline et à l'amikacine

	Souches méticillino- sensibles	Souches méticillino- résistantes	Total
Souches sensibles à l'amikacine	210 (93,75 %)	65 (24,6 %)	275 (56,4 %)
Souches résistantes à l'amikacine	14 (6,25 %)	199 (75,4 %)	213 (43,6 %)
Total	224 (100 %)	264 (100 %)	488 (100 %)

$X^2 = 235,44$; d.d.l. = 1 ; $p < 10^{-6}$

4.6.2.6 La streptomycine

Les souches méticillino-sensibles de *S. aureus* ont été plus sensibles à la streptomycine que les souches méticillino-résistantes : la différence est significative (tableau XVI).

Tableau XVI : Répartition de 488 souches de *S. aureus* en fonction de la sensibilité à la méticilline et à la streptomycine

	Souches méticillino- sensibles	Souches méticillino- résistantes	total
Souches sensibles à la streptomycine	151 (68,3 %)	80 (27,5 %)	231 (47,5 %)
Souches résistantes à la streptomycine	70 (31,7 %)	185 (72,5 %)	255 (52,5 %)
Total	221 (100 %)	265 (100 %)	486 (100 %)

$X^2 = 113,62$; d.d.l. = 1 ; $p < 10^{-6}$

4.6.3 *Staphylococcus aureus* et macrolides, lincosamides et streptogramines

4.6.3.1 L'érythromycine

Les souches méticillino-sensibles de *S. aureus* ont été plus sensibles à l'érythromycine que les souches méticillino-résistantes : la différence est significative (tableau XVII)

Tableau XVII : Répartition de 488 souches de *S. aureus* en fonction de la sensibilité à la méticilline et à l'érythromycine

	Souches méticillino- sensibles	Souches méticillino- résistantes	Total
Souches sensibles à l'érythromycine	175 (78,5 %)	40 (15,1 %)	215 (44,1 %)
Souches résistantes à l'érythromycine	48 (21,5 %)	225 (84,9 %)	273 (55,9 %)
Total	223 (100 %)	265 (100 %)	488 (100 %)

$$X^2 = 197,37 ; \text{d.d.l.} = 1 ; p < 10^{-6}$$

4.6.3.2 La lincomycine

Les souches méticillino-sensibles de *S. aureus* ont été plus sensibles à la lincomycine que les souches méticillino-résistantes : la différence est significative (tableau XVIII)

Tableau XVIII : Répartition de 485 souches de *S. aureus* en fonction de la sensibilité à la méticilline et à la lincomycine

	Souches méticillino- sensibles	Souches méticillino- résistantes	Total
Souches sensibles à la lincomycine	203 (92,3 %)	112 (42,3 %)	315 (64,9 %)
Souches résistantes à la lincomycine	17 (7,7 %)	153 (57,7 %)	170 (35,1 %)
Total	220 (100 %)	265 (100 %)	485 (100 %)

$$X^2 = 132,05 ; \text{d.d.l.} = 1 ; p < 10^{-6}$$

4.6.3.3 La pristinamycine

Les souches méticillino-sensibles de *S. aureus* ont été plus sensibles à la pristinamycine que les souches méticillino-résistantes : la différence est significative (tableau XIX)

Tableau XIX : Répartition de 489 souches de *S. aureus* en fonction de la sensibilité à la méticilline et à la pristinamycine

	Souches méticillino- sensibles	Souches méticillino- résistantes	Total
Souches sensibles à la pristinamycine	221 (98,7 %)	155 (58,5 %)	376 (76,9 %)
Souches résistantes à la pristinamycine	3 (1,3 %)	110 (41,5 %)	113 (23,1 %)
Total	224 (100 %)	265 (100 %)	489 (100 %)

$$X^2 = 110,24 ; \text{d.d.l.} = 1 ; p < 10^{-6}$$

4.6.4 *Staphylococcus aureus* et autres antibiotiques

4.6.4.1 Une nouvelle quinolone : la norfloxacin

Les souches méticillino-sensibles de *S. aureus* ont été plus sensibles à la norfloxacin que les souches méticillino-résistantes : la différence est significative (tableau XX)

Tableau XX : Répartition de 488 souches de *S. aureus* en fonction de la sensibilité à la méticilline et à la norfloxacine

	Souches méticillino- sensibles	Souches méticillino- résistantes	Total
Souches sensibles à la norfloxacine	139 (85,8 %)	23 (8,7 %)	162 (33,2 %)
Souches résistantes à la norfloxacine	85 (14,2 %)	241 (91,3 %)	326 (66,8 %)
Total	224 (100 %)	264 (100 %)	488 (100 %)

$$X^2 = 155,48 ; \text{d.d.l.} = 1 ; p < 10^{-6}$$

4.6.4.2 Un phénicolé : le chloramphénicol

Les souches méticillino-sensibles de *S. aureus* ont été plus sensibles au chloramphénicol que les souches méticillino-résistantes : la différence est significative (tableau XX I).

