

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
Democratic and Popular Republic of Algeria  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Ministry of Higher Education and Scientific Research  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
École Nationale Supérieure Vétérinaire. Rabie Bouchama  
Higher National Veterinary School. Rabie Bouchama  
المدرسة الوطنية العليا للبيطرة



N° d'ordre : 052/Master/2024

**Domaine** : Sciences de la Nature et de la Vie  
**Filière** : Sciences vétérinaires

**Mémoire de fin d'études**  
Pour l'obtention du **diplôme de Master** en  
Sciences Vétérinaires

**THÈME**

---

**Etude de la sensibilité aux antibiotiques des  
souches de staphylocoques isolées  
du lait de chamelle**

---

Présenté par :

Melle HAMMADI Maroua Imane  
Mr BOUMEDINE Mohamed Ryad

Soutenu publiquement, le Lundi 08 Juillet 2024, devant le jury :

Mme NOUICHI S.	MCA (CU. MILA)	Présidente
Mme MEZALI L.	MCB (ENSV)	Promotrice
Mme BAKOUR L.	MCB (ENSV)	Examinatrice

Année universitaire 2023-2024



## Déclaration sur l'honneur

Je soussignée, **HAMMADI Imane Maroua** déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteurs ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

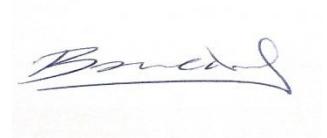
Signature

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Imane Maroua', written in a cursive style.

## Déclaration sur l'honneur

Je soussigné, **BOUMEDINE Mohamed Ryad** déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteurs ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Boumedine", is written on a light-colored rectangular background.

## Résumé

Les antibiotiques ont révolutionné la lutte contre les infections, mais des bactéries comme les staphylocoques ont développé des mécanismes pour les contourner, mettant en péril la santé humaine et animale. Cela souligne l'importance de surveiller la résistance bactérienne autant chez l'homme et dans l'environnement, que chez l'animal et ses productions, pour garantir leur sécurité et prévenir la propagation des antibiorésistances. En continuité à notre projet de fin d'études, le présent travail s'articule autour de l'étude de la sensibilité aux antibiotiques des souches de staphylocoques isolées précédemment du lait de chamelle afin d'estimer l'antibiorésistance de ces souches et de déterminer leurs profils de résistance. Le test de sensibilité aux antibiotiques a été réalisé par la méthode qualitative de diffusion en milieu gélosé de Mueller-Hinton (MH), recommandée par l'OMS et l'AARN, et suivant les instructions du CLSI ; cette méthode a été performée sur 22 souches, en utilisant un panel de 15 antibiotiques appartenant à 8 familles distinctes.

Les résultats ont montré que les souches testées ont exprimé une résistance à 5 (33,33%) des antibiotiques évalués ainsi qu'une sensibilité réduite à un antibiotique (6,67%). La résistance à au moins un antibiotique a été observée pour 61,90% des souches, parmi lesquelles une souche (7,69%) avait exprimé une multirésistance de type pentarésistance. Le taux d'expression clinique le plus élevé a été exprimé pour l'oxacilline (42,86%), suivi de la pénicilline G (33,33%), de l'amoxicilline associé à l'acide clavulanique, de l'érythromycine et de la tétracycline (4,76%, chacun).

Quatre phénotypes de résistance différents ont été déterminés, prédominés par le phénotype Ox associé à 3 espèces dont *S. aureus*, alors que le phénotype de pentarésistance P Amc Ox E Te avait caractérisé l'espèce *S. xylosus*.

Cette étude a mis en évidence la présence de souches de staphylocoques antibiorésistantes, dans le lait de chamelle, dont l'utilisation non régulée des antibiotiques est l'une des principales causes. Afin de préserver la santé publique, la lutte contre l'antibiorésistance et la transmission de souches résistantes *via* les denrées alimentaires, passe par le respect des prescriptions vétérinaires et du protocole d'administration, dans l'attente que les recherches sur les alternatives aux antimicrobiens aboutissent.

**Mots clés :** Staphylocoques, lait de chamelle, diffusion sur MH, expression clinique, multirésistance.

## **Abstract**

Antibiotics have revolutionized the fight against infections, but bacteria such as staphylococci have developed mechanisms to evade them, endangering both human and animal health. This highlights the importance of monitoring bacterial resistance not only in humans and the environment but also in animals and their products to ensure their safety and prevent the spread of antibiotic resistance. In continuation of our final year project, this study focuses on the antibiotic susceptibility of staphylococcal strains previously isolated from camel milk to estimate the antibiotic resistance of these strains and to determine their resistance profiles.

The antibiotic susceptibility test was achieved using the qualitative diffusion method on Mueller-Hinton (MH) agar, recommended by the WHO and the AARN, following the CLSI guidelines. This method was performed on 22 strains using a panel of 15 antibiotics belonging to 8 distinct classes.

The results showed that the tested strains expressed resistance to 5 (33.33%) of the evaluated antibiotics and reduced susceptibility to one antibiotic (6.67%). Resistance to at least one antibiotic was observed in 61.90% of the strains, among which one strain (7.69%) exhibited pentaresistance. The highest clinical resistance rate was observed for oxacillin (42.86%), followed by penicillin G (33.33%), amoxicillin combined with clavulanic acid, erythromycin, and tetracycline (4.76% each).

Four different resistance phenotypes were determined; the Ox profile was prevalent and associated with 3 species, including *S. aureus*, while the multidrug resistance (pentaresistance) phenotype P Amc Ox E Te characterized the *S. xylosus* specie.

This study highlighted the presence of antimicrobial-resistant staphylococcal strains in she-camel milk, caused mainly by the unregulated use of antibiotics. To safeguard public health, fighting against antimicrobial resistance and the transmission of resistant strains *via* food products requires adherence to veterinary prescriptions and administration protocols while waiting for research on alternatives to antibiotics to be successful.

**Keywords:** Staphylococci, she-camel milk, MH diffusion test, clinical expression, multidrug resistance.

## ملخص

لقد أحدثت المضادات الحيوية ثورة في مكافحة العدوى، ولكن بعض البكتيريا، مثل المكورات العنقودية، طورت آليات للتغلب عليها، مما يهدد صحة الإنسان والحيوان. يبرز هذا أهمية مراقبة المقاومة البكتيرية سواء لدى الإنسان أو في البيئة أو لدى الحيوانات ومنتجاتها، لضمان سلامتها ومنع انتشار مقاومة المضادات الحيوية. في إطار مشروع نهاية الدراسة، يتمحور هذا العمل حول دراسة حساسية المضادات الحيوية للسلاسل المعزولة سابقا من حليب الإبل، من أجل تقدير مقاومة هذه السلاسل وتحديد أنماط مقاومتها.

تم إجراء اختبار حساسية المضادات الحيوية باستخدام طريقة الانتشار في الوسط الهلامي MH، الموصى بها من قبل منظمة الصحة العالمية والهيئة الجزائرية لمقاومة البكتيرية، باعتماد القواعد الإرشادية CLSI. تم تنفيذ هذه الطريقة على 22 سلالة، باستخدام مجموعة من 15 مضاد حيوي ينتمي إلى 8 عائلات مختلفة.

أظهرت النتائج أن السلاسل المختبرة أظهرت مقاومة لـ 5 (33,33%) من المضادات الحيوية المجربة وكذلك حساسية منخفضة لمضاد حيوي واحد (6,67%). لوحظت مقاومة لمضاد حيوي واحد على الأقل في 61,90% من السلاسل، من بينها سلالة واحدة (7,69%) أظهرت مقاومة متعددة من نوع مقاومة خماسية. كانت أعلى نسبة تعبير سريري للمقاومة لأوكساسيلين (42,86%)، تليها بنسلين (33,33%) G، وأموكسيسيلين مرتبط بحمض الكلافولانيك، وإريثروميسين، وتيتراسيكلين (4,76% لكل منها).

تم تحديد أربعة أنماط مختلفة للمقاومة، يسيطر عليها نمط Ox المرتبط بـ 3 أنواع بما في ذلك *Staphylococcus aureus*، بينما نمط المقاومة المتعددة (مقاومة خماسية) (P, Amc, Ox, E, Te) كان يميز النوع *Staphylococcus xylosus*. أظهرت هذه الدراسة وجود سلالات من المكورات العنقودية مقاومة للمضادات الحيوية في حليب الإبل، حيث تعتبر الاستخدامات غير المنظمة للمضادات الحيوية أحد الأسباب الرئيسية لحماية الصحة العامة، فإن مكافحة مقاومة المضادات الحيوية ومنع تنقل السلاسل المقاومة للمضادات الحيوية عبر الأغذية تتطلب احترام الوصفات البيطرية وبروتوكول إعطاء الدواء، بالإضافة إلى البحث عن بدائل أخرى.

**الكلمات المفتاحية:** المكورات العنقودية، حليب الإبل، الانتشار على وسط MH، التعبير السريري، المقاومة المتعددة للمضادات الحيوية.

## Remerciements

Grâce à Dieu Le Tout Puissant, ce modeste projet a pu aussi aboutir.

À l'issue de ce travail de master, il nous tient à cœur de manifester notre profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à le mener à terme. Le soutien et l'accompagnement que nous avons reçus tout au long de notre parcours académique ont été indispensables à la concrétisation de ce travail.

Tout d'abord, nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères aux membres du jury d'évaluation pour l'honneur qu'ils nous ont fait en examinant ce projet. Nous remercions particulièrement **Dr Nouichi S.**, présidente du jury, pour ses avis éclairés et ses encouragements, ainsi que **Dr Bakour L.**, membre examinateur, pour ses observations constructives et ses conseils pertinents.

Nous tenons également à exprimer notre profonde gratitude à **Dr Mezali L.**, notre superviseur académique, dont les conseils avisés, la disponibilité et le soutien constants ont été une source d'inspiration tout au long de ce projet. Ses orientations précieuses ont permis de surmonter les difficultés innombrables rencontrées et de conduire ce projet à bon port.

Nous sommes particulièrement reconnaissants à l'équipe de la DSA de Ouargla pour leur aide précieuse lors de la collecte des échantillons, notamment **Dr El Bouti** et **Dr Mammeri**, dont le soutien logistique a été essentiel pour cette phase très délicate du projet.

Enfin, nous tenons à exprimer notre gratitude envers l'ensemble de l'équipe du laboratoire clinique, en particulier **Dr Kechih Y.**, **Dr Guessoum M.** et **Dr Taibi M.**, pour leurs collaborations respectives et leur assistance précieuse tout au long de la réalisation de ce travail. Nous remercions également **Monsieur Ahmed Saïdi** pour son soutien constant, son aide et ses encouragements, qui ont été déterminants pour l'aboutissement de ce projet.

À vous tous, nous vous exprimons notre profond respect et vous adressons nos sincères remerciements pour votre contribution essentielle à la réussite de ce projet.

## Dédicaces

Grâce à Dieu Le Tout Puissant, ce modeste projet *aussi* a pu aboutir.

Je le dédie à mes précieux parents pour leur soutien indéfectible et leur amour inconditionnel. Je ne serai pas là sans vous, vous m'avez permis de poursuivre mes rêves et cette réussite est le reflet de votre dévouement et vos sacrifices, ce moment de joie est autant le vôtre que le mien.

À ma grande sœur **Lydia** et à mon petit frère **Anis**, je vous dédie ce travail avec tout mon amour et ma reconnaissance.

À ma meilleure amie **Yasmine Zabat**, ton amitié sincère a été une source constante de bonheur et de réconfort, cette réussite est aussi la tienne car tu as toujours été à mes côtés, tu as partagé mes moments de peine, de joie, d'échec mais aussi de réussite, ton soutien a été essentiel tout au long de ce projet et ton amitié, est un trésor inestimable.

À mon binôme **Maroua Hammadi**, tu es plus qu'une partenaire de travail, tu es une amie de valeur, ta bonne humeur et ta gentillesse ont transformé cette aventure en une expérience inoubliable.

A mon ami précieux que je considère comme un frère **Wassim Kara**, tu m'as accompagné tout au long du parcours universitaire durant lequel nous avons partagé ensemble des hauts et des bas de cette longue aventure, je te dédie ce travail avec toute ma reconnaissance pour avoir enrichi ma vie de manière précieuse.

A mes amies proches, **Racime Brikchaouech, Lotfi Saoudi, Marwa Bouhdida et Rania Chenouf** pour votre présence inestimable et votre amitié qui a été une lumière constante tout au long de ce parcours.

Au **Pr Mimoune N.** et au **Pr Souames S.**, dont l'impact va bien au-delà de l'enseignement. Vous avez inspiré mon cheminement académique et vous avez su éveiller en moi un amour profond pour l'apprentissage, cette réussite est le reflet de votre soutien inconditionnel. Je vous dédie ce travail avec tout mon respect le plus sincère.

Au **Dr Guessoum M.** pour votre soutien constant et votre encouragement et votre foi en mes capacités, je vous dédie ce projet en reconnaissance de l'impact que vous avez eu sur mon développement personnel.

**Mohamed Ryad B.**

## Dédicaces

Grâce à Dieu Le Tout Puissant, ce modeste projet a pu *aussi* aboutir.

Je souhaite dédier ce travail de fin d'études aux personnes qui ont été des sources inépuisables de soutien, de motivation et d'inspiration tout au long de ce parcours.

**À mes parents**, pour leur soutien inconditionnel et leur patience infinie. Votre présence et vos encouragements tout au long de ce parcours ont été des sources de motivation essentielles. Vous avez toujours cru en moi, même lorsque les défis semblaient insurmontables, et c'est grâce à votre soutien indéfectible que j'ai pu persévérer.

**À ma grande sœur Khaoula et mes deux frères, Mohammed Bachir et Abd Allah Karim**, pour votre soutien et vos encouragements. Vos paroles positives et votre fierté ont été une motivation précieuse qui m'a poussé à aller de l'avant.

**À mon ami Mohamed Ryadh Boumedine**, pour ton amitié sincère et ton soutien indéfectible tout au long de ce projet. Ta collaboration et ton engagement ont été des atouts majeurs pour la réussite de notre travail commun.

**À mon amie Hadia Amel Taleb**, pour ton soutien constant et ton amitié précieuse. Ta présence et tes encouragements m'ont beaucoup aidé à surmonter les moments difficiles.

**À mes amis Wassim Kara et Racime Rayan Brikchaouech**, pour votre camaraderie, vos encouragements et les moments que nous avons partagés. Votre amitié a été une bouffée d'air frais et un soutien moral inestimable.

**À la mémoire de Samira Tahri**, dont l'esprit continue de vivre dans nos cœurs. Tu es partie trop tôt, mais ta force et ton courage restent une inspiration pour nous tous. Ce travail t'est dédié, en hommage à l'impact que tu as eu sur ma vie.

**À toutes ces personnes merveilleuses**, je vous dédie ce projet avec toute ma gratitude et mon affection.

**Maroua Imane H.**

## Liste des abréviations

<b>AAC</b>	Aminoglycosides acétyltransférase acétyl-CoA dépendant.
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique.
<b>AFSSA</b>	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
<b>ANT</b>	Aminoglycosides nucléotidyltransférase ATP dépendant.
<b>APH</b>	Aminoglycosides phosphotransférase ATP dépendant.
<b>ARNr</b>	Acide ribonucléique ribosomique.
<b>ARNm</b>	Acide ribonucléique messenger.
<b>ARNt</b>	Acide ribonucléique transfert.
<b>BLSE</b>	Bêtalactamases à spectre étendu.
<b>BMR</b>	Bactéries multirésistantes.
<b>CAT</b>	Chloramphénicol acétyltransférase.
<b>CMB</b>	Concentration minimale bactéricide.
<b>CMI</b>	Concentration minimale inhibitrice.
<b>CSP</b>	Concentration sérique de pic.
<b>CLSI</b>	Clinical and laboratory standards institute.
<b>EMA</b>	European Medicines Agency.
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration.
<b>G3P</b>	Glycérol-3-phosphate.
<b>G6P</b>	Hexose-monophosphate.
<b>MDR</b>	Multi-Drug Resistant.
<b>PLP</b>	Protéine de liaison à la pénicilline.
<b>PBP</b>	Penicillin binding protein.
<b>QSAR</b>	Quantitative Structure-Activity Relationship.
<b>SARS</b>	Severe Acute Respiratory Syndrome.
<b>VRSA</b>	Vancomycin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> .
<b>VRE</b>	Vancomycin-Resistant <i>Enterococcus</i> .

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Répartition par espèce des 22 souches de staphylocoques isolées du lait de chamelle, soumises au test de sensibilité aux antibiotiques.....	30
Tableau 2 : Abréviations et diamètres critiques des zones d'inhibition des antibiotiques évalués pour les espèces du genre <i>Staphylococcus</i> .....	32
Tableau 3 : Distribution par expression clinique des antibiotiques évalués sur 21 souches de staphylocoques isolées du lait de chamelle.....	36
Tableau 4 : Taux global de résistance et de multirésistance de 21 souches de staphylocoques isolées de lait de chamelle.....	37
Tableau 5 : Taux d'expression clinique de 21 souches de staphylocoques isolées du lait de chamelle en fonction de l'antibiotique.....	38
Tableau 6 : Taux de résistance et de multirésistance aux antibiotiques des souches de staphylocoques isolées de lait de chamelle par espèce.....	39
Tableau 7 : Taux d'expression clinique aux différents antibiotiques, des souches de staphylocoques isolées du lait de chamelle.....	40
Tableau 8 : Distribution des antibiotypes chez différentes espèces de staphylocoques.	41

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Mécanismes d'action des antibiotiques.....	11
--	----

## Liste des photographies

Photographie 1 : Application des disques d'antibiotiques sur le milieu gélosé MH.....	34
Photographie 2 : Lecture du résultat d'un test de sensibilité des staphylocoques aux antibiotiques.....	34

# Sommaire

Résumés

Remerciements

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Listes des figures

Liste des photographies

Introduction ..... 1

## Synthèse bibliographique. Antibiotiques et antibiorésistance

1	Les antibiotiques.....	4
1.1	Définition.....	4
1.2	Classification des antibiotiques.....	5
1.2.1	Classification selon l'origine.....	5
1.2.2	Classification selon l'activité antibactérienne.....	5
1.2.3	Classification selon la structure chimique et le mode d'action.....	6
2	Les antibiotiques actifs contre les staphylocoques.....	16
3	La résistance bactérienne aux antibiotiques.....	17
3.1	Les types de résistance.....	17
3.1.1	La résistance innée ou naturelle.....	17
3.1.2	La résistance acquise.....	18
3.2	Les mécanismes de résistance aux antibiotiques.....	18
3.3	Les mécanismes de résistance des bactéries du genre <i>Staphylococcus</i> .....	20
3.3.1	Résistance aux bêtalactamines.....	20
3.3.2	Résistance aux glycopeptides.....	20
3.3.3	Résistance à la fosfomycine.....	21
3.3.4	Résistances aux aminosides.....	21
3.3.5	Résistance aux macrolides et apparentés.....	22
3.3.6	Résistance aux tétracyclines.....	23
3.3.7	Résistance aux phénicolés.....	24
3.3.8	Résistance à l'acide fusidique.....	24
3.3.9	Résistance aux quinolones.....	25
3.3.10	Résistance aux sulfamides et triméthoprime.....	25
3.4	Test de la sensibilité aux antibiotiques.....	26
3.4.1	Méthodes qualitatives.....	26

<b>3.4.2</b>	<b>Les méthodes quantitatives.....</b>	<b>27</b>
<b>3.4.3</b>	<b>Détection de la résistance bactérienne aux antibiotiques par les méthodes moléculaires.....</b>	<b>28</b>

### **Partie pratique**

<b>1</b>	<b>Matériel et méthodes.....</b>	<b>30</b>
<b>1.1</b>	<b>Période et lieu d'étude.....</b>	<b>30</b>
<b>1.2</b>	<b>Matériel.....</b>	<b>30</b>
<b>1.2.1</b>	<b>Matériel biologique.....</b>	<b>30</b>
<b>1.2.2</b>	<b>Matériel d'analyse.....</b>	<b>31</b>
<b>1.3</b>	<b>Méthodes.....</b>	<b>31</b>
<b>1.3.1</b>	<b>Etude de la sensibilité aux antibiotiques.....</b>	<b>31</b>
<b>1.3.2</b>	<b>Conservation des souches.....</b>	<b>35</b>
<b>2.</b>	<b>Résultats.....</b>	<b>36</b>
<b>2.1</b>	<b>Taux d'antibiotiques concernés par l'expression clinique globale des souches de staphylocoques.....</b>	<b>36</b>
<b>2.3</b>	<b>Expression clinique des souches de staphylocoques testées par antibiotique.....</b>	<b>37</b>
<b>2.4</b>	<b>Résultats de l'étude de la sensibilité aux antibiotiques des souches de staphylocoques par espèces.....</b>	<b>39</b>
<b>2.5</b>	<b>Détermination des phénotypes de résistance des staphylocoques.....</b>	<b>40</b>
<b>3.</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>41</b>

**Conclusion et recommandations**

**Références bibliographiques**

# **Introduction**

### Introduction

Les antibiotiques sont considérés comme l'une des découvertes les plus importantes de la médecine. Presque toutes les familles d'antibiotiques connues actuellement ont été découvertes entre les années 1940 et 1960, période considérée comme l'âge d'or des antibiotiques (**BENABAD, 2017 ; VEYSSIERE, 2019**). Cependant, la résistance aux antibiotiques a aussitôt fait son apparition du fait de l'utilisation de ces molécules de manière anarchique et excessive (**GALLAGHER et MACDOUGALL, 2023**). Parmi les bactéries concernées, les staphylocoques, qui se distinguent par leur capacité à développer diverses formes de résistances, compromettant l'efficacité des traitements (**CHAMBERS et DELEO, 2009**).

Les mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques incluent plusieurs stratégies distinctes. La première est l'inaccessibilité à la cible, qui se manifeste par l'efflux actif des antibiotiques hors de la cellule *via* des pompes à efflux. Le deuxième mécanisme est l'inactivation enzymatique par hydrolyse, estérification ou addition de groupements. Le dernier mécanisme étant l'esquive ou le camouflage de la cible qui se produit par des modifications quantitatives ou qualitatives, telles que l'hyper expression de la cible ou la mutation du site d'action de l'antibiotique, comme observé dans la résistance aux macrolides (**KOREGHLI et SMAIL, 2019 ; VEYSSIERE, 2019**).

Les staphylocoques présentent une résistance marquée aux bêtalactamines, soit par hydrolyse enzymatique ou par la modification de la cible (**WOLOCH et al., 2018 ; KOREGHLI et SMAIL, 2019**). La résistance aux glycopeptides, tels que la vancomycine, s'est développée, souvent par l'épaississement de la paroi bactérienne (**DAUREL et LECLERCQ, 2008**). La fosfomycine, initialement efficace, est contournée par la réduction de la perméabilité cellulaire et l'inactivation enzymatique (**GRAYSON et al., 2018**). Les aminoglycosides sont inactivés par des enzymes staphylococcique spécifiques (**MARTINEZ et IGREJAS, 2020**), et la résistance aux macrolides est souvent due à une modification de la cible ou à l'efflux actif (**GRAYSON et al., 2018**). Les tétracyclines sont évitées par des mécanismes d'efflux ou par des modifications protectrices des cibles (**DONHOFER et al., 2012**). Les phénicolés, notamment le chloramphénicol, sont inactivés par des acétyltransférases, et l'acide fusidique rencontre une résistance *via* des mutations génétiques qui conduisent à une réduction de l'affinité de la cible à l'antibiotique ou par empêchement de la pénétration de l'antibiotique dans la cellule bactérienne

(LELOIR et GAUTIER, 2010). Quant aux quinolones, elles sont contournées par des mutations modifiant la cible de l'antibiotique ou par l'efflux actif (LELOIR et GAUTIER, 2010). Enfin, la résistance aux sulfamides et au triméthoprimé s'explique par la surproduction ou la mutation des enzymes cibles (MAYERS *et al.*, 2017).

Les antibiotiques ont permis de diminuer significativement la mortalité due aux maladies infectieuses. Cependant l'émergence de souches résistantes aux antimicrobiens est classée selon l'OMSA dans les 10 plus grandes menaces de la santé publique auxquelles l'humanité est confrontée. (BENABAD, 2017).

L'émergence de souches résistantes chez l'animal en raison principalement du non-respect de la posologie, de la durée du traitement et des délais d'attente, constitue aussi un risque non négligeable du fait de l'absence de barrières écologiques distinctes entre la santé animale, la santé humaine et la santé de l'environnement, ce qui facilite la propagation de ces souches, augmente le risque de transmission zoonotique des souches résistantes de l'animal à l'homme, et conduit inéluctablement à des impasses thérapeutiques.

L'exposition, des souches contaminants le lait, aux antibiotiques, par un usage ne respectant pas les principes de l'antibiothérapie, ou aux résidus médicamenteux accentue le développement de résistances, y compris aux antibiotiques de réserve et de dernier recours tel que la vancomycine. Il s'agit donc d'un défi majeur tant pour la sécurité alimentaire que pour la santé humaine. La résistance aux anti-infectieux pourrait être responsable de plus de 10 millions de décès par an et en devenir ainsi la première cause de mortalité à l'horizon 2050 (O'NEILL, 2016)

Face à la complexité du phénomène et à la diversité des mécanismes de résistance des staphylocoques aux antibiotiques, dont certains ne sont pas encore élucidés, et à l'impact sanitaire important, il est essentiel de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques et de mieux comprendre les dynamiques de résistance.

Dans le contexte de ce qui précède, la présente étude se veut une continuité à notre projet de fin d'études porté sur l'isolement et l'identification des souches de staphylocoques d'origine cameline dans la wilaya de Ouargla. Axée sur l'étude de la sensibilité aux antibiotiques des souches de staphylocoques isolées particulièrement du lait de chamelle, elle vise à évaluer leur antibiorésistance et à déterminer leurs profils de résistance.

Notre étude est scindée en deux parties :

Une synthèse bibliographique qui abordera d'abord la définition, la classification et les mécanismes d'action des antibiotiques, ensuite les molécules actives contre les staphylocoques et enfin la résistance bactérienne aux antibiotiques.

Une partie pratique qui a pour objet l'étude de la sensibilité aux antibiotiques des souches de staphylocoques isolées du lait de chamelle dans le but d'estimer l'antibiorésistance, globalement et en fonction de l'antibiotique et de l'espèce bactérienne, et de déterminer les profils de résistance des souches testées.

**Synthèse bibliographique**  
**Antibiotiques et antibiorésistance**

## 1 Les antibiotiques

### 1.1 Définition

Les antibiotiques sont des molécules naturelles, synthétiques ou semi-synthétiques (CALOP et al., 2012) capables d'éliminer les micro-organismes (comme les bactéries et les protozoaires) ou d'inhiber leur croissance.

TURPIN et VELU définissent l'antibiotique en 1957 comme étant « *tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, à coefficient chimio thérapeutique élevé dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose, d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des virus, des micro-organismes ou même de certaines cellules des êtres pluricellulaires* » (COHEN et JACQUOT, 2008).

Les antibiotiques qui arrêtent la multiplication bactérienne sont des antibiotiques bactériostatiques, tandis que ceux qui tuent les bactéries sont bactéricides. Les antibiotiques bloquent sélectivement certains processus vitaux. La plupart des antibiotiques utilisés en médecine humaine sont des molécules qui ont été naturellement produites par des micro-organismes dans un habitat spécifique sous des conditions environnementales particulières, afin d'éliminer ou de réguler la croissance de micro-organismes voisins. Ces micro-organismes producteurs d'antibiotiques peuvent être des bactéries (principalement les *Actinobacteriaceae*) ou des champignons. Les molécules ayant des propriétés antibiotiques sont généralement issues des voies métaboliques secondaires qui ne sont pas essentielles à la croissance de la bactérie dans des conditions optimales. En revanche, lors de la phase stationnaire et dans des conditions de concurrence avec d'autres micro-organismes pour les sources d'énergie, les gènes codant ces molécules sont activés. Ces antibiotiques permettent alors de réguler la croissance des micro-organismes concurrents, favorisant ainsi la croissance sélective des micro-organismes producteurs d'antibiotiques (WALSH, 2003).

## 1.2 Classification des antibiotiques

La classification des antibiotiques peut se faire selon leurs origines, leurs activités bactériennes, leurs structures chimiques et leurs modes d'action sur le micro-organisme.

### 1.2.1 Classification selon l'origine

Deux groupes se distinguent :

- ✓ Les antibiotiques naturels, dont la synthèse se fait naturellement par les micro-organismes procaryotes ou eucaryotes, à l'exemple des bêtalactamines, des macrolides et des rifamycines.
- ✓ Les antibiotiques synthétiques obtenus soit par la synthèse totale du composé ou par l'ajout d'un composé synthétique à une molécule naturellement produite ou de synthèse, à l'exemple des quinolones, des sulfamides et des dérivés de nitrofurane (COULIBALY, 2022).

### 1.2.2 Classification selon l'activité antibactérienne

L'activité antibactérienne est conditionnée par deux valeurs qui sont la concentration minimale inhibitrice (CMI) et la concentration minimale bactéricide (CMB), qui correspond à la concentration nécessaire pour atteindre 0,01% de l'inoculum de départ (COULIBALY, 2022). Selon ces valeurs, les antibiotiques sont classés en :

- ✓ Antibiotiques bactéricides : ce sont des antibiotiques où l'on observe un rapprochement entre la CMB et la CMI dont le rapport CMB/CMI est  $\leq 4$ . La CMB est atteinte avec les doses usuellement utilisées.
- ✓ Antibiotiques bactériostatiques : ce sont les antibiotiques dont la CMI est atteinte aux doses usuelles. Par opposition aux bactéricides, le rapport CMB/CMI est  $> 4$ , et peut atteindre une valeur de 16. La croissance bactérienne est donc inhibée laissant l'immunité agir pour détruire et éliminer les bactéries (CORRIHONS *et al.*, 1997 ; STROMPFOVA *et al.*, 2024).

### 1.2.3 Classification selon la structure chimique et le mode d'action

#### 1.2.3.1 Les antibiotiques inhibiteurs de la paroi

- **Les bêtalactamines**

Les bêtalactamines constituent une famille d'antibiotiques à spectre relativement large dont la structure commune est un cycle  $\beta$ -lactame et un hétérocycle qui détermine le groupe d'antibiotiques de cette même famille (WOLOCH *et al.*, 2018 ; COULIBALY, 2022).

Il existe 5 hétérocycles, mais seulement 4 d'entre eux déterminent un groupe d'antibiotiques commun ; en effet, les inhibiteurs des bêtalactamases n'ont aucune activité antibactérienne formelle (WOLOCH *et al.*, 2018). Nous distinguons :

- Les pénicillines comme la pénicilline G et l'oxacilline dont la structure commune est le noyau pénème (WOLOCH *et al.*, 2018 ; COULIBALY, 2022).

- Les céphalosporines, isolées pour la première fois chez l'espèce mycosique *Cephalosporium acremonium* (FREEMAN-COOK, 2006), contiennent un noyau céphème. Elles sont classées en 5 générations, chacune se distinguant par la nature du spectre d'action. Plus la génération est élevée, plus le spectre d'action est étroit, c'est-à-dire spécifique. Par exemple, la céfoxitine est une céphalosporine de 2ème génération (C2G), tandis que la céfotaxime est une céphalosporine de 3ème génération (C3G) (WOLOCH *et al.*, 2018 ; COULIBALY, 2022).

- Les carbapénèmes, et les monobactames comme l'aztréonam, contenant un noyau pénème (WOLOCH *et al.*, 2018 ; COULIBALY, 2022).

- **Les glycopeptides**

Ces antibiotiques sont actifs uniquement sur les micro-organismes à Gram positif. Les molécules les plus utilisées sont la vancomycine et la téicoplanine. La vancomycine est produite naturellement par *Amycolatopsis orientalis* et possède une structure composée d'un noyau heptapeptidique. Quant à la téicoplanine, elle est composée de cinq constituants majeurs (A2-1 jusqu'à A2-5) et de quatre constituants mineurs (RS-1 jusqu'à RS-4). Ces composés, de grande taille moléculaire, contiennent chacun une chaîne alkyl hydrophobe (GOUTELLE *et al.*, 2018).

- **Les fosfomycines**

La fosfomycine est l'unique molécule représentante de cette famille ; il s'agit d'un antibiotique à large spectre dont l'effet bactéricide est observé chez plusieurs bactéries notamment les staphylocoques, les entérocoques, les pneumocoques et les bactéries à Gram négatif dont celles responsables d'atteintes du tractus urinaire comme les espèces du genre *Klebsiella* et *Proteus*. Sur le plan structurel, la fosfomycine est une molécule dérivée de l'acide phosphorique, de petite taille, analogue du phosphoénolpyruvate (**GOUTELLE et al., 2018**).

### 1.2.3.2 Antibiotiques agissant au niveau de la membrane cytoplasmique

- **Les polymyxines**

Ces antibiotiques, dont la structure est représentée par des polypeptides, sont produits par des souches bactériennes du genre *Bacillus polymyxa* (**BOURGUIGNON et al., 2018 ; COULIBALY, 2022**). Les plus connus de ces polypeptides sont la polymyxine E communément appelée colistine, et la polymyxine B, qui ne diffèrent entre eux que par un seul acide aminé ; tandis que le premier est utilisé par voie systémique, le second s'administre par voie locale. Ils sont actifs contre les bactéries à Gram négatif et leurs utilisations sont réservées aux bactéries multirésistantes telles que *Pseudomonas aeruginosa* et *Actinobacter baumannii* (**BOURGUIGNON et al., 2018**).

- **Les lipopeptides cycliques**

La daptomycine, seule molécule appartenant à cette famille, est un antibiotique à action bactéricide dont la structure est celle d'un lipopeptide cyclique composé de 13 acides aminés hydrosolubles et hydrophiles, ainsi que d'une queue lipophile qui confère le caractère amphiphile à cette molécule. Le spectre est limité aux bactéries à Gram positif. Cependant, cette molécule est efficace contre les staphylocoques dorés résistants à la méthicilline (MRSA) et les entérocoques résistants à la vancomycine (VRE) (**BOURGUIGNON et al., 2018 ; GRAYSON et al., 2018 ; GALLAGHER et MACDOUGALL, 2023**).

### 1.2.3.3 Les antibiotiques actifs sur la synthèse des protéines

- **Les aminosides**

Les aminoglycosides sont des molécules actives contre les bacilles à Gram négatif tels que les entérobactéries et *P. aeruginosa*. Ces molécules sont aussi actives contre les micro-organismes à Gram positif, tels que les staphylocoques à coagulase positive comme *S. aureus* sensible à la méthicilline (MSSA), ainsi que *Listeria monocytogenes*, les espèces du genre *Bacillus* et les mycobactéries. Les molécules sont obtenues par hémisynthèse ou extraites d'actinobactéries, notamment des bactéries du genre *Streptomyces* d'où le suffixe « mycine » retrouvé dans kanamycine, néomycine et streptomycine et la gentamicine (MONTANGE et al., 2018).