Tableau XXI : Répartition de 487 souches de *S. aureus* en fonction de la sensibilité à la méticilline et au chloramphénicol

	Souches méticillino- sensibles	Souches méticillino- résistantes	Total
Souches sensibles au chloramphénicol	201 (90,1 %)	136 (51,5 %)	337 (69,2 %)
Souches résistantes au chloramphénicol	22 (9,9 %)	128 (48,5 %)	150 (30,8 %)
Total	223 (100 %)	264 (100 %)	487 (100 %)

$$X^2 = 84,59 ; \text{d.d.l.} = 1 ; p < 10^{-6}$$

4.6.4.3 Une tétracycline : la tétracycline

Les souches méticillino-sensibles de *S. aureus* ont été plus sensibles à la tétracycline que les souches méticillino-résistantes : la différence est significative (tableau XXII).

Tableau XXII : Répartition de 487 souches de *S. aureus* en fonction de la sensibilité à la méticilline et à la tétracycline

	Souches méticillino- sensibles	Souches méticillino- résistantes	Total
Souches sensibles à la tétracycline	84 (37,5 %)	67 (30 %)	151 (31 %)
Souches résistantes à la tétracycline	140 (62,5 %)	196 (70 %)	336 (69 %)
Total	224 (100 %)	263 (100 %)	487 (100 %)

$X^2 = 8,18$; d.d.l. = 1 ; $p = 0,0042437$

4.6.4.4 Les Sulfamides

Les souches méticillino-sensibles de *S. aureus* ont été plus sensibles aux sulfamides que les souches méticillino-résistantes : la différence est significative (tableau XXIII).

Tableau XXIII : Répartition de 482 souches de *S. aureus* en fonction de la sensibilité à la méticilline et aux sulfamides

	Souches méticillino- sensibles	Souches méticillino- résistantes	Total
Souches sensibles aux sulfamides	175 (79,5 %)	39 (14,9 %)	214 (44,4 %)
Souches résistantes aux sulfamides	45 (20,5 %)	223 (85,1 %)	268 (55,6 %)
Total	220 (100 %)	262 (100 %)	482 (100 %)

$$X^2 = 202,53 ; \text{d.d.l.} = 1 ; p < 10^{-6}$$

4.6.4.5 Le Triméthoprime

Les souches méticillino-sensibles de *S. aureus* ont été plus sensibles au triméthoprime que les souches méticillino-résistantes : la différence est significative (tableau XIV).

Tableau XXIV : Répartition de 426 souches de *S. aureus* en fonction de la sensibilité à la méticilline et au triméthoprim

	Souches méticillino- sensibles	Souches méticillino- résistantes	Total
Souches sensibles au triméthoprim	162 (72,3 %)	84 (32,1 %)	246 (57,7 %)
Souches résistantes au triméthoprim	62 (27,7 %)	178 (67,9 %)	180 (42,3 %)
Total	224 (100 %)	262 (100 %)	426 (100 %)

$$X^2 = 78,31 ; \text{d.d.l.} = 1 ; p < 10^{-6}$$

4.6.4.6 L'acide fusidique

Les souches méticillino-sensibles de *S. aureus* ont été plus sensibles à l'acide fusidique que les souches méticillino-résistantes : la différence est significative (tableau XXV)

Tableau XXV : Répartition de 486 souches de *S. aureus* en fonction de la sensibilité à la méticilline et à l'acide fusidique

	Souches méticillino- sensibles	Souches méticillino- résistantes	Total
Souches sensibles à l'acide fusidique	211 (94,6 %)	183 (69,6 %)	394 (81,1 %)
Souches résistantes à l'acide fusidique	12 (5,4 %)	80 (30,4 %)	92 (18,9 %)
Total	223 (100 %)	263 (100 %)	486 (100 %)

$$X^2 = 49,29 ; \text{d.d.l.} = 1 ; p < 10^{-6}$$

4.6.4.7 La fosfomycine

Les souches méticillino-sensibles de *S. aureus* ont été plus sensibles à la fosfomycine que les souches méticillino-résistantes : la différence est significative (tableau XXVI).