- **Les macrolides et apparentés**

Les macrolides sont des anti-infectieux à structure chimique assez homogène et représentés par un noyau de lactone à 14, 15 ou 16 atomes de carbone liés à des oses (VERDIER et al., 2018). Deux catégories se distinguent : les macrolides vrais à 14 atomes de carbone, dont le plus important est l'érythromycine, et les macrolides particuliers à 15 atomes représentés par l'azithromycine et à 16 atomes dont font partie la spiramycine, la josamycine et la midécamycine (VEYSSIERE, 2019 ; COULIBALY, 2022). Les streptogramines comme la pristinamycine et les lincosamides auxquels appartiennent la clindamycine et la lincomycine, sont apparentés aux macrolides non pas par leur structure chimique mais par leur mécanisme d'action, leur spectre d'activité et les mécanismes de résistance (VERDIER, 2018 ; VEYSSIERE, 2019 ; COULIBALY, 2022). Le spectre de ces molécules est assez large, plus actif contre les bactéries à Gram positif, telles que les MRSA, les streptocoques et *Corynebacterium diphtheriae*, car ils diffusent mal à travers la membrane externe des micro-organismes à Gram négatif. Cependant, cela n'empêche pas qu'ils soient actifs contre *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Legionella pneumoniae* et *Bartonella henselae* (VERDIER, 2018 ; VEYSSIERE, 2019).

- **Les tétracyclines**

Comme pour les macrolides, les tétracyclines forment une famille d'antibiotiques avec des structures chimiques assez semblables. Ces diverses molécules sont créées à partir d'une structure de base tétracyclique commune, à laquelle différents éléments comme des groupes OH, H, Cl ou CH<sub>3</sub>, sont ajoutés sur les carbones 5, 6 ou 7 (VERDIER, 2018 ; VEYSSIERE, 2019). Initialement étendu, le spectre antibactérien des tétracyclines s'est

considérablement réduit en raison de l'émergence croissante de résistance bactérienne, affectant ainsi leur efficacité contre de nombreux genres bactériens (VERDIER, 2018). Les micro-organismes habituellement sensibles sont les bactéries du genre *Brucella*, *Pasteurella*, *Chlamydia* et les *Rickettsia* (VERDIER, 2018 ; VEYSSIERE, 2019). Les principales molécules de cette famille sont représentées par la tétracycline, l'oxytétracycline et la doxycycline (COULIBALY, 2022).

- **Les phénicolés**

Ce sont des antibiotiques bactériostatiques à large spectre et à toxicité élevée ; le plus importants étant le chloramphénicol qui est produit naturellement par *Streptomyces venezuelae* (BOUGHOUGAL, 2018). Structurellement parlant, le chloramphénicol est composé d'un groupe dinitrophényle relié à deux molécules de dichloracétamide par l'intermédiaire de liaisons amides. Les bactéries du genre *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Bordetella* et les espèces comme *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Neisseria gonorrhoeae* sont sensibles à cette famille d'antibiotiques (COULIBALY, 2022).

- **L'acide fusidique**

L'acide fusidique est un antibiotique de structure stéroïdienne isolé de *Fusidium coccineum*. Sa structure ressemble à la céphalosporine P elle-même extraite d'une autre espèce de moisissures, le *Cephalosporium acremonium* (GRAYSON et al., 2018). Le spectre d'activité est limité aux bactéries à Gram positif ; *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes* sont particulièrement sensibles, comparés aux autres staphylocoques et aux autres bactéries à Gram positif qui sont beaucoup moins sensibles à cet antibiotique (FELIU et al., 2018 ; GRAYSON et al., 2018).

#### 1.2.3.4 Les antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques

- **Les quinolones**

Ce sont des antibiotiques bactéricides appelés quinolones à cause de la présence d'un noyau quinolone constant et commun à tous les antibiotiques de cette famille (LEMAITRE et al., 2018). Il existe actuellement 2 générations de cette famille :

- Les quinolones de 1<sup>ère</sup> génération dites urinaires, représentées par la fluméquine et l'acide pipémidique (VEYSSIERE, 2019 ; COULIBALY, 2022).

- Les quinolones de 2<sup>ème</sup> génération dites systémiques, ou fluoroquinolones, obtenues par fixation d'un noyau fluor en 6<sup>ème</sup> position du noyau quinolone. Les fluoroquinolones sont plus lipophiles que leurs prédécesseurs, ce qui leur permet une diffusion plus large. Comme autre avantage, le spectre d'action de cette génération est plus étendu ; l'action de ces médicaments étant augmentée contre des bacilles à Gram négatif sur lesquels étaient inactifs les quinolones urinaires (LEMAITRE et al., 2018). Parmi les molécules les plus importantes, se trouvent la ciprofloxacine, la lévofloxacine, la norfloxacine et l'ofloxacine (LEMAITRE et al., 2018 ; VEYSSIERE, 2019 ; COULIBALY, 2022).

Cette famille d'antibiotiques est principalement utilisée contre les entérobactéries comme *E. coli*, et les bactéries du genre *Klebsiella*, *Salmonella* et *Shigella*, ainsi que contre *S. aureus* (LEMAITRE et al., 2018 ; VEYSSIERE, 2019 ; COULIBALY, 2022). La lévofloxacine et la moxifloxacine appelées fluoroquinolones antipneumococciques sont indiquées lors de pneumopathies (LEMAITRE et al., 2018 ; VEYSSIERE, 2019). La moxifloxacine est aussi utilisée en association à d'autres molécules contre la tuberculose multirésistante d'où sa préservation pour ce cas (LEMAITRE et al., 2018).

- **Les nitrofuranes**

Ce sont des 5-nitrofuryles qui font partie de la classe des 5 nitro-hétérocycles ; le groupement nitré en position 5 étant responsable de l'augmentation de l'activité antibactérienne et donc du large spectre d'activité. Parmi les molécules de cette famille, la nitrofurantoïne est la plus utilisée (KHEBRI et al., 2020 ; COULIBALY, 2022). Bien que le spectre soit large, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Serratia* et *Actinobacter* sont résistants à ces antibiotiques (GRAYSON et al., 2018).

- **Les sulfamides**

Ce sont des antibiotiques bactériostatiques à spectre initialement large avant l'apparition de résistances dues à leurs utilisations excessives (VERDIER et al., 2018). Le para-amino benzène sulfonamide est la structure active des antibiotiques appartenant à cette famille (KHEBRI et al., 2020), à l'exemple du sulfonamide, la sulfadoxine et le sulfaméthoxazole qui est généralement associée au triméthoprim (VERDIER et al., 2018 ; KHEBRI et al., 2020 ; COULIBALY, 2022). Certaines bactéries présentent une résistance naturelle aux sulfamides, telles que *Enterococcus faecalis* et *Pseudomonas aeruginosa* (COULIBALY, 2022).

D'autres bactéries, en revanche, ont acquis une résistance, c'est le cas de *Klebsiella pneumoniae* et *Serratia marcescens* (VERDIER et al., 2018).

- Les nitro-imidazolés

Les principales molécules appartenant à cette famille sont le métronidazole et son homologue le tinidazole qui sont tous les deux synthétiques. Les antibiotiques de cette famille sont dotés d'une double action : une action antiparasitaire, et plus spécifiquement anti-protozoaire, et une action antibactérienne limitée aux micro-organismes anaérobies aussi bien à Gram négatif comme *Bactéroïdes* spp., *Fusobacterium* spp., *Helicobacter pylori*, qu'à Gram positif comme *Clostridium perfringens* et *Clostridium tetani* (MONTANGE et al., 2018 ; GRAYSON et al., 2018 ; GALLAGHER et MACDOUGALL, 2023).

- Les mécanismes d'action des antibiotiques

Pour pouvoir utiliser les antibiotiques en thérapeutique, ces derniers doivent cibler sélectivement les bactéries sans affecter les cellules eucaryotes. Les antibiotiques sont conçu pour agir sur des cibles ou des processus métaboliques présents uniquement chez les bactéries (WALSH, 2003).

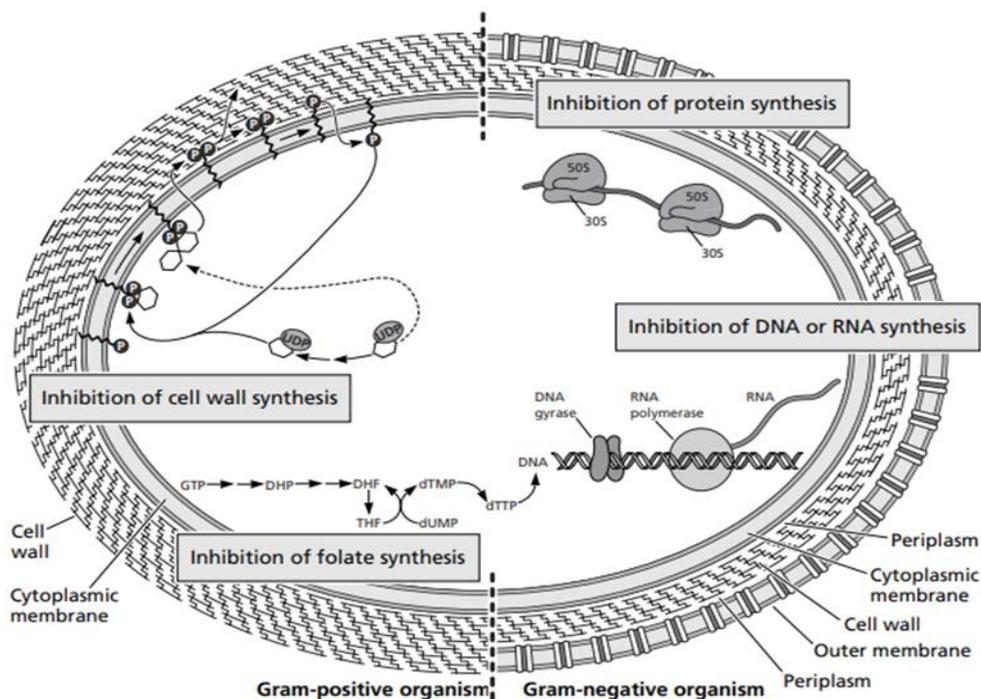


Figure 1 : Mécanismes d'action des antibiotiques (WALSH, 2003).

- **Les antibiotiques agissant sur de la paroi**

La paroi bactérienne est un élément structurel indispensable de la cellule bactérienne représentant 20% de son poids sec total ; elle est responsable de sa forme et de sa rigidité (LEGHLIMI, 2020). Chez les bactéries à Gram négatif, cette paroi est constituée d'une couche fine de peptidoglycane et d'une membrane externe, tandis que chez les bactéries à Gram positif, elle est constituée principalement d'une couche épaisse de peptidoglycane (CALOP et al., 2012). Le peptidoglycane est composé de brins de glycane, qui est une alternance d'acides N-acétylmuramique et de N-acétylglucosamine, ainsi que de brins de peptides disposés perpendiculairement les uns aux autres. Cette structure est formée par plusieurs enzymes, notamment les Mur (MurA à MurF) (CALOP et al., 2012), la transglycosylase, qui lie les brins de glycane, et la transpeptidase, qui forme des liaisons peptidiques entre les brins de peptides (WALSH, 2003). De nombreux antibiotiques agissent en inhibant les enzymes ou en séquestrant les substrats impliqués dans l'assemblage et le croisement du peptidoglycane, ce qui affaiblit la paroi cellulaire et conduit à la mort de la bactérie.

- **Les bêtalactamines**

L'effet bactériostatique des antibiotiques bêtalactamines se traduit par leur action en inhibant la transpeptidase (GOUTELLE et al., 2018) : les bêtalactamines interfèrent de manière compétitive avec les résidus D-alanyl-D-alanine, substrats naturels de l'enzyme transpeptidase (protéines de liaison à la pénicilline, penicillin-binding proteins PBPs), en raison de leur analogie structurale, ce qui conduit à un arrêt de la synthèse du peptidoglycane (GOUTELLE et al., 2018 ; GILMORE et al., 2023). Quant à l'effet bactéricide, il résulte de la surexpression des enzymes lytiques : glycosidases, amidases et peptidases (CALOP et al., 2012).

Un des mécanismes de résistance des bactéries contre les bêtalactamines est la production de bêtalactamases, qui peuvent être réparties en quatre classes distinctes : A, C, D (enzymes à sérine active) et B (métallo-enzymes à zinc) (GOUTELLE et al., 2018). Pour lutter contre cette résistance bactérienne, des inhibiteurs de bêtalactamases ont été développés, à l'exemple de l'acide clavulanique qui est actif uniquement sur la classe A, tandis que des inhibiteurs plus récents, tels que le sulbactam, le tazobactam, l'avibactam, le relebactam et le vaborbactam, agissent également sur les autres classes. Ces inhibiteurs se lient d'abord au site actif de l'enzyme, puis sont hydrolysés pour former un complexe

inhibé. Ce complexe bloque de manière irréversible l'action de la bêtalactamase (WALSH, 2003).

- **Les glycopeptides**

Les glycopeptides sont des antibiotiques bactéricides, dont les principales molécules sont la téicoplanine et la vancomycine (GOUTELLE *et al.*, 2018). La téicoplanine et la vancomycine sont réservées aux bactéries à Gram positif parce qu'elles ne peuvent pas pénétrer les pores de la membrane externe des bactéries à Gram négatif (WALSH, 2003). Elles agissent par séquestration du substrat en complexant les unités du peptidoglycane qui ont des queues pentapeptidyl se terminant par D-Ala4-D-Ala5, les rendant ainsi indisponibles pour les transpeptidases. Outre l'inhibition de l'enzyme transglycosylase, les glycopeptides hydrophobes modifiés, tels que la telavancine, la dalbavancine et l'oritavancine, ont la capacité de perturber le potentiel de la membrane en se liant aux lipides (GILMORE *et al.*, 2023).

- **Les fosfomycines**

Les fosfomycines sont des antibiotiques bactéricides efficaces contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif, car elles empêchent précocement la synthèse du peptidoglycane, en inhibant l'énoltransférase pyruvate, une enzyme clé dans la biosynthèse de l'acide N-acétylmuramique (GOUTELLE *et al.*, 2018).

### 1.2.3.5 Antibiotiques agissant au niveau de sur la membrane cytoplasmique

La membrane cytoplasmique est une barrière semi-perméable qui régule les échanges entre la bactérie et l'environnement. Principalement constituée de phospholipides et de protéines, elle est donc similaire à la membrane cytoplasmique des cellules eucaryotes (LEGHLIMI, 2020). La membrane bactérienne ne contient pas de stérols. En plus de la membrane cytoplasmique, les bactéries à Gram négatif, possèdent une membrane interne qui superpose la couche de peptidoglycane. Cette membrane est constituée d'une couche interne de phospholipides et d'une couche externe de lipopolysaccharides. La membrane externe est attachée au peptidoglycane par des protéines et des lipoprotéines (GILMORE *et al.*, 2023).

- **Les polymyxines**

La forme active des polymyxines est la colistine. Elle se lie étroitement aux lipopolysaccharides de la membrane externe des bactéries à Gram négatif, provoquant ainsi la déformation de cette dernière et augmentant sa perméabilité. Cela permet la pénétration de l'antibiotique à travers la membrane cytoplasmique en perturbant son intégrité, tout en provoquant une fuite du contenu cytoplasmique (GOUTELLE *et al.*, 2018 ; GILMORE *et al.*, 2023).

- **La daptomycine**

Cette molécule se lie à la partie lipophile de la membrane bactérienne par des liaisons dépendantes du calcium, ce qui conduit à une fuite des ions potassium (GOUTELLE *et al.*, 2018 ; GILMORE *et al.*, 2023).

### 1.2.3.6 Les antibiotiques agissant sur la synthèse des protéines

La synthèse protéique chez les bactéries se déroule selon le même processus que celui des cellules eucaryotes. Les ribosomes bactériens ont une taille plus petite que leurs homologues dans les cellules des mammifères. Ils se composent d'une sous-unité 30S (comprenant un brin d'ARN ribosomal (ARNr) unique 16S et 20 protéines différentes) et d'une sous-unité 50S (composé de brins d'ARN ribosomal simples (23S et 5S) et de 30 protéines différentes). L'assemblage des deux unités forme un ribosome 70S (GILMORE *et al.*, 2023).

- **Les aminosides**

Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides. En se fixant de manière irréversible sur certaines protéines de la sous-unité 30S du ribosome ainsi que sur la molécule ARNr 16S (GOUTELLE *et al.*, 2018), ils entraînent des changements morphologiques du ribosome. Il en résulte le blocage de l'initiation de la traduction de l'ARNm, un arrêt précoce de la traduction, et donc une protéine prématurée, ainsi qu'une augmentation du nombre d'erreurs dans la synthèse protéique (GOUTELLE *et al.*, 2018).

- **Les macrolides**

En se fixant de manière réversible aux sous-unités ribosomales 50S, les macrolides agissent sur la synthèse protéique en inhibant la translocation de l'ARNt à partir du site P vers le site A (CALOP *et al.*, 2012 ; GILMORE *et al.*, 2023).