Tableau XXVI : Répartition de 488 souches de *S. aureus* en fonction de la sensibilité à la méticilline et à la fosfomycine

	Souches méticillino- sensibles	Souches méticillino- résistantes	Total
Souches sensibles à la fosfomycine	210 (93,75 %)	229 (86,7 %)	439 (90 %)
Souches résistantes à la fosfomycine	14 (6,25 %)	35 (13,3 %)	49 (10 %)
Total	224 (100 %)	264 (100 %)	488 (100 %)

$X^2 = 6,59$; d.d.l. = 1 ; $p = 0,0102674$

4.6.5 Phénotypes de résistance aux antibiotiques

4.6.5.1 Phénotypes de résistance aux aminosides (tableau XVII)

Les principaux phénotypes de résistance aux aminosides ont été S+KTG, S, KTG.

Les phénotypes S et S+K ont été plus fréquents chez les SAMS que chez les SARM.

Les phénotypes KTG, S+KTG ont été par contre plus fréquents chez les SARM que chez les SAMS.

Les souches sensibles à la méticilline ont été plus sensibles aux aminosides que les souches résistantes à la méticilline.

Tableau XXVII : Distribution des souches de *Staphylococcus aureus* en fonction des phénotypes de résistance aux aminosides et de la sensibilité à la méticilline

Phénotypes	Souches sensibles à la méticilline	Souches résistantes à la méticilline	P
Sensible	126 (56,2 %)	27 (10,2 %)	$< 10^{-6}$
S	48 (21,4 %)	11 (4,2 %)	$< 10^{-6}$
K	13 (6 %)	9 (3,4 %)	0,201
S + K	11 (5 %)	2 (0,7 %)	0,0044212
KTG	7 (3,1 %)	47 (17,7%)	0,000 0003
S + KTG	7 (3,1%)	155 (58,5 %)	$< 10^{-6}$
S + KT	8 (3,5 %)	8 (3 %)	0,5535756
KT	4 (1,7 %)	6 (2,3 %)	0,14943
Total	224 (100 %)	265 (100 %)	

4.6.5.2 Phénotypes de résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines (tableau XXVIII)

Les SAMS ont été plus sensibles aux macrolides, lincosamides et streptogramines que les SARM.

Les principaux phénotypes de résistance ont été le phénotype MLS_B constitutif et le phénotype MLS_B inductible.

Les phénotypes de résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines ont été plus fréquents chez les SARM que chez les SAMS.

Tableau XXVIII : Distribution des souches de *Staphylococcus aureus* en fonction des phénotypes de résistance aux macrolides, lincosamides , streptogramines et de la sensibilité à la méticilline

Phénotypes	Souches sensibles à la méticilline	Souches résistantes à la méticilline	P
Sensible	167 (74,5 %)	31 (11,7 %)	< 10 ⁻⁶
MLS _B inductible	39 (17,4 %)	80 (30,2 %)	0,0010349
LS _A	5 (2,2 %)	16 (6 %)	0,0386218
MLS _B constitutif	13 (5,8 %)	138 (52,1 %)	< 10 ⁻⁶
Total	224 (100 %)	265 (100 %)	

5. DISCUSSION

5.1 Méthodologie

L'identification de nos souches a été faite sur la base de leurs caractères morphologiques et biochimiques [3, 10, 20].

L'étude de la sensibilité de nos souches aux antibiotiques a été faite par la méthode des disques.

La répartition de nos souches en catégorie sensible, intermédiaire, et résistante a été faite conformément aux recommandations du comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie [24].

Le comportement de nos souches vis-à-vis de la céfoxitine a permis de les classer en souches méticillino-sensibles et en souches méticillino-résistantes [13, 28].

L'identification des phénotypes de résistance aux antibiotiques a été faite en fonction du comportement de nos souches à l'oxacilline, à la céfalotine, à la céfoxitine, à la gentamicine, à la kanamycine, à la tobramycine, à la streptomycine, la nétilmicine, l'amikacine, à l'érythromycine, à lincomycine, et à la pristnamycine [3, 8, 11, 15, 23]. S'agissant des macrolides – lincosamides – streptogramines nous avons testé l'érythromycine, la lincomycine et la pristnamycine c'est pourquoi la résistance dissociée à l'érythromycine n'est pas connue [11]. Les phénotypes de résistance aux aminosides ont été individualisés en utilisant 6 aminosides. Ni la néomycine, ni la paromomycine, ni la framycétine n'ont été testées comme 7^{ième} aminoside [8].

5.2 Sites de prélèvement :

Nos souches de *Staphylococcus aureus* ont été essentiellement isolées dans les urines (54,4 %), les pus (24,5%), les hémocultures (14,4 %) et les prélèvements

vaginaux (3,8 %) (Tableau II). Les souches de *S. aureus* de TCHOUGOUNE LM ont été isolées des urines (45 %), des pus (34,5%) et des hémocultures (10 %) [28].

5.3 Origine des souches :

Sur nos 494 souches de *Staphylococcus aureus*, il y a eu 297 de souches hospitalières, 137 souches externes et 60 ont été des non répondants (Tableau I).