- **Les tétracyclines**

Les tétracyclines sont des antibiotiques bactériostatiques. Elles inhibent la synthèse protéique en se fixant sur la sous-unité ribosomale 30S, empêchant ainsi l'accès de l'aminocyl-ARNt à son site sur le complexe ARNm-ribosome (CALOP *et al.*, 2012 ; GOUTELLE *et al.*, 2018 ; GILMORE *et al.*, 2023). Les tétracyclines agissent également en inhibant, par complexation ionique, le système enzymatique de la cellule bactérienne (CALOP *et al.*, 2012 ; GOUTELLE *et al.*, 2018).

- **Les phénicolés**

Les phénicolés sont des antibiotiques bactériostatiques qui se fixent sur les sous-unités 50S du ribosome et bloquent la formation des liaisons peptidiques entre les acides aminés lors de la synthèse protéique (GILMORE *et al.*, 2023).

- **Les acides fusidiques**

Ces antibiotiques inhibent l'élongation de la chaîne peptidique en se fixant au facteur EF-G et empêchant ainsi la fixation des aminoacyl-ARNt (CALOP *et al.*, 2012).

### 1.2.3.7 Antibiotiques agissant sur la synthèse des acides nucléiques

- **Les quinolones**

Les quinolones agissent sur des enzymes impliquées dans la réplication de l'ADN : il s'agit des topo-isomérases II bactériennes et des gyrases chez les bactéries à Gram négatif, ainsi que des topo-isomérases IV chez les bactéries à Gram positif. Ces antibiotiques perturbent le surenroulement de l'ADN en se liant à ces enzymes. Par conséquent, la transcription et la réplication de l'ADN sont inhibées. Les quinolones hydrophiles pénètrent la cellule à travers les porines, tandis que les quinolones hydrophobes pénètrent par diffusion (CALOP *et al.*, 2012 ; GOUTELLE *et al.*, 2018 ; GILMORE *et al.*, 2023).

- **Les nitro-imidazolés**

Les nitro-imidazolés nécessitent la réduction du groupement nitro par les transporteurs d'électrons intracytoplasmiques, ce qui les rend efficaces principalement sur les micro-organismes aérobies. Une fois réduits, ces antibiotiques forment des radicaux anioniques qui endommagent le brin d'ADN (CALOP et al., 2012 ; GILMORE et al., 2023).

- **Les nitrofuranes**

Les nitrofuranes sont des antibiotiques bactériostatiques à faible concentration et bactéricides à concentration élevée. Agissant contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif, leur mécanisme d'action est similaire à celui des nitro-imidazolés. Ce sont des dérivés de la molécule 5-nitro-2-furaldéhyde qui subissent une réduction du groupement nitro pour former des composés qui endommagent l'ADN (GILMORE et al., 2023).

- **Les sulfamides**

Contrairement aux cellules eucaryotes, les bactéries ne peuvent pas assimiler l'acide folique provenant de l'environnement. Celui-ci doit être synthétisé à partir de composés cellulaires. Les sulfamides inhibent, par analogie structurale avec l'acide para-aminobenzoïque, l'enzyme dihydroptéroate synthétase catalysant la première étape de la synthèse des folates (CALOP et al., 2012).

## 2 Les antibiotiques actifs contre les staphylocoques

La pénicilline, 1<sup>er</sup> antibiotique découvert en 1928, fût active contre les staphylocoques, mais malheureusement plusieurs souches lui développèrent une résistance suite à un usage excessif dans les années 40, notamment durant la 2<sup>ème</sup> guerre mondiale. Le développement des pénicillines dites anti-staphylococciques a rapidement conduit à l'adaptation de plusieurs souches de staphylocoques qui furent nommés *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline SARM (Methicillin resistant *S. aureus* MRSA), contre lesquels les bêtalactamines sont inactifs. Les autres souches qui n'ont manifesté aucune résistance à cette famille d'antibiotiques sont appelées *S. aureus* sensible à la méthicilline ou SASM (FREEMAN-COOK, 2006 ; BALLETT, 2020 ; GALLAGHER et MACDOUGHAL, 2023). De même, l'usage excessif des céphalosporines, qui étaient également efficaces contre ce micro-organisme, a rapidement conduit à l'apparition de plusieurs souches résistantes à cette sous-famille (FREEMAN-COOK, 2006).

Parmi les glycopeptides, la vancomycine est une des alternatives thérapeutiques aux bêtalactamines contre les SARM, mais aussi contre les SASM et les SCP. Cependant, et suite à l'émergence de souches *Staphylococcus aureus* résistantes à la vancomycine SARV (Vancomycin resistant *S. aureus* VRSA), cet antibiotique est réservé uniquement au traitement des infections graves dues aux SARM (**BAGNOLLI et RAPPUOLI, 2017 ; GOUTELLE et al., 2018**).

La fosfomycine est un bon remplaçant à la vancomycine pour le traitement des atteintes à SARM ; à l'exception de *S. saprophyticus* qui lui est naturellement résistant, les autres staphylocoques sont sensibles à la fosfomycine (**GOUTELLE et al., 2018**).

Les macrolides comme l'érythromycine, les lincosamides comme la clindamycine, et les fluoroquinolones comme la ciprofloxacine, sont aussi actifs contre *Staphylococcus*. Les fluoroquinolones ainsi que la rifampicine sont utilisées en 1<sup>ère</sup> intention lors de relai oral du traitement des atteintes à SASM ; les souches SASM étant aussi sensibles aux aminosides comme la gentamicine, la kanamycine et l'amikacine (**GOUTELLE et al., 2018**).

Quant à l'acide fusidique, il est réservé aux souches multirésistantes de staphylocoques et généralement associé à un aminoside ou un bêtalactamine (**GOUTELLE et al., 2018**).

Connue initialement comme antidépresseur, le linézolide est une substance active appartenant à la famille des oxazolidinones. Grâce à ses vertus antibiotiques, le linézolide fait actuellement partie du traitement lourd de la tuberculose ; il est aussi réservé pour le traitement des atteintes dues aux souches à la fois SARM et VRSA (**FREEMAN-COOK, 2006 ; BAGNOLLI et RAPPUOLI, 2017**).

### **3 La résistance bactérienne aux antibiotiques**

#### **3.1 Les types de résistance**

La résistance des bactéries aux antibiotiques peut être soit intrinsèque, lorsque les bactéries possèdent naturellement des caractéristiques les rendant résistantes soit acquise, résultant de l'acquisition de gènes provenant d'autres bactéries et entraînant des mécanismes de résistance.

La résistance naturelle constitue un marqueur d'identification de la bactérie, tandis que la résistance acquise constitue un marqueur épidémiologique (**VEYSSIERE, 2019**).

### 3.1.1 La résistance innée ou naturelle

La résistance naturelle concerne les bactéries qui ne sont pas sensibles au mode d'action d'un antibiotique donné. Cette résistance est présente chez toutes les souches d'une espèce bactérienne. Par exemple, les bactéries anaérobies sont naturellement résistantes aux aminosides car le mode d'action de ces antibiotiques nécessite leur passage à travers la membrane cytoplasmique par un système de transport actif, qui est absent chez les ces bactéries anaérobies.

Les bactéries naturellement résistantes à un antibiotique se situent en dehors de son spectre d'activité. La résistance innée est généralement stable, transmise verticalement à la descendance à travers le support chromosomique, et elle est peu transmissible horizontalement (VEYSSIERE, 2019).

### 3.1.2 La résistance acquise

La résistance acquise se produit lorsque des bactéries initialement sensibles à un antibiotique deviennent résistantes. Ce phénomène peut résulter de deux mécanismes liés à l'ADN : la mutation ou le transfert de gènes d'une bactérie résistante à une bactérie sensible (BENABAD, 2017). Le transfert génétique horizontal peut se produire selon trois mécanismes (LOISEAU, 2020) :

- Transformation : acquisition d'ADN nu à partir de l'environnement extérieur.
- Transduction : acquisition de matériel génétique médié par les phages.
- Conjugaison : transmission d'ADN entre bactéries *via* des pili.

Le transfert de gènes confère à une bactérie sensible une résistance en acquérant du matériel génétique provenant d'une bactérie résistante. Ce phénomène est plus fréquent et peut concerner plusieurs antibiotiques ou plusieurs familles d'antibiotiques à la fois (VEYSSIERE, 2019).

Les mutations peuvent concerner un seul antibiotique ou une seule famille d'antibiotiques à la fois (VEYSSIERE, 2019). Les bactéries multirésistantes (BMR) sont des bactéries qui résistent à plusieurs familles d'antibiotiques grâce à des mécanismes de mutation et de transfert de gène. Les bactéries pan-résistantes (BPR), non sensibles à tous les antibiotiques, entraînent des impasses thérapeutiques (BENABAD, 2017 ; VEYSSIERE, 2019).

### 3.2 Les mécanismes de résistance aux antibiotiques

En général, il existe 3 catégories de mécanismes de résistance (AFSSA, 2006) :

#### 3.2.1 Inaccessibilité à la cible ou blindage

Cette catégorie englobe deux mécanismes. Le premier étant l'efflux des antibiotiques en dehors de la cellule qui est définie par l'élimination active des métabolites et notamment des composés toxiques, comme l'antibiotique, en dehors de la cellule grâce à des pompes à efflux ; cela entraînera par conséquence une diminution de la concentration d'antibiotiques en intracellulaire (AFSSA, 2006 ; KHERROUBI, 2015 ; KOREGHLI et SMAIL, 2019 ; VEYSSIERE, 2019, MATHON, 2022). Le second mécanisme est la diminution de la perméabilité voire l'imperméabilité cellulaire totale, en raison d'une mutation des gènes codant pour une protéine transmembranaire, la porine (VEYSSIERE, 2019 ; MATHON, 2022). Ceci conduira à une réduction du nombre de ces protéines ou de leurs tailles rendant impossible le passage d'antibiotiques hydrophiles (KOREGHLI et SMAIL, 2019). Ce phénomène de résistance est spécifique aux bactéries à Gram négatif où les porines sont nécessaires au passage des antibiotiques hydrophiles, tandis que les antibiotiques hydrophobes diffusent simplement à travers la couche phospholipidique. Le phénomène de diffusion est aussi le moyen de passage des antibiotiques à travers la paroi de peptidoglycane épaisse des micro-organismes à Gram positif. (VEYSSIERE, 2019).

#### 3.2.2 Inactivation enzymatique de l'antibiotique

Se produit grâce à la synthèse d'enzymes qui modifient le noyau actif de l'antibiotique, soit par clivage, soit par addition d'un groupement à la molécule ; les réactions biochimiques englobent les réactions d'hydrolyses, d'estérifications et d'additions de glutathion. Cette catégorie est considérée comme la principale voie de résistance aux bêtalactamines (KOREGHLI et SMAIL, 2019 ; VEYSSIERE, 2019 ; MATHON, 2022).

#### 3.2.3 Esquive ou camouflage

Survient par modification quantitative ou qualitative de la cible. La modification quantitative se traduit par une hyperexpression du génome induisant une production exagérée de la molécule cible de l'antibiotique qui est ainsi incapable d'exercer son action sur le micro-organisme. Quant à la modification qualitative, elle est reflétée par la mutation du site d'action de l'antibiotique (cas de la résistance du bacille tuberculeux à la

streptomycine) ou par la synthèse d'enzymes qui induisent une modification chimique au site d'action (cas de la résistance aux macrolides par méthylation du site d'action) (VEYSSIERE, 2019).

### 3.3 Les mécanismes de résistance des bactéries du genre *Staphylococcus*

#### 3.3.1 Résistance aux bêtalactamines

*Staphylococcus* a développé deux mécanismes de résistance à cette famille d'antibiotiques :

- ✓ La production de bêtalactamases : constitue le principal mécanisme de résistance contre cette famille d'antibiotiques (WOLOCH et al., 2018). Ces enzymes possèdent la capacité d'hydrolyser l'antibiotique le rendant ainsi inoffensif contre l'activité transpeptidase des protéines liant à la pénicilline (PLP) (KOREGHLI et SMAIL, 2019). Cette résistance peut être contournée par l'utilisation d'inhibiteurs de bêtalactamases qui présentent une analogie structurale avec les bêtalactamines servant de substrats à l'enzyme bactérienne (HAROUNE et MADI, 2012 ; WOLOCH et al., 2018).
- ✓ La modification de la cible PLP qui devient PLP2a ou PLP2' : un mécanisme de résistance observé essentiellement chez les SARM. La cible modifiée a une structure à faible affinité aux bêtalactamines, rendant tous les bêtalactamines inefficaces à l'exception de la ceftaroline, une céphalosporine de 5<sup>ème</sup> génération (HAROUNE et MADI, 2012 ; MAYERS et al., 2017 ; KOREGHLI et SMAIL, 2019). Cette mutation de structure est due à l'acquisition du gène *mecA* incluse dans un élément génétique mobile nommé cassette staphylococcique (BALLETT, 2020). D'autres souches nommées borderline *Staphylococcus aureus* (BORSA) ne possèdent pas le gène codant pour la PLP2a (*mecA*) ; leur résistance à la méthicilline est due à une hyperproduction de pénicillinases staphylococciques (KOREGHLI et SMAIL, 2019).

#### 3.3.2 Résistance aux glycopeptides

Leur utilisation contre les SARM a induit une résistance à la vancomycine et à la téicoplanine et l'émergence de souches SARV ; l'acquisition de cette résistance est due à l'épaississement de la paroi bactérienne piégeant ainsi les glycopeptides dans les couches superficielles, les rendant incapables d'atteindre la membrane cytoplasmique où le peptidoglycane est synthétisé (HIRAMATSU et al., 2001 ; DAUREL et LECLERCQ,

2008). Les mécanismes exacts et précis restent inconnus (**QUINCAMPOIX et MAINARDI, 2001**). Toutefois, il existe deux hypothèses qui essaient d'expliquer l'épaississement de la paroi bactérienne. La première hypothèse est l'hyperproduction du peptidoglycane qui agit comme leurre aux antibiotiques, et la seconde hypothèse est la diminution voire l'absence des phénomènes d'hydrolyse des peptidoglycanes conduisant ainsi à un épaississement de la paroi bactérienne (**HIRAMATSU, 2001 ; DAUREL et LECLERCQ, 2008 ; HAROUNE et MADI, 2011 ; KHERROUBI, 2015 ; KOREGHLI et SMAIL, 2019 ; IGREJAS et MARTINEZ, 2020**).

Chez les entérocoques résistants à la vancomycine (VRE), l'apparition de la résistance résulte de l'acquisition d'un plasmide contenant un gène de résistance, le *vanA*. Ce gène code pour la ligase, une enzyme qui transforme les D-Alanyl-D-Alanine terminaux des précurseurs penta peptidiques en D-alanyl-D-lactate dont l'affinité pour les glycopeptides est très faible par rapport aux premiers composés (**HAROUNE et MADI, 2012 ; IGREJAS et MARTINEZ, 2020**).

### 3.3.3 Résistance à la fosfomycine

Deux mécanismes de résistance à cet antibiotique sont observés dans le genre *Staphylococcus* :

- ✓ La réduction de la perméabilité à l'antibiotique. Il existe deux systèmes de transport qui permettent la pénétration de la fosfomycine dans la bactérie : le transporteur glycérol-3-phosphate (G3P Transport) et le transporteur des hexose-monophosphates (G6P Transport), exprimés par les gènes *GlpT* et *UhpT*, respectivement ; Leur expression génétique nécessite les substrats (G3P et G6P) et la présence du complexe cAMP-CRP. Ainsi, toute mutation génétique des deux gènes cités précédemment, entraînant la modification des transporteurs, mènera à l'incapacité de l'antibiotique de s'introduire dans la bactérie (**GRAYSON et al., 2018 ; GOUTELLE et al., 2018**).
- ✓ L'inactivation enzymatique par une métallo-enzyme exprimée par le gène *FosB* porté par un plasmide. Cette enzyme est une thiol-S-transférase qui inactive l'antibiotique par addition d'un groupement thiol au niveau du groupement époxyde propre à l'antibiotique (**LE LOIR et GAUTIER, 2010 ; GRAYSON et al., 2018**).

### 3.3.4 Résistances aux aminosides

La résistance à ces molécules est due à l'inactivation par des enzymes qui modifient des groupements chimiques spécifiques des antibiotiques de cette famille. Les gènes propres à ces protéines sont le plus souvent portés par un plasmide ou transposon (**DAUREL et LECLERCQ, 2008 ; KHERROUBI, 2015 ; MAYERS et al., 2017 ; MONTANGE et al., 2018 ; MARTINEZ et IGREJAS, 2020**). Il existe trois types d'enzymes modifiant les aminosides : les aminoglycosides phosphotransférase ATP dépendants (APH), les aminoglycosides acétyltransférase acétyl-CoA dépendants (AAC) et les aminoglycosides nucléotidyltransférase ATP dépendants (ANT). Ces dernières sont divisées en sous-classes représentées par un chiffre romain qui indique le modèle de résistance, et un chiffre arabe qui indique le noyau de carbone qui subit la modification enzymatique. Les modifications dans la structure de base vont créer des réactions, stérique et électrostatique, défavorables pour la liaison antibiotique-ARN cible.

Concernant les staphylocoques, les résistances les plus fréquentes sont dues à :

- ✓ APH (3')-III qui, en provoquant la phosphorylation du noyau désoxystreptaminique en position 3', induit une résistance à la gentamicine, à la néomycine et à la kanamycine qui perd son activité bactéricide mais conserve toujours sa propriété bactériostatique.
- ✓ ANT (4') (4'')-I qui inactive la kanamycine et la tobramycine.
- ✓ APH (2'')-AAC (6') qui, de par son nom, exerce une double activité enzymatique sur 2 sites différents de la kanamycine, de la tobramycine et de la gentamicine. Les deux dernières molécules gardent le pouvoir bactériostatique (**DAUREL et LECLERCQ, 2008 ; Le LOIR et GAUTIER, 2010 ; KHERROUBI, 2015 ; MAYERS et al., 2017 ; GRAYSON et al., 2018 ; MONTANGE et al., 2018 ; KOREGHLI et SMAIL, 2019 ; MARTINEZ et IGREJAS, 2020**).

### 3.3.5 Résistance aux macrolides et apparentés

Deux mécanismes de résistance à ces molécules sont fréquemment constatés chez les staphylocoques (**KOREGHLI et SMAIL, 2019**).

- ✓ La modification de la cible de l'antibiotique c'est-à-dire du ribosome est le mécanisme le plus fréquent. La cible subit une méthylation de l'adénine en position 2058 de l'ARNr 23S qui résulte de l'acquisition du gène *erm* (erythromycin

ribosome méthylase) porté par des transposons ou des plasmides (LECLERCQ, 2002 ; LE LOIR et GAUTIER, 2010 ; GUALERZI et al., 2014 ; KHERROUBI, 2015 ; MAYERS et al., 2017 ; GRAYSON et al., 2018 ; KOREGHLI et SMAIL, 2019). Les gènes *ermA* et *ermC* sont les plus fréquemment retrouvés chez *S. aureus* (SHIVAKUMAR et DUBNAU, 1981). La mono-méthylation induit une forte résistance aux lincosamides et aux streptogramines, mais une faible résistance aux macrolides ; la di-méthylation confère une résistance importante à l'ensemble des macrolides et des molécules apparentés (LECLERCQ et COURVALIN, 1991 ; GRAYSON et al., 2018).

L'expression génétique se fait d'une manière soit constitutive ou inductible. L'expression constitutive se traduit par une résistance aux macrolides vrais à 14 atomes de carbone, comme l'érythromycine, et ceux à 16 atomes de carbone comme la spiramycine (LECLERCQ et COURVALIN, 1991 ; LE LOIR et GAUTIER, 2010 ; GRAYSON et al., 2018). L'expression inductible se traduit par la résistance aux lincosamides et aux macrolides à 16 atomes de carbone, uniquement en présence de macrolides vrais (LE LOIR et GAUTIER, 2010).

- ✓ L'efflux de l'antibiotique en dehors de la bactérie grâce à une pompe ATP-dépendante codée par le gène plasmidique *msrA*. L'expression de ce gène est inductible par les macrolides à 14 et 15 atomes de carbone, ce qui confère à la bactérie une résistance aux macrolides et aux streptogramines B mais pas aux lincosamides (LECLERCQ, 2002 ; DAUREL et LECLERCQ, 2008 ; LE LOIR et GAUTIER, 2010 ; GRAYSON et al., 2018).

### 3.3.6 Résistance aux tétracyclines

Deux mécanismes de résistance sont observés, faisant appel à des protéines nommées Tet et codées par un plasmide ou un transposon :

- ✓ L'exclusion, de manière active, d'une molécule de tétracycline contre un proton, par le biais de pompes à efflux, confère une résistance à la tétracycline. Les protéines Tet les plus fréquemment identifiées dans le genre qui nous intéresse sont : Tet(K), Tet(O), Tet(S), Tet(W) Tet (38), Tet (42) et Tet (44).
- ✓ La protection du site d'action par des protéines dont la Tet (M) qui a une action directe sur le site d'action des tétracyclines et confère une résistance à la tétracycline, à la doxycycline et à la minocycline (CHOPRA et ROBERTS, 2001 ; LE LOIR et GAUTIER, 2010 ; MAYERS et al., 2017 ; GRAYSON et al.,

2018). En effet, cette protéine alterne la conformation du nucléotide C1054 de ARNr 16S, rendant toute liaison à l'antibiotique impossible (DONHOFER et al., 2012). En plus de cette propriété, Tet (M) ainsi que Tet (O) permettent de lyser la liaison de la tétracycline au ribosome ; cette lyse étant GTP-dépendante (DONHOFER et al., 2012 ; MAYERS et al., 2017).

### 3.3.7 Résistance aux phénicolés

La résistance aux phénicolés chez les staphylocoques s'acquiert selon deux mécanismes :

- ✓ La production d'une chloramphénicol acétyltransférase (CAT), codée par le gène *cat* porté par un plasmide ou par des transposons, représente la voie de résistance la plus majoritaire (MURRAY et SHAW, 1997 ; LE LOIR et GAUTIER, 2010). Cette enzyme inactive le chloramphénicol par transfert d'un groupement acétyle à partir de l'Acétyl-CoA vers le C3 du chloramphénicol (MURRAY et SHAW, 1997 ; MAYERS et al., 2017 ; GRAYSON et al., 2018). Cependant, aucune CAT ne peut inactiver le florfenicol, qui dérive de la 1<sup>ère</sup> molécule, car la position C3 est fluoré rendant ainsi impossible l'acceptation du groupement acétyle (SCHWARZ et CHASLUS-DANCLA, 2001).
- ✓ L'évacuation de l'antibiotique en dehors de la cellule grâce à des pompes à efflux transmembranaires, est la voie de résistance la moins fréquente (LE LOIR et GAUTIER, 2010 ; GRAYSON et al., 2018). Ces pompes sont codées par plusieurs gènes dont *fexA* qui représente le principal gène chez les staphylocoques ; ce gène, identifié pour la 1<sup>ère</sup> fois sur un plasmide de *S. lentus*, confère à la bactérie une résistance contre le chloramphénicol et le florfenicol (KEHRENBURG et SCHWARZ, 2003). Un variant du gène *fexA* a été identifié chez *S. pseudointermedius* ; il s'agit du gène *fexAv* qui confère à la bactérie une résistance au chloramphénicol uniquement (GOMEZ-SANZ et al., 2013).

### 3.3.8 Résistance à l'acide fusidique

Les recherches sur la résistance à l'acide fusidique sont limitées à *S. aureus*. Cette résistance peut être due à la mutation du gène *fusA* codant pour le facteur d'élongation EF-G qui entraîne la diminution de l'affinité de ce dernier pour l'antibiotique (O'NEILL et CHOPRA, 2005 ; HOWDEN et GRAYSON, 2005 ; LE LOIR et GAUTIER, 2010). Cependant, le mécanisme le plus majoritaire de la résistance des souches de *S. aureus* est l'acquisition d'un plasmide contenant le gène *fusB* entraînant un défaut de pénétration de

l'antibiotique dans la cellule bactérienne (DOBIE et GRAY, 2003 ; O'NEILL et CHOPRA, 2005 ; HOWDEN et GRAYSON, 2005 ; LE LOIR et GAUTIER, 2010).

### 3.3.9 Résistance aux quinolones

Deux mécanismes de résistance à cette famille d'antibiotiques ont été développés par *Staphylococcus* :

- ✓ Les mutations de la sous-unité C de la topoisomérase IV représentent le principal mécanisme de résistance aux quinolones est la survenue de (DRLICA et ZHAO, 1997 ; JACOBY, 2006 ; LE LOIR et GAUTIER, 2010). Ces mutations concernent essentiellement le gène *ParC*, et surviennent plus précisément dans la zone codant la région QRDR (*quinolone resistance determinant region*) (PANSOTI et al., 2007 ; LE LOIR et GAUTIER, 2010 ; MARTINEZ et IGREJAS, 2020).
- ✓ La surexpression d'une pompe à efflux non spécifique et qui peut évacuer plusieurs biocides dont la norfloxacine et autres fluoroquinolones, est un mécanisme de résistance moins important que le précédent (MARTINEZ et IGREJAS, 2020). Il s'agit de la NorA codée par le gène *norA* porté par le matériel génétique bactérien (NEYFAKH et al., 1992 ; DAUREL et LECLERCQ, 2008 ; MAYERS et al., 2017). Cette surexpression bactérienne résulte de la mutation des systèmes de régulations génétiques ou de l'expression *via* des plasmides *in vitro* (YOSHIDA et al., 1990 ; KAATZ et al., 1995). Certaines études antérieures ont rapporté l'identification de MgrA, une protéine non spécifique à un seul gène et qui affecte la transcription du gène *norA* (INGAVALE et al., 2003 ; KAATZ et al., 2004 ; MAYERS et al., 2017).

### 3.3.10 Résistance aux sulfamides et triméthoprim

La résistance aux sulfonamides chez *S. aureus* est dû soit à une superproduction de la dihydroprotéase-synthétase (DHPS), qui est la cible de l'antibiotique, soit à une modification d'un acide aminé de la DHPS suite à une mutation chromosomique du gène *folP* (HAMPELE et al., 1997 ; DAUREL et LECLERCQ, 2008 ; GRAYSON et al., 2018).

Quant au triméthoprim (TMP), la résistance est extrachromosomique et trouve son origine au niveau du transposon *Tn4003* qui donne lieu à une dihydrofolate réductase (DHFR) résistante à la TMP (ROUCH et al., 1989 ; BURDESKA et al., 1990). Cette enzyme,

presque identique à celle de *S. epidermidis*, est exprimée par le génome propre à la bactérie ; la seule différence réside au niveau de 3 acides aminés seulement, ce qui suggère que le gène porté par *S. epidermidis* est transmis de manière horizontale à d'autres espèces de staphylocoques (DALE et al., 1995 ; MAYERS et al., 2017).

### 3.4 Test de la sensibilité aux antibiotiques

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques est effectuée dans des laboratoires cliniques avec comme objectif l'identification de l'antibiotique efficace à administrer pour un patient atteint d'une maladie infectieuse d'origine bactérienne. A plus grande échelle, l'étude vise à évaluer les traitements administrés par les hôpitaux et les cliniques pour le contrôle et la prévention des maladies infectieuses. Les chercheurs sont en continuelle surveillance des modalités d'acquisition des résistances acquises (GRAHAM et al., 1985 ; SAWATZKY et al., 2015). Plusieurs techniques existent qui peuvent être qualitatives ou quantitatives.

#### 3.4.1 Méthodes qualitatives

La méthode utilise des isolats venant de patients en bonne santé avec un statut immunitaire intact dans des infections urinaires à gravité légère (UDDHAV et SIVAGURUNATHAN, 2016).

##### 3.4.1.1 Antibiogramme par diffusion en puits

Cette méthode fût la première méthode utilisée pour l'étude de la sensibilité aux antibiotiques (FOSTER et WOODRUFF, 1943). Des puits sont réalisés sur la gélose Mueller-Hinton préalablement ensemencée par la souche bactérienne. Ces puits sont ensuite remplis avec 25 à 50 µL d'antibiotiques en solution. La sensibilité est déterminée par la mesure de la zone d'inhibition (zone of inhibition, ZOI), en calculant le diamètre total de la zone d'inhibition de la croissance, moins le diamètre du puits (SMALL, 2000 ; UDDHAV et SIVAGURUNATHAN, 2016).

##### 3.4.1.2 Antibiogramme par diffusion avec disques

Plusieurs facteurs peuvent affecter les résultats des techniques utilisant les disques, notamment la densité de l'inoculum, le temps d'application du disque, la température d'incubation, la puissance de l'antibiotique et les conditions de son stockage, le pH du milieu gélosé et l'humidité à sa surface, ainsi que l'utilisation de la thymidine ou de la thymine dans ce milieu gélosé.

Les méthodes basées sur la diffusion avec disques sont réalisées par l'ensemencement d'un inoculum de  $1-2 \times 10^8$  UFC/mL, soit une turbidité de 0,5 McFarland, sur gélose Mueller-Hinton puis incubée 18-24 heures à 35-37°C (CLSI, 2009).

✓ **Technique de Kirby Bauer**

Cette technique utilise des disques imprégnés d'antibiotiques disposés sur des boîtes de Pétri précoulées et préalablement ensemencées par la souche bactérienne. L'antibiotique diffuse dans la gélose, et si la bactérie est sensible à l'antibiotique, elle ne se développe pas autour du disque et forme une zone d'inhibition. Le diamètre de cette zone est ensuite mesuré et comparé à des standards. Cette méthode, qui donne des résultats qualitatifs (sensibles, intermédiaires et résistants), est simple, économique et flexible dans le choix de l'antibiotique ; ses résultats sont faciles à interpréter. Cependant, elle est incapable de tester précisément toutes les bactéries fastidieuses ou à croissance lente. Le clinicien doit toujours prendre conscience que la sensibilité de l'agent pathogène et l'action de l'antibiotique *in vitro* ne sont pas toujours les mêmes qu'*in vivo* (SMALL, 2000 ; UDDHAV et SIVAGURUNATHAN, 2016).

✓ **Technique avec disques de Stokes**

Cette technique diffère de la technique de Kirby Bauer par la présence d'une souche témoin. Elle est utilisée lorsque la quantité exacte d'antibiotique dans un disque est incertaine (SMALL, 2000 ; UDDHAV et SIVAGURUNATHAN, 2016).

### 3.4.2 Les méthodes quantitatives

Les méthodes utilisent des isolats venant de patients souffrant des infections graves telles que l'endocardite ou l'ostéomyélite (UDDHAV et SIVAGURUNATHAN, 2016).

Le but de ces méthodes est de déterminer la plus faible concentration capable d'inhiber la croissance de l'agent infectieux. La détermination de cette concentration minimale inhibitrice CMI, qui est généralement exprimée en  $\mu\text{g/mL}$  ou  $\text{mg/L}$ , est effectuée par une série de dilutions de l'antibiotique dans un milieu de culture qui peut être solide (milieu gélosé) ou liquide (bouillon). La CMI est située entre la concentration de test la plus basse qui inhibe la croissance de la bactérie et la concentration de test inférieure suivante (SMALL, 2000 ; UDDHAV et SIVAGURUNATHAN, 2016).

### 3.4.2.1 Antibiogramme par dilution en macrobouillon ou tube

La suspension bactérienne est inoculée dans des tubes contenant des milieux de culture où l'antibiotique a été incorporé à différentes concentrations. La croissance bactérienne est jugée par la turbidité (UDDHAV et SIVAGURUNATHAN, 2016).

### 3.4.2.2 Antibiogramme par dilution sur gélose

Les différentes concentrations d'antibiotiques sont incorporées dans des géloses nutritives qui sont ensuiteensemencées et incubées. Cette technique a l'avantage de la possibilité de tester la sensibilité de plusieurs bactéries en même temps (UDDHAV et SIVAGURUNATHAN, 2016).

### 3.4.2.3 Test Epsilmètre ou E-test®

Elle combine à la fois la dilution et la diffusion de l'antibiotique dans le milieu. Une bandelette imprégnée d'un gradient de concentration d'antibiotique est placée sur le milieu géloséensemencé par la bactérie à tester. Après incubation, une ellipse d'inhibition de croissance symétrique se forme, et la CMI est déterminée par l'intersection entre la partie inférieure de cette zone d'inhibition et la bandelette de test. Cette intersection correspond à la concentration d'antibiotique la plus basse qui a inhibé la croissance bactérienne (SMAILL, 2000; UDDHAV et SIVAGURUNATHAN, 2016).

Des techniques automatisées et semi-automatiques sont également disponibles, elles servent à faciliter les tâches pour le clinicien, réduire le délai, augmenter l'efficacité et améliorer la rentabilité (SMAILL, 2000).

### 3.4.3 Détection de la résistance bactérienne aux antibiotiques par les méthodes moléculaires

Ces méthodes reposent sur la détection des gènes de résistance, leurs mutations et leur expression. Elles englobent trois catégories de techniques :

- ✓ Méthodes basées sur l'amplification : la séquence génique cible est amplifiée pour permettre la détection. La PCR (polymerase chain reaction) en est la plus utilisée.

La PCR en temps réel appelée aussi PCR quantitative (qPCR) permet l'amplification des séquences d'ADN codant pour la résistance. Cette technique a plusieurs avantages par rapport à la PCR conventionnelle, notamment une grande sensibilité, un taux réduit de contamination croisée et la capacité de détection en temps réel. Cependant, son utilisation est limitée par la disponibilité des kits nécessaires. Cette technique permet la

différenciation entre les souches résistantes et sensibles en mesurant la multiplication du génome en présence d'antibiotiques. De plus, de nouvelles techniques multiplex permettant de tester plusieurs gènes de résistance simultanément, sont développées. Ces méthodes sont précieuses pour identifier les résistances bactériennes et guider le traitement antibiotique (SMAILL, 2000).

- ✓ Méthodes basées sur l'hybridation : des sondes d'acides nucléiques hybridés ciblent des séquences géniques permettant la détection.
- ✓ Méthodes basées sur le séquençage : des séquences génomiques sont analysées pour détecter les gènes de résistance ou les mutations ayant conféré une résistance.

#### **3.4.4 Standardisation des méthodes d'étude de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques**

Dès 1961, Ericsson et Sherris en collaboration avec l'organisation mondiale de la santé ont essayé de standardiser l'étude de la sensibilité aux antibiotiques à l'échelle mondiale avec l'aide de plusieurs experts de 16 pays différents (KRONVALL, 2007). Cette tentative de standardisation a été poussée un peu plus loin par le Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), anciennement NCCLS, aux USA, pour développer des normes spécifiques pour les tests de sensibilité aux antimicrobiens (SCHWALBY et al., 2007).

## **Partie pratique**

## Objectifs

Notre travail qui a pour objet l'étude de la sensibilité aux antibiotiques des souches de staphylocoques isolées du lait de chamelle s'est fixé les objectifs suivants :

- ✓ Estimation de l'antibiorésistance des souches de staphylocoques.
- ✓ Détermination des profils de résistance de ces souches.