Nos souches de *S. aureus* proviennent essentiellement du milieu extra-hospitalier (27,7 %) ; des services de Néphrologie (15,8 %), Médecine Interne (11,7 %) et Hémato-oncologie (7,1%)(Tableau II). Les souches de TCHOUGOUNE LM proviennent essentiellement des services de Chirurgie (13,5 %), Médecine Interne (13 %) et de Néphrologie (13 %) [28].

Les souches hospitalières proviennent des services de Néphrologie, de Médecine interne, de Chirurgie A, de Chirurgie B, d'Hémato-oncologie, des Maladies Infectieuses et tropicales, de Cardiologie, de Réanimation - Urgences, de Rhumatologie, de Gynécologie, d'Urologie, de Pneumologie et de Psychiatrie (tableau III).

5.4 Sensibilité aux antibiotiques

Nos souches méticillino-sensibles ont été plus sensibles aux antibiotiques testés que nos souches méticillino-résistantes sauf à la tétracycline.

La fosfomycine (88,6 %), l'association amoxicilline + acide clavulanique (83,2 %), l'acide fusidique (80,9 %), la pristinamycine (76,9 %), et le chloramphénicol (69,2 %) ont été les antibiotiques les plus actifs sur nos souches (Tableau III). S'agissant de la pristinamycine notre fréquence a été inférieure à celle de LECLERCQ *et al.* (Supérieure à 93 %) en France [36]. La pénicilline G (7,2 %) a été la molécule la moins active (Tableau III).

Les souches hospitalières sont moins sensibles à la pénicilline G (5 %) que les souches externes (11,7 %). La pénicilline G n'est active que sur 7,2 % de l'ensemble de nos souches. Notre fréquence est inférieure de celle de MAIGA *et al.* (18 %), d'ADAM (11,6 %), de KOUMARE *et al.* (15 %) et de DOUYON (18 %) [1, 18, 26, 30].

Parmi les β -lactamines l'association amoxicilline + acide clavulanique a été la molécule la plus active sur les souches méticillino-sensibles (98,2 %) et les souches méticillino-résistantes (70,6 %). La sensibilité de l'association amoxicilline + acide clavulanique sur la totalité des souches est de 83,2 % qui est proche de celle de DIOUARA M (88,2 %). Cette association a été plus active sur les souches externes que sur les souches hospitalières (Tableau VI) [14]. Les souches méticillino-sensibles ont été plus sensibles aux aminosides que les souches méticillino-résistantes. Notre pourcentage de souches sensibles est de 57,7 % pour la gentamicine, 56,6 % pour l'amikacine, 56,4 % pour la tobramycine, 50,7 % pour la nétilmicine, 48,9 % pour la kanamycine et 47,5 % pour la streptomycine. Nos fréquences sont inférieures à celles d'ADAM pour la gentamicine (91,6 %), la nétilmicine (97,1 %), l'amikacine (95,6 %), la tobramycine (89,1%), la kanamycine (81,5 %), et la streptomycine (78,4 %) [1]. Parmi les aminosides la gentamicine, la nétilmicine et l'amikacine ont été les molécules les plus actives sur l'ensemble de nos souches (Tableau III).

Nos souches ont été moins sensibles aux aminosides que celles de DIALLO AB. qui sont des souches communautaires puisqu'elles étaient isolées à l'admission [13]. La tobramycine a été plus active sur les souches externes que sur les souches hospitalières (Tableau VI).

Les souches méticillo-sensibles ont été plus sensibles aux macrolides, lincosamides et streptogramines que les souches méticillino-résistantes. Les

SARM ont été moins sensibles à l'érythromycine (15,1 %) et la pristinamycine a été la molécule la plus active sur ces SARM (58,5 %). La pristinamycine a été plus active sur les souches hospitalières.

La ciprofloxacine a une activité sur 33,2 % de nos souches, notre fréquence est inférieure à celle de SOUSSY en France (82 %) [41]. L'activité de la ciprofloxacine n'a pas été influencée par l'origine des souches. La ciprofloxacine est plus active sur les souches méticillino-sensibles que sur les souches méticillino-résistantes.

Le chloramphénicol n'a pas été plus actif en milieu communautaire qu'en milieu hospitalier. Il est plus actif sur les souches méticillino-sensibles que sur les souches méticillino-résistantes.

L'acide fusidique et la fosfomycine ont été actifs sur nos souches de *S. aureus*. Ces deux molécules ont été très actives sur les souches hospitalières (79,3 % et 89,9 % respectivement). Elles sont plus actives sur les souches méticillino-sensibles que sur les souches méticillino-résistantes.

La tétracycline a été plus active sur les souches hospitalières (31,7 %) que sur les souches externes (21,2 %). Elle est plus active sur les souches méticillino-sensibles que sur les souches méticillino-résistantes.

5.5 Prévalence des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline

Il y a eu plus de souches résistantes à la méticilline (58,9 %) que de souches sensibles (41,1 %) au CHU du Point G.

Notre fréquence de SARM est nettement supérieure à celles de LECLERCQ *et al.* en France (38,6 %) et de TCHOUGOUNE LM (42,5 %) qui a travaillé dans le même service que nous [28, 36].

La prévalence des souches résistantes à la méticilline n'a pas été plus fréquente chez les souches hospitalières (58,9 %) du CHU du Point G que chez les souches externes (55,5 %). Ces souches résistantes à la méticilline proviennent surtout des services de Néphrologie, de Médecine Interne et d'Hématologie où la fréquence est élevée (Tableau VIII).

Les plus hautes fréquences de souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline sont observées dans le service de néphrologie : les pourcentages sont de 85 % en 2007, 82 % en 2008 et 96 % en 2009. (Tableau VIII)

Dans le service de médecine interne une souche de *S. aureus* sur deux est résistante à la méticilline de 2007 à 2008 ; en 2009 le pourcentage de souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline est de 85 %.(Tableau VIII)

Dans le service d'hématologie – oncologie médicale la fréquence des souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline est de 30 % en 2007, 82 % en 2008 et 73 % en 2009. (Tableau VIII)

Dans les autres services d'hospitalisation le nombre de souches de *S. aureus* isolées est faible.

Dans l'ensemble la prévalence des souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline a été haute au CHU du Point G de 2007 à 2009.

5. 5. Les phénotypes de résistances aux antibiotiques

Selon BUU-HOI la quasi totalité des souches Méti-R est résistante aux MLS en milieu hospitalier [11]. Les phénotypes les plus fréquents ont été MLS_B constitutif, MLS_B inductible. Le phénotype MLS_B constitutif a été le plus fréquent chez les souches méticillino-résistantes (Tableau XXVIII).

Le phénotype MLS_B inductible (30,2 %) est plus fréquent chez nos souches de

SARM que chez nos souches de SASM (17,4 %), de même que le phénotype MLS_B constitutif (52,1 %). Par contre ADAM I trouve chez les souches Méti-R 9 % de phénotype MLS_B inductible, 14,9 % de MLS_B constitutif [1]. Cette différence s'explique vraisemblablement par un biais d'échantillonnage.

Pour les aminosides les phénotypes les plus fréquents sont : S, S +K, KTG, S+KTG mais le phénotype le plus fréquent chez les souches méticillino-résistantes est le S + KTG (Tableau XXVII).

Nous avons identifié 17,7 % de phénotypes KTG chez les souches méticillino-résistantes et 58,5 % de phénotype S + KTG chez les souches Méti-R. Nos pourcentages sont supérieurs à ceux de TCHOUGOUNE LM qui sont de 11,8 % pour le phénotype KTG et 50,5 % pour le S + KTG [28].

ADAM I a trouvé 3 % de phénotype KTG et 29,8 % de S + KTG chez les souches de SARM [1]. Le phénotype S +K est rarement isolé [Tableau XXVII].

6. CONCLUSION

En l'espace de 3 ans, l'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été faite pour 494 souches de *S. aureus* isolées au laboratoire de biologie médicale et hygiène hospitalière du CHU du Point G : il s'agit de souches hospitalières et de souches externes.

Sur l'ensemble des souches les antibiotiques les plus actifs ont été la fosfomycine, l'acide fusidique, l'association amoxicilline + acide clavulanique, la pristnamycine et le chloramphénicol. Les remarques faites sur l'ensemble des souches s'appliquent aux souches hospitalières. La lincomycine est active sur les souches externes. Les souches hospitalières ont été plus sensibles à la tétracycline que les souches externes. Les souches externes, au contraire, ont été plus sensibles à la tobramycine, au triméthoprime et à l'association amoxicilline + acide clavulanique que les souches hospitalières.

La prévalence de la résistance à la méticilline a été aussi élevée chez les souches hospitalières que chez les souches externes.

La résistance à la méticilline est observée chez les souches de *S. aureus* isolées en dans les services de néphrologie, de médecine interne, d'hématologie-oncologie et de cardiologie.

Une épidémie d'infections à *S. aureus* résistant à la méticilline n'est pas survenue au CHU du Point G.

La résistance à la méticilline a augmenté de façon régulière de 2007 à 2009.