## 1 Matériel et méthodes

### 1.1 Période et lieu d'étude

Notre étude a été réalisée au laboratoire pédagogique d'HIDAOA de l'école nationale supérieure vétérinaire d'Alger, pendant le mois de mars 2024.

### 1.2 Matériel

#### 1.2.1 Matériel biologique

Dans le cadre de notre travail de fin d'études, nous avons isolé, de 30 échantillons de lait de chamelle individuel, 22 souches caractérisées dans 7 espèces différentes de staphylocoques : 6 espèces du genre *Staphylococcus* et une espèce du genre *Mammaliicoccus*. La sensibilité de l'ensemble de ces souches ont été testées à différents antibiotiques (**Tableau 1**).

**Tableau 1** : Répartition par espèce des 22 souches de staphylocoques isolées du lait de chamelle, soumises au test de sensibilité aux antibiotiques.

Espèce	n
<i>S. xylosus</i>	10
<i>M. sciuri</i>	5
<i>S. hyicus</i>	3
<i>S. aureus</i>	1
<i>S. capitis</i>	1
<i>S. cohnii</i> subsp. <i>cohnii</i>	1
<i>S. simulans</i>	1
<b>Total</b>	<b>22</b>

**n** : nombre de souches.

### 1.2.2 Matériel d'analyse

Nous avons utilisé, en plus du matériel usuel d'un laboratoire de microbiologie, des articles nécessaires à la réalisation du test de sensibilité aux antibiotiques et à la conservation des souches, une fois caractérisées :

- Densitomètre.
- Ecouvillons stériles.
- Pincés stériles.
- Disques d'antibiotiques.
- Pied à coulisse digital.
- Boîtes de Pétri Ø 90 mm.
- Gélose nutritive (GN).
- Milieu gélosé Mueller-Hinton (MH).
- Milieu de conservation.
- Cryotubes.
- Milieu liquide BHIB.
- Glycérol.
- Etuve réglée à 35°C.

## 1.3 Méthodes

### 1.3.1 Etude de la sensibilité aux antibiotiques

#### 1.3.1.1 Antibiotiques évalués

Un panel de 15 antibiotiques ont été utilisés pour le test de sensibilité des 22 souches de staphylocoques. Ces antibiotiques, appartenant à 8 familles distinctes, sont ceux fréquemment évalués dans le cadre de la surveillance de l'antibiorésistance des espèces du genre *Staphylococcus*, notamment de l'espèce *S. aureus*. Classés sur la base de leurs structures chimiques, leurs noms, abréviations, charges des disques, ainsi que les diamètres critiques de leurs zones d'inhibition déterminés par le **CLSI (2013 ; 2014 ; 2024)**, sont reportés dans le **Tableau 2**

**Tableau 2 :** Abréviations et diamètres critiques des zones d'inhibition des antibiotiques évalués pour les espèces du genre *Staphylococcus* (CLSI, 2013 ; 2014 ; 2024).

Antibiotique				Charge des disques ( $\mu\text{g}$ )	Diamètres critiques (mm)		
Famille	Sous famille	Nom	Abréviation		R	I	S
Bêtalactamines	Pénicillines	Pénicilline G	P	10	$\leq 28$	---	$\geq 29$
		Amoxicilline	AMC	30	$19 \leq$	---	$\geq 20$
	Céphalosporines	Oxacilline	OX	1	$\leq 10$	11-12	$\geq 13$
		Céfotaxime	CTX	30	$\leq 14$	15-21	$\geq 22$
Fluoroquinolones (FQ)	FQ 2 <sup>ème</sup> génération	Norfloxacin	NOR	10	$\leq 12$	13-16	$\geq 17$
	FQ 3 <sup>ème</sup> génération	Lévofloxacin	LEV	5	$\leq 15$	16-18	$\geq 19$
		Ciprofloxacine	CIP	5	$\leq 15$	16-20	$\geq 21$
Aminosides		Amikacine	AK	30	$\leq 14$	15-16	$\geq 17$
		Gentamicine	CN	10	$\leq 12$	13-14	$\geq 15$
		Kanamycine	K	30	$\leq 13$	14-17	$\geq 18$
Macrolides		Erythromycine	E	15	$\leq 13$	14-22	$\geq 23$
Cyclines		Tétracycline	TE	30	$\leq 14$	15-18	$\geq 19$
Phénicolés		Chloramphénicol	C	30	$\leq 12$	13-17	$\geq 18$
Sulfamides		Sulfonamides	SUL	200	$\leq 12$	13-16	$\geq 17$
Nitrofuranes	Nitrofuranes	Nitrofurantoïne	NIT	300	$\leq 14$	15-16	$\geq 17$

**R** : résistant ; **I** : intermédiaire ; **S** : sensible.

### 1.3.1.2 Technique

La méthode utilisée est celle préconisée par le CLSI, recommandée par l'OMS et adoptée par le réseau national de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques comme (Algerian antimicrobial resistance network, AARN). Il s'agit de la méthode des disques, une méthode qualitative, basée sur la diffusion en milieu gélosé Mueller-Hinton (MH) ; elle est réalisée dans des conditions d'asepsie, en plusieurs étapes :

- **Préparation du milieu gélosé MH** : le milieu MH en surfusion ( $50^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) est coulé dans des boîtes de Pétri disposées sur un plan horizontal, en respectant une épaisseur de 4 mm pour un diamètre de 90 mm, puis laissé se solidifier et séché.
- **Préparation de l'inoculum** : la culture utilisée pour la préparation de l'inoculum est une culture pure et jeune de 18-24 heures obtenue sur GN. Quelques colonies isolées et morphologiquement identiques sont prélevées à l'aide d'une pipette Pasteur puis déchargées dans un tube contenant 5 mL d'eau physiologique stérile à 0,9%. Une fois homogénéisée, la densité de la suspension bactérienne doit être ajustée à 0,5 MacFarland.
- **Ensemencement du milieu MH** : avec un écouvillon stérile imbibé de la suspension bactérienne et essoré contre la paroi interne du tube en effectuant une pression et une rotation de l'écouvillon, le milieu gélosé MH est ensemencé à trois passages en stries bien serrées avec rotation de  $60^{\circ}$  de la boîte de Pétri après chaque passage. L'ensemencement se termine par un passage de l'écouvillon sur la périphérie de la gélose en le plaquant contre la paroi interne de la boîte de Pétri.
- **Application des disques d'antibiotiques** : le nombre de disques d'antibiotiques ne doit pas dépasser 6 en utilisant des boîtes de Pétri de 90 mm de diamètre. À l'aide d'une pince stérile, les disques, posés et fixés avec une légère pression sur la surface du milieu MH ensemencé, doivent être suffisamment espacés et ne doivent en aucun cas être déplacés une fois appliqués (**Photographie 1**).
- **Incubation des boîtes de Pétri** : les boîtes sont mises à incubation à  $35^{\circ}\text{C}$  pendant 18 heures.



**Photographie 1** : Application des disques d'antibiotiques sur le milieu gélosé MH (Photo personnelle).

### 1.3.1.3 Lecture et interprétation

Le diamètre de la zone d'inhibition de chaque disque d'antibiotique évalué, a été mesuré avec un pied à coulisse digital (**Photographie 2**).

Les résultats ont été comparés aux valeurs critiques (**Tableau 2, section 1.3.1.1**) afin de classer la souche testée dans l'une des trois catégories cliniques suivantes : Résistant (R), Intermédiaire (I) ou Sensible (S).

La multirésistance est déterminée comme étant la résistance à au moins 3 antibiotiques appartenant à des familles d'antibiotiques différentes.



**Photographie 2** : Lecture du résultat d'un test de sensibilité des staphylocoques aux antibiotiques (Photo personnelle).

### 1.3.2 Conservation des souches

Une fois la lecture du profil antibiotique effectuée, les souches ont été conservées dans 3 mL de milieu gélosé spécifique. Ce milieu a étéensemencé par piqûre centrale en utilisant une pipette Pasteur stérile chargée de la culture pure et jeune obtenue sur milieu gélosé MH, puis incubée à 37°C pendant 18-24h. Cette méthode permet la conservation des souches à l'abri de la lumière et à température ambiante, de 6 mois à 1 an.

Une conservation à long terme dans des cryotubes, à – 80°C, a été réalisée à partir de la même culture bactérienne obtenue sur milieu gélosé MH pour ensemencer le milieu liquide BHIB. Après incubation à 37°C pendant 18-24h, la culture est suspendue dans une solution de glycérol à 20%, en respectant le ratio en mL 0,3 : 0,7.

## 2. Résultats

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques de 22 souches de staphylocoques isolées du lait de chamelle et caractérisées dans 6 espèces différentes de *Staphylococcus* et une espèce de *Mammaliococcus*, a abouti à des résultats pour toutes les espèces sauf pour l'espèce *S. cohnii* subsp. *cohnii* (n= 1).

### 2.1 Taux d'antibiotiques concernés par l'expression clinique globale des souches de staphylocoques

Les 21 souches isolées du lait de chamelle et testées à 15 antibiotiques de 8 familles différentes, ont globalement exprimé une résistance à 5 antibiotiques (33,33%) appartenant à 3 familles, parmi lesquelles un autres antibiotique (6,67%) était concerné par une sensibilité réduite (**Tableau 3**).

**Tableau 3** : Distribution par expression clinique des antibiotiques évalués sur 21 souches de staphylocoques isolées du lait de chamelle.

Catégorie clinique	Sensibilité	Sensibilité réduite	Résistance
Nombre d'antibiotiques	9	1	5
%	60	6,67	33,33

### 2.2 Résistance et multirésistance des souches de staphylocoques testées aux antibiotiques

Sur les 21 souches de staphylocoques isolées du lait de chamelle, 13 souches (61,90%) étaient résistantes à au moins un antibiotique, et 1 souche (7,69%) multirésistante (pentarésistante) (**Tableau 4**).

**Tableau 4 :** Taux global de résistance et de multirésistance de 21 souches de staphylocoques isolées de lait de chamelle.

Expression clinique	Nombre d'antibiotiques	n	%
Sensibilité	À 9 antibiotiques	8	38,10
Résistance	À au moins un antibiotique :	<b>13</b>	<b>61,90</b>
	. À un seul antibiotique	10	76,92
	. À deux antibiotiques	2	15,38
	. À au moins trois antibiotiques * :	<b>1</b>	<b>7,69</b>
	À 5 antibiotiques	1	7,69

n : nombre de souches.

\* : multirésistance.

### 2.3 Expression clinique des souches de staphylocoques testées par antibiotique

Nos résultats montrent que pour la famille des bêtalactamines, les souches de staphylocoques testées étaient résistantes à la pénicilline G, à l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique, et à l'oxacilline avec des taux respectifs de 33,33%, de 4,76%, et de 42,86%. Elles ont exprimé une sensibilité réduite au céfotaxime estimée à 4,76%. Concernant les quinolones, toutes les souches testées présentaient une sensibilité aux antibiotiques testés de cette famille, à savoir, la norfloxacine, la lévofloxacine et la ciprofloxacine. Il en est de même pour l'amikacine, la gentamicine et la kanamycine appartenant à la famille des aminosides. Pour la famille des macrolides, les souches testées ont exprimé une résistance à l'érythromycine avec un taux de 95,24%. Ce même taux de résistance a été enregistré pour la tétracycline appartenant à la famille des cyclines. Toutes les souches testées étaient sensibles à la famille des phénicolés, des sulfamides et des nitrofuranes, représentées respectivement par le chloramphénicol, le sulfonamide et la nitrofurantoïne (**Tableau 5**).

**Tableau 5 :** Taux d'expression clinique de 21 souches de staphylocoques isolées du lait de chamelle en fonction de l'antibiotique.

Antibiotique	Abréviation	Charge des disques (µg)	Résistance		Sensibilité réduite		Sensibilité	
			n	%	n	%	n	%
Pénicilline G	P	10	7	33,33	0	0	14	66,67
Amoxicilline-Acide clavulanique	AMC	30	1	4,76	0	0	20	95,24
Oxacilline	OX	1	9	42,86	0	0	12	57,14
Céfotaxime	CTX	30	0	0	1	4,76	20	95,24
Norfloxacine	NOR	10	0	0	0	0	21	100
Levofloxacine	LEV	5	0	0	0	0	21	100
Ciprofloxacine	CIP	5	0	0	0	0	21	100
Amikacine	AK	30	0	0	0	0	21	100
Gentamicine	CN	10	0	0	0	0	21	100
Kanamycine	K	30	0	0	0	0	21	100
Erythromycine	E	15	1	4,76	0	0	20	95,24
Tétracycline	TE	30	1	4,76	0	0	20	95,24
Chloramphénicol	C	30	0	0	0	0	21	100
Sulfonamide	SUL	200	0	0	0	0	21	100
Nitrofurantoïne	NIT	300	0	0	0	0	21	100

n : nombre de souches.

## 2.4 Résultats de l'étude de la sensibilité aux antibiotiques des souches de staphylocoques par espèce

Globalement, la seule souche de l'espèce *S. aureus* isolée du lait de chamelle a exprimé une résistance à un seul antibiotique, de même que pour la souche de *S. capitis*. La résistance était à un seul antibiotique également concernant *S. hyicus* mais pour 33,33% des souches résistantes. Toutes les souches de *M. sciuri* étaient résistantes : 40% à 2 antibiotiques et 60% à un seul antibiotique. Dans l'espèce *S. xylosus*, 50% des souches étaient résistantes : 40% à un seul antibiotique alors que 10% ont exprimé une pentarésistance. Par ailleurs, la seule souche de l'espèce *S. simulans* testée n'était pas résistante (**Tableau 6**).

**Tableau 6** : Taux de résistance et de multirésistance aux antibiotiques des souches de staphylocoques isolées de lait de chamelle par espèce.

Espèce	Sensibilité		Résistance					
			1 antibiotique		2 antibiotiques		5 antibiotiques	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>S. aureus</i> (n= 1)	0	0	1	100	0	0	0	0
<i>S. capitis</i> (n= 1)	0	0	1	100	0	0	0	0
<i>S. hyicus</i> (n= 3)	2	66,67	1	33,33	0	0	0	0
<i>M. sciuri</i> (n= 5)	0	0	3	60	2	40	0	0
<i>S. simulans</i> (n= 1)	1	100	0	0	0	0	0	0
<i>S. xylosus</i> (n= 10)	5	50	4	40	0	0	1	10

Par antibiotique, la souche de *S. aureus* a montré une résistance uniquement à l'oxacilline, et la souche de *S. capitis* à la pénicilline. Les 33,33% des souches résistantes de *S. hyicus* ont exprimé cette résistance à l'oxacilline. Concernant *M. sciuri*, toutes les souches isolées (n= 5) étaient résistantes à la pénicilline et 40% à l'oxacilline, tandis que 20 % ont montré une sensibilité réduite à la céfotaxime. Quant aux souches de *S. xylosus*, 50 % ont exprimé une résistance à l'oxacilline et 10% à chacun des antibiotiques suivants : la pénicilline G, l'amoxicilline associé à l'acide clavulanique, l'érythromycine et la tétracycline (**Tableau 7**).

**Tableau 7 :** Taux d'expression clinique aux différents antibiotiques, des souches de staphylocoques isolées du lait de chamelle.

Espèce	Antibiotique	R		I		S	
		n	%	n	%	N	%
<i>S. aureus</i> (n= 1)	OX	1	100	0	0	0	0
<i>S. capitis</i> (n= 1)	P	1	100	0	0	0	0
<i>S. hyicus</i> (n= 3)	OX	1	33,33	0	0	2	66,67
<i>M. sciuri</i> (n= 5)	P	5	100	0	0	0	0
	OX	2	40	0	0	3	60
	CTX	0	0	1	20	4	80
<i>S. xylosus</i> (n= 10)	P	1	10	0	0	9	90
	AMC	1	10	0	0	9	90
	OX	5	50	0	0	5	50
	E	1	10	0	0	9	90
	TE	1	10	0	0	9	90

n : nombre de souches.

## 2.5 Détermination des phénotypes de résistance des staphylocoques

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a révélé 4 phénotypes de résistance.

Le profil de pentarésistance P Amc Ox E Te était uniquement associé l'espèce *S. xylosus*, représentée par une seule souche isolée. Le profil de résistance P Ox était aussi uniquement associé à l'espèce *M. sciuri* (n= 2). L'antibiotique P a concerné deux espèces : *S. capitis* (n= 1) et *S. sciuri* (n= 3), et l'antibiotique Ox, prévalent dans cette étude, était associé à 3 espèces : *S. aureus* (n= 1), *S. hyicus* (n= 1) et *S. xylosus* (n= 4) (**Tableau 8**).

**Tableau 8 :** Distribution des antibiotypes chez différentes espèces de staphylocoques.

Antibiotype	Nombre d'antibiotiques	N						
		<i>S. aureus</i>	<i>S. capitis</i>	<i>S. hyicus</i>	<i>M. sciuri</i>	<i>S. simulans</i>	<i>S. xylosus</i>	Total
P Amc Ox E Te	5	0	0	0	0	0	1	1
P Ox	2	0	0	0	2	0	0	2
P	1	0	1	0	3	0	0	4
Ox	1	1	0	1	0	0	4	6
Susceptible	0	0	0	2	0	1	5	8
n		1	1	3	5	1	10	22
n multirésistantes		0	0	0	0	0	1	1
Nombre d'antibiotypes		1	1	1	2	0	2	

n : nombre de souches.