La pénicilline G, l'association amoxicilline + acide clavulanique, la gentamicine, la kanamycine, la tobramycine, la nétilmicine, l'amikacine, la streptomycine, l'érythromycine, la lincomycine, la pristnamycine, la norfloxacin, le chloramphénicol, la tétracycline, les sulfamides, le

triméthoprim, l'acide fusidique et la fosfomycine ont été les antibiotiques les plus actifs sur les souches méticillino-sensibles que sur les souches méticillino-résistantes.

Les souches multirésistantes aux aminosides (phénotypes KTG et S+ KTG) et les phénotypes de résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS_B constitutif, MLS_B inductible et LS_A) ont été plus fréquents chez les souches méticillino-résistantes que chez les souches méticillino-sensibles.

7. RECOMMANDATIONS

A l'issue de notre étude nous formulons les recommandations suivantes :

7.1 Au ministère de la santé

- Doter les laboratoires de biologie médicale des centres de santé de référence, des hôpitaux et des CHU d'une unité de bactériologie en vue de la réalisation de l'antibiogramme ;
- Mettre en place des infrastructures et des équipements de dernières générations au sein des laboratoires de biologie médicale des CHU ;
- Inscrire sur la liste des médicaments essentiels du Mali des antibiotiques comme la fosfomycine, l'acide fusidique et la vancomycine .
- Créer un comité national de lutte contre les infections nosocomiales et mettre les moyens nécessaires pour son bon fonctionnement.

7.2 A la direction du CHU du Point G

- Réaliser des infrastructures de dernières générations au laboratoire de biologie médicale et hygiène hospitalière du CHU de Point G ;
- Doter le laboratoire de biologie médicale et hygiène hospitalière d'équipements modernes (automate d'hémoculture, automate d'antibiogramme) ;
- Approvisionner régulièrement le laboratoire de biologie médicale en réactifs et consommables ;
- Renforcer les mesures d'hygiène : approvisionnement régulier suffisant des services en gants, savons, eau de javel et en solution hydro-alcoolique.
- Créer un comité local de lutte contre les infections nosocomiales.
- Rendre opérationnel le comité thérapeutique du CHU.

7.3 Au personnel de la santé

- Prendre des mesures d'hygiène : lavage des mains, stérilisation et désinfection correcte du matériel, renouvellement des sondes urinaires et des cathéters périphériques ;
- Adapter l'antibiothérapie à un antibiogramme tout en respectant la durée du traitement et la dose d'antibiotique.

7.4 A la population

- Eviter l'automédication en vue d'une diminution de la fréquence des souches de SARM en milieu communautaire ;
- Consulter les médecins en vue d'une antibiothérapie correcte ;
- Respecter la prise des antibiotiques et les doses prescrites et la durée.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1-ADAM I. Sensibilité et évolution de la résistance de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques à l'hôpital du Point "G". Thèse Pharm, Bamako, 2001.
- 2-ALLASSANE H. Sensibilité et évolution de la résistance des *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques à l'hôpital national de Niamey. Thèse Pharm, Bamako, 2001.
- 3-AVRIL JL, DABERNAT H, DENIS F et al. Bactériologie clinique. Paris : Ellipses, 2000 ; 602p.
- 4-AUBRY-DAMON H et SOUSSY CJ. *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline: facteurs responsables de l'endémie : Rev Med Int 2000 ; 4 : 344-52.
- 5-BACTERIOFICHES. Techniques en bactériologie clinique .Paris : Ellipses ,1997 ; 174p.
- 6-BENGUALID V et BERGER J. Community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis, 2003; 37: 466.
- 7-BESNIER JM, BASTIDES F et CHOUTET F. Thérapeutique des infections à *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline (SAMS). Méd Mal Infect 1997 ; 27 (spécial) : 225-40.
- 8-BISMUTH R. Cocci à Gram positif et aminosides. In : COURVALIN P, GOLDSTEIN F, PHILIPPON A et SIROT J, eds. L'antibiogramme. Paris : MPC-Vidéom, 1985 ; 29-39.

9-BRUN-BUISSON C et BRÜCKER G. Les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline : évolution et épidémiologie, impact clinique, prévention. Les germes multirésistants. Path Biol 1998 ; **46** :227-34.

10-BRUN Y, BES M et VANDENESCK F. *Staphylococcus*. In: FRENEY J, HASEN W ET BOLLET C, eds. Précis de bactériologie clinique. Paris : Eska, 2000 ; 795-819.

11-BUU-HOI A. Cocci à Gram positif et macrolides-lincosamides-streptogramines. In : COURVALIN P, GOLDSTEIN F, PHILIPPON A et SIROT J, eds. L'antibiogramme. Paris : MPC-Vidéom, 1985 ; 41-8.

12-COURVALIN P et PHILIPPON A. Mécanisme biochimique de la résistance bactérienne aux agents antibactériens. In : LE MINOR L et VERON M, eds. Bactériologie médicale, 2^{ième} édition. Paris : Flammarion, 1989 ; 332-55.

13-DIALLO AB. Le portage nasal de *Staphylococcus aureus* en milieu chirurgical à l'hôpital national du Point G. Thèse Pharm, Bamako , 2006.

14-DIOUARA M. Sensibilité des bactéries pathogènes aux antibiotiques dans le district de Bamako en 2006. Thèse Pharm, Bamako, 2007.

15-DUVAL J. Classification et mécanisme d'action des agents antibactériens. In : LE MINOR L et VERON M, eds. Bactériologie médicale, 2^{ième} édition. Paris : Flammarion, 1989 ; 273-96.

16-DUVAL J. Evolution des résistances. In : LE MINOR L et VERON M, eds. Bactériologie médicale, 2^{ème} édition. Paris : Flammarion, 1989 ; 355-69.

17-DUVAL J et SOUSSY CJ. Abrégé d'antibiothérapie. Paris : Masson, 1990 ; 180p.

18-DOUYON AA. Sensibilité de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques à l'hôpital du Point "G". Thèse Pharm, Bamako, 1998.

19-EL KOURI D, LE GALLOU F, KENZI A, TREWICK D, BARON D et POTEL G. Thérapeutique des infections à staphylocoques : aspects cliniques et bactériologiques. Encycl Méd Chir, Maladies Infectieuses, 1998.

20-FLEURETTE J. Staphylocoques et microcoques. In : LE MINOR L et VERON M, eds. Bactériologie médicale, 2^{ème} édition. Paris : Flammarion, 1989 ; 773-94.

21-FLEURETTE J. Activité antibactérienne de l'acide fusidique et notamment l'activité antistaphylococciques. Lettre Infectiol, 1992 hors série : 3-5.

22-GUTMANN L et GOLDSTEIN F. Triméthoprim et sulfamides. In : COURVALIN P, GOLDSTEIN F, PHILIPPON A et SIROT J, eds. L'antibiogramme. Paris : MPC-Vidéom ; 1985 ; 65-71.

23-GUTMANN L et GOLDSTEIN F. Staphylocoques et beta-lactamines. In : COURVALIN P, GOLDSTEIN F, PHILIPPON A et SIROT J, eds. L'antibiogramme. Paris : MPC-Vidéom ; 1985 ; 23-8.

24-CAVALLO JD, CHARDON H, CHIDIAC C, CHOUTET P, COURVALIN P, DABERNAT H et al. Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie. Créteil ; 2006 ; 49p.

25-JUPEAU-VESSIERES A et SCAVIZZI M. Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses, 1994.

26-KOUMARE B et BOUGOUDOGO F. Résistance aux antibiotiques de 2187 souches bactériennes isolées entre 1980 et 1991. Méd Mal Infect 1993 ; **23** :367-9.

27-LEPELLETIER D, REGNIER B et RICHET H. Contrôle des infections à germes multirésistants dans les hôpitaux français à travers la surveillance du *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). Méd Mal Infect 1993 ; **23** :354-59.

28- TCHOUGOUNE LM. Prévalence des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline au CHU du Point G. Thèse Pharm, Bamako, 2007.

29- MAIGA II, EPOK J, DIARRA I, FONGORO S, ROCHEREAU A et MAIGA MK. Les facteurs de risque des infections urinaires à l'hôpital du Point G à Bamako (Mali). Mali Méd 2000 ; **15** (4) :21-4.

30-MAIGA II, ROCHEREAU A, DOUYON AA et COULIBALY S. Sensibilité de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques à l'hôpital du Point G à Bamako (Mali). Méd Mal Infect 2000 ; **30** :666-8.

31-MAÏGA II, SIDIBE M, MAÏGA A et ROCHEREAU A. Les bactéries isolées par hémocultures à l'hôpital du Point G. Mali Med 2004 ; **19** :18-23.

32-MAINARDI JL. Association d'antibiotiques pour le traitement des infections à *Staphylococcus aureus*. Méd Mal Infect 1997 ; **27** (spécial) : 217-24.

33-MARMONIER AA. Technique de diffusion en gélose : méthode des disques. : In CARBONNELLE B, DENIS F, MARMONIER A, PINON G et VARGUES R, eds. Bactériologie : Techniques usuelles. Paris : Simep, 1985 ; 237-43.

34-MOUGEOT C, GUILLAUMAT-TAILLET J et LIBERT JM.

Staphylococcus aureus : nouvelle détection de la résistance intrinsèque par la méthode de diffusion. Pathol Biol 2001 ; **49** : 199-204

35-PILLY.E. Maladies infectieuses et tropicales. Paris : CMIT, 2008 ; 735p.