### 3. Discussion

La présente étude portant sur la sensibilité aux antibiotiques de 22 souches de staphylocoques isolées du lait de chamelle au cours de notre projet de fin d'études, a abouti à des cultures bactériennes sur le milieu gélosé MH de toutes les espèces testées sauf de *S. cohnii* subsp. *cohnii*. Dans les études consultées, ce sont les méthodes quantitatives par la mesure des CMI qui ont été utilisées aussi bien pour des souches *S. cohnii* d'origine animale (LIENEN *et al.*, 2021 : prélèvements de lait de vache collecté par quartier mammaire) ; qu'humaine (ZONG LU, 2010 ; GARZA-GONZALEZ *et al.*, 2011 ; CHEN *et al.*, 2015).

Les résultats de l'étude de la sensibilité aux antibiotiques des autres souches (n= 21) testées à 15 antibiotiques de 8 familles différentes, ont montré une résistance à 5 antibiotiques (33,33%) de 3 familles dont fait partie un autre antibiotique concerné par une sensibilité réduite (6,67%) (**Tableau 3**). Globalement, 61,90% des souches testées ont exprimé une résistance à au moins un antibiotique, parmi lesquelles, une seule souche (7,69%) caractérisée par une multirésistante de type pentarésistance (**Tableau 4**). Notre résultat concernant la résistance à au moins un antibiotique, est assez proche de celui rapporté par BAKRA *et al.* (2023) en Algérie (65,21%), et inférieur à celui enregistré par BALEMI *et al.* (2021), dans le sud de l'Éthiopie (100%).

Certaines études nationales consultées ont révélé différents taux de multirésistance chez les staphylocoques : 21,73% (BAKRA *et al.*, 2021 ; Biskra et Msila) et 87,71% (SAIDI *et al.*, 2015 ; Ain Defla). Un taux de multirésistance de 100% a été signalé par BALEMI *et al.* (2021).

Concernant l'expression clinique des souches testées par antibiotique évalué. Notre étude a révélé des taux de résistance pour 5 antibiotiques appartenant à 3 familles distinctes. Dans la famille des bêta-lactamines, des taux de l'ordre de 42,86%, de 33,33% et de 4,76%, ont été enregistrés pour l'oxacilline, la pénicilline G, et l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique, respectivement. Un taux de résistance similaire estimé à 4,76 % a été obtenu pour l'érythromycine de la famille des macrolides ainsi que pour la tétracycline appartenant à la famille des cyclines. Par ailleurs, une sensibilité réduite de 4,76% des souches testées, a été observée pour la seule céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération, évaluée : la céfotaxime (**Tableau 5**).

Des études antérieures ont révélé des taux de résistance importants aux diverses molécules d'antibiotiques évaluées sur des souches de staphylocoques isolées chez les camélidés. Chez des chamelles atteintes de mammites, **BARKA et al. (2015)** ont rapporté 33,33% pour la pénicilline G, un résultat comparable au nôtre, ainsi que 31,48 % pour la tétracycline et 21,74 % pour l'érythromycine, des résultats supérieurs à ceux que nous avons enregistrés.

Dans certains pays du monde, les taux de résistance rapportés par antibiotique étaient globalement élevés en raison probablement du nombre et de l'espèce des souches testées, ainsi que des différences liées à l'usage des antibiotiques. Dans le continent africain, **AI-QURASHI et al. (2013)** ont rapporté, au Soudan, des taux de résistance élevés à la tétracycline (66,87%) et à la céfotaxime (22,02%). En Éthiopie, toutes les souches de staphylocoques isolées de chameaux, et testées à la pénicilline G, étaient résistantes (**BALEMI et al., 2021**).

Selon **BALEMI A et al. (2021)**, l'antibiorésistance est probablement due à l'utilisation prolongée et indiscriminée des antimicrobiens dans les zones étudiées. Par conséquent, la sensibilité à certains antibiotiques, variable aussi d'une étude à une autre, pourrait être le résultat de leur utilisation moins fréquente ou plus ciblée dans la pratique vétérinaire locale.

Dans la plus récente étude Algérienne consultée, **BARKA et al. (2023)**, ont décrit des niveaux élevés de résistance aux antimicrobiens mais pour des souches de staphylocoques impliquées dans les mammites chez la chamelle. Ces auteurs ont souligné que les données sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des antimicrobiens chez le dromadaire, particulièrement en ce qui concerne leur utilisation thérapeutique contre les mammites, sont limitées dans notre pays ; ils ont également souligné que le manque de connaissances en matière de délais d'attente des antimicrobiens peut conduire à la présence de résidus dans le lait, ce qui, potentiellement, favoriserait la transmission de la résistance aux antibiotiques à l'homme.

En effet, en consultant le dernier fascicule de standardisation des tests de sensibilité aux antibiotiques à l'échelle internationale, ayant été réalisé avec une collaboration vétérinaire, la liste des antibiotiques importants en médecine vétérinaire utilisés pour traiter les animaux dont la chair ou les produits sont destinés à la consommation humaine, renseigne

sur l'utilisation, chez l'espèce cameline, de certains antibiotiques appartenant à deux familles uniquement : les pénicillines naturelles dans le traitement des septicémies ainsi que des infections urinaires et respiratoires, et la tétracycline dans le traitement d'une grande variété de maladies bactériennes en particulier (AARN, 2014). Ces données pourraient expliquer les résistances que nous avons observées pour ces deux molécules. Par ailleurs, il a été cité que, les amino-pénicillines avec inhibiteurs des bêtalactamases (AMC), les C3G et l'érythromycine étaient réservées pour traiter diverses maladies chez de nombreuses autres espèces animales mais pas chez l'espèce cameline. Nous avons ainsi noté que parmi ces antibiotiques, les C3G étaient réservées entre autres pour traiter les mammites (AARN, 2014). La sensibilité réduite à la céfotaxime, notée dans notre étude, pourrait refléter l'apparition d'un sérieux problème de mammites parmi les femelles camelines dans notre pays. De même, la résistance signalée à l'AMC reflèterait l'échec des traitements par les pénicillines naturelles, et la résistance à l'érythromycine réservée au traitement des maladies respiratoires et des abcès hépatiques chez les bovins, l'apparition de maladies similaires chez le dromadaire.

Néanmoins, le mode encore extensif qui caractérise nos élevages camelins et la nature des camélidés, qui sont des espèces naturellement résistantes aux environnements arides et aux maladies, en plus de la pratique de la transhumance et de la médecine traditionnelle, et donc l'utilisation limitée des antibiotiques, pourraient expliquer ainsi que la sensibilité des souches aux autres antibiotiques évalués.

Les taux de résistance, même s'ils sont relativement faibles, seraient dus à l'utilisation abusive et non contrôlée des antibiotiques sur le terrain, du fait de l'éloignement des élevages. Du côté de la pratique vétérinaire, ces taux pourraient s'expliquer par l'administration de doses subthérapeutiques, souvent utilisées à des fins de prophylaxie. En outre, l'indisponibilité des antibiogrammes poussent les vétérinaires à utiliser généralement des antibiotiques à large spectre. Quant aux chameliers, qui prennent soin des femelles, en particulier, pour la reproduction et la production du lait, ils peuvent pratiquer l'automédication pour traiter certaines pathologies notamment les mammites quand ils sont en transhumance et que les médicaments leur sont accessibles. Cette pratique pourrait, à la longue, contribuer à l'émergence d'autres résistances aux antimicrobiens.

Parmi les espèces de staphylocoques étudiées, seule *S. simulans* (n= 1) était sensible. *S. aureus* (n= 1) et *S. capitis* (n= 1) et 33,33% (n= 1) des souches de *S. hyicus*

étaient résistantes à un seul antibiotique ; toutes les souches de *M. sciuri* (n= 5) ont présenté une résistance à au moins un seul antibiotique ; 50% (n= 5) des souches de *S. xylosus* antibiorésistantes, 1 souche était multirésistante (**Tableau 6**). Nos résultats s'expliqueraient par le fait que les espèces de la famille des *Staphylococcaceae* sont les agents étiologiques les plus incriminées dans les mammites cliniques et subcliniques (**AL-JUBOORI et al., 2013 ; ABDELGADIR, 2014**), qu'il faudrait traiter par des antibiotiques. L'utilisation des antibiotiques, de manière anarchique et sans respect de la dose et de la durée d'administration, conduit à la sélection de souches antibiorésistantes (**OMSA, 2017**). Concernant la multirésistance de type pentarésistance ayant caractérisé l'espèce *S. xylosus*, elle s'expliquerait par la possibilité d'un transfert horizontal du matériel génétique, soit de l'ADN nu à partir de l'environnement extérieur (transformation), soit médié par les phages (transduction) ou par transmission d'ADN entre bactéries (conjugaison) (**VEYSSIERE, 2019**). Le dernier mécanisme du transfert génétique pourrait suggérer que la souche ne soit pas d'origine cameline et donc issue d'autres espèces animales et de l'homme, qui sont fortement exposées à des antibiotiques. En effet, les élevages visités se composaient, en plus des camelins, de chèvres et d'ovins. L'utilisation des méthodes moléculaires est nécessaire pour connaître l'origine/les origines des souches qui circulent chez les camelins et établir le lien entre ces différentes origines.

Comparés à des études réalisées en Algérie, notre résultat concernant l'antibiorésistance de la seule souche caractérisée dans l'espèce *S. aureus* isolés du lait de chamelle, est corroboré par celui de **BARKA et al (2023)** qui ont enregistré un taux de résistance de 64,51% pour cette espèce : 25% ont exprimé une résistance à un seul antibiotique, 26% et 29% étaient multirésistantes, à 3 et 4 antibiotiques, respectivement. Dans l'étude de **SAIDI et al (2019)**, menée chez des bovins atteints de mammites cliniques et subcliniques, toutes les souches de *S. aureus* étaient résistantes à au moins un antibiotique.

Au Soudan, **BALEMI et al. (2021)** ont noté que toutes les souches de *S. aureus* et de *S. hyicus* étaient multirésistantes (plus de 5 antibiotiques). De même, en Turquie, **KIRKAN et al (2021)**, ont observé une multirésistance de toutes les souches de *S. aureus* et de *S. capitis*.

Toutefois, la différence entre les taux de résistance, d'une étude à l'autre, pourrait s'expliquer par le nombre d'espèces et de souches isolées, l'intensité et la fréquence d'utilisation des antibiotiques ainsi que l'intensité des interactions entre les camélidés et les autres espèces animales, et avec l'homme et l'environnement également.

Concernant les taux d'expression clinique (**Tableau 7**) et la distribution des différents antibiogrammes par espèce de staphylocoques (**Tableau 8**), nos résultats indiquent que le taux de résistance pour l'oxacilline variait de 33,33% pour *S. hyicus* à 100% pour *S. aureus*, en passant par 40% pour *M. sciuri* et 50% pour *S. xylosus*. Parmi les 4 phénotypes de résistance déterminés au cours de la présente étude, le phénotype Ox était le phénotype le plus dominant ; il a caractérisé les 3 espèces *S. aureus*, *S. hyicus* et *S. xylosus*. L'antibiogramme P associé à *S. capitis* et *M. sciuri*, chez lesquels l'expression clinique de la résistance à la pénicilline étaient de l'ordre de 100%. Le phénotype P Ox a caractérisé les souches de *M. sciuri* uniquement. Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que les bêta-lactamines et plus particulièrement les antibiotiques de la sous-famille des pénicillines, tels que la pénicilline G et l'oxacilline, sont les antibiotiques les plus couramment utilisés sur le terrain chez les camélidés (**CEBRA, 2013 ; AARN, 2014**). En effet, ces antibiotiques peuvent être administrés en forte dose par voie parentérale et sont très accessibles par l'éleveur, du fait de leurs coûts bas, ce qui suggère, après une utilisation fréquente et excessive, le développement d'une résistance, soit par la production de bêta-lactamases (**WOLOCH et al., 2018**) capables d'hydrolyser l'antibiotique le rendant ainsi inoffensif, soit par la modification de la cible PLP dont la structure possède une faible affinité aux bêta-lactamines (**KOREGHLI et SMAIL, 2019**) suite à l'acquisition du gène *mecA* (**BALLET, 2020**). Du fait de l'appartenance à la même famille et le même mode d'action, il n'est pas surprenant que ce gène soit inclus dans une même cassette staphylococcique (**HAROUNE et MADI, 2012 ; KOREGHLI et SMAIL, 2019**).

Dans l'espèce *S. xylosus*, une souche (10%) a exprimé une résistance à la pénicilline G, à l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique, à l'oxacilline, à la tétracycline et à l'érythromycine et à la tétracycline ; cette souche présente ainsi le phénotype de pentarésistance suivant : P Amc Ox E Te. Le faible taux de résistance à l'AMC pourrait être dû à l'action de l'acide clavulanique qui est un inhibiteur des bêta-lactamases hydrolysé par l'enzyme antibactérienne formant une liaison irréversible entre le produit de l'hydrolyse et l'enzyme elle-même (**WALSH, 2003**). Concernant cette souche résistante à

l'acide clavulanique, il serait probable qu'elle soit résistante à la méthicilline car elle a aussi exprimé une résistance à la pénicilline G et à l'oxacilline, au même titre que les 2 souches de *M. sciuri* caractérisées par le profil de résistance P Ox. Phénotypiquement, une étude de la sensibilité à la céfoxitine est nécessaire pour confirmer cette résistance à la méthicilline ; une résistance qui peut être aussi confirmée par une caractérisation génotypique. Concernant la souche pentarésistante, il serait intéressant de procéder à une étude à l'échelle moléculaire afin d'identifier l'origine de cette multirésistance et mieux expliquer ses mécanismes.

Dans les études nationales, **BARKA et al (2023)**, ont rapporté 9,77% des souches de *S. aureus* ayant également exprimé une résistance à l'oxacilline. Mais à la différence de notre résultat, l'expression de la résistance ne s'est pas limitée à l'oxacilline ; elle s'est étendue à des antibiotiques de plusieurs famille : les bêtalactamines (pénicilline), les cyclines (tétracycline), les macrolides (érythromycine) et les aminosides (kanamycine), mais aussi à la norfloxacine qui est une FQ de 2<sup>ème</sup> génération ; il en ressort une multitude de profils d'antibiorésistance impliquant de 1 à 7 antibiotiques. De même, des antibiotypes de multirésistance ont été déterminés pour les SCN. **SAIDI et al (2019)** ont aussi rapporté plusieurs profils de résistance qui ont impliqué de 1 jusqu'à 8 antibiotiques aussi bien pour *S. aureus* que pour les SCN.

Concernant *S. hyicus*, **BALEMI et al (2021)** ont observé une résistance à la pénicilline G de toutes les souches isolées caractérisées par deux antibiotypes distincts impliquant chacun 6 antibiotiques.

L'expression clinique par antibiotique des souches de l'espèce *S. capitis* dans l'étude de **KIRKAN et al (2021)**, similaire à celle que nous avons enregistré pour la pénicilline (100%), s'est étendue à d'autres antibiotiques, tels que l'oxacilline, l'amoxicilline et l'érythromycine et autres antibiotiques, ce qui se traduit par une diversité des antibiotypes. Cette fluctuation observée dans les résultats d'un pays à l'autre, pourrait s'expliquer aussi par le nombre d'espèces bactériennes isolées, et par la variation dans l'utilisation des antibiotiques et du mode d'élevage ; dans les élevages extensifs, les éleveurs nomades ont souvent recourt à des méthodes de traitement traditionnelles contrairement aux éleveurs sédentaires qui assurent à leurs élevages, souvent intensifs ou semi-extensifs, une couverture sanitaire quasi-systématique.

## **Conclusion et recommandations**

### Conclusion et recommandations

Dans le cadre de notre projet de fin d'études, nous avons isolé, de 30 échantillons de lait de chamelle individuel, 22 souches de staphylocoques qui ont été soumises à l'identification biochimique de l'espèce. Pour compléter la caractérisation phénotypique, le présent travail a porté sur l'étude de la sensibilité de ces souches à 15 antibiotiques de 8 familles distinctes. Cinq (33,33%) de ces antibiotiques, appartenant à 3 familles, étaient concernés par la résistance et 1 antibiotique (6,67%) par la sensibilité réduite.

Sur un total de 21 souches, 61,90% (n= 13) étaient résistantes à au moins un antibiotique, parmi lesquelles une souche (7,69%) avait exprimé une multirésistance de type pentarésistance.

Les résultats de l'expression clinique des souches testées, par antibiotique, ont révélé que, pour la famille des bêtalactamines, le taux de résistance le plus important a été enregistré pour l'oxacilline (42,86%), suivi de la pénicilline G (33,33%) et de l'amoxicilline associé à l'acide clavulanique (4,76%); à noter qu'une sensibilité réduite (4,76%) a été observée pour la seule C3G évaluée, le céfotaxime. Concernant les familles des cyclines et des macrolides, les souches testées ont exprimé une résistance, avec des taux similaires (4,76%), à la tétracycline et à l'érythromycine, respectivement.

Quatre phénotypes de résistance différents ont été déterminés. Par espèce de staphylocoques, l'oxacilline, est associée à l'antibiotype dominant Ox; ce dernier ayant également caractérisé 2 autres espèces, *S. hyicus* (n=1) et *S. xylosus* (n= 4). L'antibiotype P a caractérisé la seule souche testée de *S. capitis*, ainsi que *M. sciuri* (n= 3); *M. sciuri* étant la seule espèce associée au profil P Ox (n= 2). Le phénotype de pentarésistance P Amc Ox E Te a été uniquement associé à l'espèce *S. xylosus* (n=1).

Nos résultats reflètent la situation concernant les antibiotiques les plus couramment utilisés dans la réalité du terrain, chez l'espèce cameline. L'utilisation des pénicillines et de la tétracycline est connue chez cette espèce, contrairement à celle de l'amoxicilline associé à l'acide clavulanique, de l'érythromycine, et de la céfotaxime. Les taux globaux de résistance relativement modérés rassurent d'un usage modéré du fait probablement du mode d'élevage extensif et de l'éloignement des élevages des zones urbaines.

Toutefois, la diversité antibiotypique se traduirait par un usage non contrôlé des antibiotiques : automédication, non-respect du protocole de traitement et du délai d'attente, utilisation à des doses subthérapeutiques à des fins prophylactiques. Ces pratiques ont pour conséquence l'émergence de souches résistantes, voire multirésistantes.

Notre étude a rapporté la contamination du lait de l'espèce cameline par des souches de staphylocoques antibiorésistantes. En présence d'interactions entre l'homme, l'animal, et leur environnement, l'antibiorésistance peut être transmise à l'homme *via* la consommation du lait de chamelle, une denrée de plus en plus appréciée pour ses caractéristiques nutritionnelles et thérapeutiques.

Afin de réduire ce risque de transmission, outre les recommandations citées dans notre projet de fin d'études, nous préconisons :

- ✓ La sensibilisation des éleveurs, par des formations, sur les conséquences de l'automédication et sur l'intérêt du respect des délais d'attente des antibiotiques.
- ✓ La prescription des antibiotiques par le vétérinaire uniquement.
- ✓ Le recours à l'antibiogramme si possible avant l'administration d'un traitement.
- ✓ Le respect de la posologie, de la durée du traitement et des délais d'attente.
- ✓ Le recours à des alternatives aux antibiotiques, telles que les bactériophages, les bactériocines, et les huiles essentielles.
- ✓ Le renforcement de la surveillance de l'antibiorésistance et de la collaboration entre les secteurs de la santé humaine et de la santé animale
- ✓ La promotion de la recherche scientifique afin d'entreprendre des études plus approfondies.

## **Références bibliographiques**

### A

1. **AARN (Algerian Antimicrobial Resistance Network) (2014)**. Surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques : 15ème rapport d'évaluation. 2014 [en ligne]. <https://pasteur.dz/aarn/rapports> [Consulté le : 1 juillet 2024].
2. **ABDELGADIR A E (2014)**. Mastitis in camels (*camelus dromedaries*): past and recent research in pastoral production system of both East Africa and Middle East. *Academicjournals*, 6 (7): 208-214.
3. **AFSSA (2016)**. Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine, 232p.
4. **AL-JUBOORI A A, KAMAT N K, SINDHU JI. (2013)**. Prevalence of some mastitis causes in dromedary camels in Abu Dhabi, United Arab Emirates. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 27(1):9-14.
5. **ALQURASHI AM, ALAMIN MA, ELSHEIKH AS, YASIN TE (2013)**. Sensitivity of bacterial isolates from mastitic She-camel (*Camelus dromedaries*) to antibiotics. *Journal of American Science*, 9(4), 48-52.

### B

6. **BALLET M (2020)**. Impact de l'ajout d'antibiotiques dans les ciments orthopédiques sur la prévention de la formation de biofilm au cours d'infections sur prothèse. Thèse de doctorat en pharmacie. Lyon : Université Claude Bernard Lyon, 100p.
7. **BARKA I, AKKOU M, KHELEF D, BENTAYEB L, BOUCHAMI A, BOUDRISSA A, et al. (2023)** Prévalence de la mammite chez les dromadaires en Algérie et résistance antimicrobienne des staphylocoques responsables. *Mljekarstvo*, 73(4):271-280.
8. **BEABAD Z (2016)**. Rôle de la sous-unité sigma de l'arn polymérase bactérienne dans la tolérance aux antibiotiques. Thèse de doctorat. Montpellier : Université de Montpellier, 196p.
9. **BOUGOUGHAL A (2018)**. Synthèse et caractérisation de composés de coordination antimicrobiens. Thèse de doctorat en chimie, spécialité chimie de coordination. Université Claude Bernard Lyon 1, l'Université Abbes Laghrour Khenchela, Doc.LMD/2018, 150p.
10. **BURDESKA A, OTT M, BANNWARTH W, THEN RL (1990)**. Identical genes for trimethoprim-resistant dihydrofolate reductase from *Staphylococcus aureus* in Australia and Central Europe. *FEBS Letters*, 266 (1,2): 159-162.

**C**

11. CALOP J, LIMAT S, FERNANDEZ C, AULAGNER G (2012). Pharmacie clinique et thérapeutique (4<sup>ème</sup> édition). In : Elsevier Masson, 1296p.
12. CHEN, H. J. HUNG W-C, LIN Y-T, TSAI J-C, CHIU H-C, HSUEH P-R, TENG L-J (2015). A novel fusidic acid resistance determinant, fusF, in *Staphylococcus cohnii*. J. Antimicrob. Chemother. 70, 416–419.
13. CHOPRA I, ROBERTS M (2001). Tetracycline antibiotics: Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. Microbiol Mol Biol Rev, 65(2): 232-260
14. COHEN Y, JACQUOT C (2008). Pharmacologie (6<sup>ème</sup> édition). In : Elsevier Masson, 487p.
15. COULIBALY D. (2022). Prescription des Antibiotiques dans le service d'accueil des urgences du Chu Gabriel Touré. Mémoire en vue de l'obtention du grade de docteur en pharmacie. Bamako : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies, 71p.

**D**

16. DALE GE, BROGER C, HARTMAN PG, LANGEN H, PAGE MGP, THEN RL, STÜBER D (1995). Characterization of the Gene for the Chromosomal Dihydrofolate Reductase (DHFR) of *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990: the Origin of the Trimethoprim-Resistant S1 DHFR from *Staphylococcus aureus*?. Journal of Bacteriology, 177 (11): 2965-2970.
17. DAUREL C, LECLERCQ R (2008). L'antibiogramme de *Staphylococcus aureus*. Revue Francophone des Laboratoires, 407: 81-90.
18. DOBIE D, GRAY J (2004). Fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus*. Arch Dis Child, 89: 74-77.
19. DRLICA K, ZHAO X (1997). DNA Gyrase, Topoisomerase IV, and the 4-Quinolones. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 61 (3): 377-392.

**E**

**20. ERICSSON HM, SHERRIS JC (1971).** Antibiotic sensitivity testing. Report of an international collaborative study. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand Sect B*, 217 : 1–90.

**F**

**21. FOSTER JW, WOODRUFF HB (1943).** Microbiological aspects of penicillin: I. Methods of assay. Research Laboratory, Merck et Co., Inc., Rahway, N. J., p187-202.

**22. FREEMAN-COOK L (2006).** *Staphylococcus aureus* Infections (1ère . Chelsea House, 182p.

**G**

**23. GALLAGHER JC et MACDOUGALL C (2024).** Antibiotics Simplified (5<sup>ème</sup> édition). In: Jones et Bartlett, 280p.

**24. GARZA-GONZALE E, MORFIN-OTERO R, MARTINEZ-VAZQUEZ MA, GONZALEZ-DIAZ E, GONZALEZ-SANTIAGO O, RODRIGUEZ-NORIEGA E (2011).** Microbiological and molecular characterization of human clinical isolates of *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus hominis*, and *Staphylococcus sciuri*. *Scand. J. Infect. Dis.* 43, 930–936.

**25. GILMORE B F et al (2023).** Hugo and Russell's Pharmaceutical Microbiology (9<sup>ème</sup> édition). Wiley Blackwell, 579p.

**26. GÓMEZ-SANZ E, KADLEC K, FEBLER AT, ZARAZAGA M, TORRES C, SCHWARZ S (2013).** A Novel FexA Variant from a Canine *Staphylococcus pseudintermedius* Isolate That Does Not Confer Florfenicol Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, 57(11):5763-5766.

**27. Graham DR, Dixon RE, Hughes JM, Thornsberry C (1985).** Disk diffusion antimicrobial susceptibility testing for clinical and epidemiologic purposes. *American Journal of Infection Control*, 13(6):241-249

**28. GRAYSON ML, COSGROVE SE, MCCARTHY JS, CROWE SM, MILLS J, MOUTON JW, HOPE W, PATERSON DL (2018).** Kucers' The Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs. CRC Press, 4894p.

**29. GUALERZI L, BRANDI L, FABBRETTI A, PON CL (2014).** Antibiotics: Targets, Mechanisms and Resistance. Wiley-VCH, 576p.

**H**

- 30. HAMPELE IC, D'ARCY A, DALE GE, KOSTREWA D, NIELSEN J, OEFNER C, ET AL. (1997).** Structure and function of the dihydropteroate synthase from *Staphylococcus aureus*. *J. Mol. Biol.*, 268: 21-30.
- 31. HAROUNE S, MADI N (2012).** Etude du portage nasal de *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus aureus* résistant à la pénicilline au niveau de l'hôpital d'Amizour. Mémoire en vue de l'obtention d'un diplôme d'Ingénieur d'Etat. Bejaia : Université Abderrahmane Mira, 96p.
- 32. HIRAMATSU K (2001).** Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *The Lancet Infectious Diseases*, 1: 147-155.
- 33. HIRAMATSU K, CUI L, KURODA M, ITO T (2001).** The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends in Microbiology*, 9(10): 486-493.
- 34. HOWDEN BP, GRAYSON ML. (2006).** Dumb and Dumber—The Potential Waste of a Useful Antistaphylococcal Agent: Emerging Fusidic Acid Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Resistance.*, 42 (1): 42-48.
- I**
- 35. IGREJAS G, MARTINEZ J L (2020).** Antibiotic Drug Resistance (1<sup>ère</sup> édition). Wiley, 701p.
- 36. INGAVALE SS, VAN WAMEL W, CHEUNG AL (2003).** Characterization of RAT, an autolysis regulator in *Staphylococcus aureus*. *Mol Microbiol*, 48(6): 1451–1466.
- J**
- 37. JACOBY GA (2005).** Mechanisms of Resistance to Quinolones. *Jacoby*, 41(2): 120-125.
- K**
- 38. KAATZ GW, SEO SM, RUBLE CA (1993).** Efflux-Mediated Fluoroquinolone Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.*, 37 (5): 1086-1094.
- 39. KAATZ GW, THYAGARAJAN RV, SEO SM (2005).** Effect of Promoter Region Mutations and mgrA Overexpression on Transcription of norA, Which Encodes a *Staphylococcus aureus* Multidrug Efflux Transporter. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.*, 49 (1): 161-169.
- 40. KHEBRI M K, ACHACHI N, ZEMMOURI H, BENKHELFALAH N, CHAABANE N, BENBOUZA A, et al. (2020).** Évaluation de la surveillance du

programme d'éradication de la poliomyélite dans la wilaya de Batna 2005-2019. RAL, 1(3), 133p.

41. **KHERROUBI I (2015)**. Étude bactériologique sur le portage asymptomatique des staphylocoques dans les cavités nasales du poulet de chair. Mémoire en vue d'obtention du diplôme de Magister. Blida : Université Blida 1, 113p.
42. **KIRKAN S, PARIN U, ÇAPAKÇIOĞLU H (2021)**. Identification of pathogen bacteria from camel (*Camelus dromedarius*) mastitis and investigation of antibiotic susceptibility. Highlights in BioScience, 4 (10):1-7.
43. **KOREGHLI I et SMAIL,C. (2019)**. Portage de *Staphylococcus aureus* chez le poulet de chair et la dinde, caractérisation phénotypique des isolats. Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master. Tizi-Ouzou : Université Mouloud Mammeri, 72p.
44. **KOREGHLI I, SMAIL C. (2019)**. Portage de *Staphylococcus aureus* chez le poulet de chair et la dinde, caractérisation phénotypique des isolats. Mémoire en vue d'obtention du diplôme de Master, Tizi-Ouzou : Université Mouloud Mammeri, 39p.

### L

45. **LECLERCQ R (2002)**. Mechanisms of Resistance to Macrolides and Lincosamides: Nature of the Resistance Elements and Their Clinical Implications. Antimicrobial resistance, 34 (15):482- 492.
46. **LECLERCQ R, COURVALIN P (1991)**. Bacterial Resistance to Macrolide, Lincosamide, and Streptogramin Antibiotics by Target Modification. Antimicrobial Agents and Chemotherapy., 35 (7): 1267-1272.
47. **LIENEN T, SCHNITT A, HAMMER JA, MARINO SF, MAURISCHA S, TENHAGEN BA (2021)**. Multidrug-resistant *Staphylococcus cohnii* and *Staphylococcus urealyticus* isolates from German dairy farms exhibit resistance to beta-lactam antibiotics and divergent penicillin-binding proteins. Sci Rep 11, 6075.
48. **LOISEAU V. (2020)**. Étude de transferts horizontaux de matériel génétique entre virus et animaux. Thèse de doctorat, Spécialité de doctorat : Sciences de la Vie et de la Santé. Université Paris-Saclay, École doctorale n° 577 : Structure et dynamique des systèmes vivants, 254p.

### M

49. **MATHON J. (2022)**. Souches bactériennes circulantes et antibiorésistance : état des lieux de la situation au CHUV de VetAgro Sup entre 2014 et 2019 chez les carnivores

domestiques et les équidés. Thèse pour obtenir le grade de docteur vétérinaire, Campus vétérinaire de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Thèse n° 003, 120p.

**50. MAYERS DL, SOBEL JD, OUELLETTE M, KAYE KS, MARCHAIM D (2017).**

Antimicrobial Drug Resistance: Mechanisms of Drug Resistance, (2<sup>ème</sup> édition). Springer., p. 745.

**51. MURRAY IA, SHAW WV (1997).** O-Acetyltransferases for Chloramphenicol and

Other Natural Products. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41 (1): 1-6.

**N**

**52. NEYFAKH AA, BORSCH CM, KAATZ GW (1993).** Fluoroquinolone Resistance

Protein NorA of *Staphylococcus aureus* Is a Multidrug Efflux Transporter. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.*, 37 (1): 128-129.

**O**

**53. O'NEILL AJ, CHOPRA I (2006).** Molecular basis of fusB-mediated resistance to

fusidic acid in *Staphylococcus aureus*. *Mol Microbiol*, 59(2): 664–676.

**54. OMS (Organisation Mondiale de la Sante) (2024).** Résistance aux antibiotiques [en

ligne]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance> [Consulté le : 1 juillet 2024].

**P**

**55. PANTOSTI A, SANCHINI A, MONACO M (2007).** Mechanisms of antibiotic

resistance in *Staphylococcus aureus*. *Future Microbiol*, 2(3): 323-334.

**Q**

**56. QUINCAMPOIX JC, MAINARDI JL. (2001).** Mécanismes de résistance des cocci

à Gram positif. *Mise au point*, 10: 267-275.

**R**

**57. ROUCH DA, MESSEROTTI LJ, LOO LS, JACKSON CA, SKURRAY RA**

**(1989).** Trimethoprim resistance transposon Tn4003 from *Staphylococcus aureus* encodes genes for a dihydrofolate reductase and thymidylate synthetase flanked by three copies of IS257. *Mol Microbiol*, 3(2), pp. 161-175.

**S**

**58. SAIDI R, CANTEKİN Z, KHELEF D, ERGÜN Y, SOLMAZ H, KAIDI R (2015).**

Antibiotic Susceptibility and Molecular Identification of Antibiotic Resistance Genes of Staphylococci Isolated from Bovine Mastitis in Algeria. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 21(4), 513-520.

- 59. SAWATZKY P, LIU G, DILLON J-A R, ALLEN V, LEFEBVRE B, HOANG L, et al. (2015).** Quality Assurance for Antimicrobial Susceptibility Testing of *Neisseria gonorrhoeae* in Canada, 2003 to 2012. *J Clin Microbiol*, 53(11) : 3646-3649.
- 60. SCHWARZ S, CHASLUS-DANCLA E (2001).** Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. *Vet Res*, 32(2) : 201-225.
- 61. SHIVAKUMAR AG, DUBNAU D (1981).** Characterization of a plasmid-specified ribosome methylase associated with macrolide resistance. *Nucleic Acids Research.*, 9 (11) : 2549- 2562.
- 62. SMAILL F (2000).** Antibiotic susceptibility and resistance testing. *Can J Gastroenterol.*, 14(10): 833-836.
- 63. STROMPFOVÁ V, ŠTEMPELOVÁ L, WOLASCHKA T (2024).** Antibacterial activity of plant-derived compounds and cream formulations against canine skin bacteria. *Veterinary Research Communications*, 48:1459–1470.
- V**
- 64. VEYSSIERE A J(2019).** La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires. Thèse de doctorat en doctorat en pharmacie. Bordeaux : université de Bordeaux, 106 p.
- W**
- 65. WALSH C (2003).** Antibiotics: actions, origins, resistance (édition). In: ASM Press, 335p.
- 66. WATANABE S, KAWADA M, NAKAMURA T, OKI T. (2004).** *fexA*, a Novel *Staphylococcus lentus* Gene Encoding Resistance to Florfenicol and Chloramphenicol. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48 (2): 615-618.
- Y**
- 67. YOSHIDA H, BOGAKI M, NAKAMURA S, UBUKATA K, KONNO M (1990).** Nucleotide sequence and characterization of the *Staphylococcus aureus* *norA* gene, which confers resistance to quinolones. *J. Bacteriol.*, 172(12): 6942-6949.
- Z**
- 68. ZONG Z et LU X (2010).** Characterization of a new SCCmec element in *Staphylococcus cohnii*. *PLoS ONE* 5, e14016.