36-LECLERCQ R, SOUSSY CJ, WEBER P, MONIOT-VILLE N, DIB C. Activité in vitro de la pristinamycine vis-à-vis des staphylocoques isolés dans les hôpitaux français en 1999-2000. Path Biol 2003 ; **51** :400-4.

37- RABAUD C et MAY T. Glycopeptides. Encycl Méd Chir, Maladies Infectieuses, 2000.

38-SIDIBE M. Bilan de six années d'hémocultures au laboratoire de biologie médicale de l'hôpital national du Point G. Thèse Pharm, Bamako, 1999.

39-SONAL S, KAVITA. S and VIBHA TALWA R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prevalence in community in the east Delhi Area. J Infect Dis 2003; **56**:54-6.

40-SIMONET M. Structure, mode d'action des antibiotiques et mécanismes de la résistance bactérienne. In : BERCHE P, GAILLARD JL et SIMONET M, eds. Bactériologie : les bactéries des infections humaines. Paris : Flammarion, 1989 ; 575-92.

41-SOUSSY CJ. Quinolones. In : COURVALIN P, GOLDSTEIN F, PHILIPPON A et SIROT J, eds. L'antibiogramme. Paris : MPC-Vidéom ; 1985 ; 57-63.

42-TALON D. Impact de la résistance à la méticilline chez *S.aureus*. Path Biol 1999 ; **47** :819-26.

43-TANKOVIC J, AUBRY-DAMON A et LECLERQ R. Résistance aux antibiotiques autres que les béta-lactamines chez *Staphylococcus aureus*. Med Mal Infect 1997 ; **27** (spécial) : 207-16.

44-VIMONT S et GAILLOT O. Epidémiologie moléculaire de souches de staphylocoque doré résistant à la méticilline, sensibles aux aminosides. Path Biol 1999 ; **47** : 805-11.

Fiche signalétique

Nom : DICKO

Prénom : Oumar Agaly

Titre de la thèse : Prévalence des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à méticilline au CHU du Point G de 2007 à 2009.

Année universitaire : 2012-2013

Tel : 79317932

Ville de Soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'odontostomatologie et de Pharmacie.

Secteur d'intérêt : Bactériologie.

Résumé

Notre objectif était d'étudier la prévalence des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline au centre hospitalier universitaire du Point G.

L'isolement des souches a été réalisé sur la gélose Columbia additionnée de sang de mouton, d'acide nalidixique et de colistine. L'étude de la sensibilité des souches aux antibiotiques a été faite par la méthode des disques.

Sur 494 souches de *S. aureus* isolées de 2007 à 2009 au laboratoire de biologie médicale et hygiène hospitalière du CHU du Point G, 270 (54,7 %) ont été résistantes à la méticilline. La résistance à la méticilline a été identifiée chez 58,9 % des souches hospitalières et 55,5 % des souches externes.

Les souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline ont été fréquentes dans les services de néphrologie, de médecine interne, d'hématologie-oncologie médicale et de cardiologie en 2009.

Les souches de *S. aureus* sensibles à la méticilline ont été plus sensibles à la pénicilline G ($p < 10^{-6}$), à l'association amoxicilline + acide clavulanique ($p < 10^{-6}$), aux aminosides ($p < 10^{-6}$), aux macrolides, lincosamides et streptogramines ($p < 10^{-6}$), à la norfloxacine ($p < 10^{-6}$), au chloramphénicol ($p < 10^{-6}$), à la tétracycline ($p = 0,0042437$), aux sulfamides ($p < 10^{-6}$), au triméthoprim ($p < 10^{-6}$), à l'acide fusidique ($p < 10^{-6}$) et à la fosfomycine que les souches résistantes à la méticilline.

Les phénotypes de résistance aux aminosides KTG ($p = 0,000\ 0003$), S + KTG ($p < 10^{-6}$) ont été plus fréquents chez les souches résistantes à la méticilline que chez les souches sensibles à la méticilline ; par contre les phénotypes S ($p < 10^{-6}$), S + K ($p = 0,0044212$) ont été plus fréquents chez les souches méticilino-sensibles que chez les souches méticilino-résistantes. Les phénotypes de résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines MLS_B constitutif ($p < 10^{-6}$), MLS_B inductible ($p = 0,0010349$) et LS_A ($p = 0,0386218$) ont été plus fréquents chez les souches résistantes à la méticilline que chez les souches sensibles à la méticilline.

La prévalence des souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline est très élevée au Centre hospitalier universitaire du Point G. Cette prévalence n'est pas également faible chez les souches externes.

Mots-clés : Prévalence, *S. aureus*, résistance à la méticilline, CHU du Point G, Bamako, Mali.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples:

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !