

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



***STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTANTS
A LA METICILLINE (SARM)
AU CHU DE FANN A DAKAR, SENEGAL***

**MEMOIRE DE CES
DE MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES**

**PRESENTE ET SOUTENU PUBLIQUEMENT
LE 02 DECEMBRE 1997**

PAR

**MOUSSA SEYDI
NE LE 20 FEVRIER 1964 A KAFFRINE (SENEGAL)**

INTERNE DES HOPITAUX

DOCTEUR EN MEDECINE

DIPLOME DE PARASITOLOGIE (CES DE DAKAR)

MEMBRES DU JURY

PRESIDENT :	M. SALIF BDIANE	PROFESSEUR
MEMBRES :	M. ABIBOU SAMB M. OMAR GAYE	PROFESSEUR MAITRE DE CONFERENCES AGREGE
DIRECTEUR DE MEMOIRE :	M. AHMAD IYANE SOW	MAITRE ASSISTANT

ANNEE 1997

A

Kumbel Juhee,

Mouhammad Samba

et

Oumou Salamata.

REMERCIEMENTS

A nos Maîtres, membres de ce Jury pour avoir accepté de juger ce modeste travail.

A notre Directeur de Mémoire.

Vous nous avez suggéré ce travail et votre appui ne nous a jamais fait défaut. Qu'Allah vous protège et guide vos pas.

A tout le personnel du laboratoire de Bactériologie-Virologie du CHU de Fann pour l'encadrement que vous m'avez prodigué et pour votre participation à ce travail.

A Tout le personnel de la Clinique des Maladies Infectieuses Ibrahima Diop Mar.

Aux Docteurs Masserigne Soumaré, Cheikh Tidiane Ndour, Véronique Maire et Assia Thaminny.

A Monsieur Babacar Fall, Directeur Régional de Bristol Myers Squibb.

“Par délibération, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation”.

LISTE DES ABREVIATIONS

ANT : Nucléotidyl transferase

APII : Phosphotransferase

ATCC : American Type Collection Culture

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

KDd : Kilodalton

Méti-R : Meticilline résistant

Méti-S : Meticilline sensible

MH : Mueller Hinton

PV : Prélèvement vaginal

PLAN

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

CHAPITRE I : GENERALITES

- I.1. Historique
- I.2. Taxonomie
- I.3. Epidémiologie

CHAPITRE II : CARACTERES BACTERIOLOGIQUES

- II.1. Caractères morphologiques
- II.2. Caractères cultureux
- II.3. Caractères biochimiques
- II.4. Caractères antigéniques
- II.5. Les substances élaborées: Toxines, Enzymes
et Pigments

CHAPITRE III : PHYSIOPATHOLOGIE ET POUVOIR PATHOGENE

- III.1. Physiopathologie
- III.2. Pouvoir pathogène

CHAPITRE IV: DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE

- IV.1. Prélèvements
- IV.2. Etude au laboratoire

CHAPITRE V: SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES ET MECANISMES DE RESISTANCE

- V.1.** Les β -Lactamines
- V.2.** Les aminosides
- V.3.** Le groupe macrolide, lincosamide, streptogramine
- V.4.** Les quinolones
- V.5.** Association sulfamide + triméthopriime
- V.6.** Fosfomycine
- V.7.** Rifampicine
- V.8.** Vancomycine
- V.9.** Cyclines
- V.10.** Chloramphénicol

DEUXIEME PARTIE: TRAVAIL PERSONNEL

CHAPITRE I : Cadre de l'étude

- I.1.** Le Centre Hospitalo-Universitaire de Fann
- I.2.** Le Laboratoire de Bactériologie

CHAPITRE II : Matériels et méthodes

- II.1.** Matériels
- II.2.** Méthodes

CHAPITRE III : Résultats

- III.1.** Résultats de l'antibiogramme
- III.2.** Résultats de la détermination des C. M. I

CHAPITRE IV : Commentaires

IV.1. Sensibilité a la méticilline

IV.2. Sensibilite aux autres antibiotiques

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Les infections à *S. aureus* sont très fréquentes et peuvent être mortelles.

De plus, ubiquitaires et virulentes les souches de *S. aureus* ont développé de nombreux mécanismes de résistance (57) dont celle à la méticilline semble la plus importante, associée à la résistance à d'autres antibiotiques (13).

Cette résistance est de type plasmidique ou chromosomique. Elle est homogène ou hétérogène.

La prévalence de la résistance des souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline (SARM) varie considérablement selon les régions, de moins de 2% à plus de 60% (6, 8). C'est dire l'importance de la surveillance de la sensibilité des souches pour orienter le traitement des staphylococcies.

Le but de ce travail est d'apprécier l'ampleur de la résistance des souches de *S. aureus* isolées au CHU de FANN aux pénicillines du groupe M et de préciser les traitements alternatifs.

PREMIERE PARTIE :
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

CHAPITRE I : GENERALITES

I.1. HISTORIQUE

Les staphylocoques, découverts par PASTEUR en 1880 et ainsi dénommés par OGSTOM en 1883 ont été cultivés pour la première fois par ROSENBACH en 1884 qui distingua les staphylocoques dorés des staphylocoques blancs.

L'évolution de la sensibilité des staphylocoques est connue depuis longtemps. Déjà en 1946, cinq ans après la découverte de la pénicilline G (introduite en thérapeutique médicale en 1941), le taux de résistance à cette molécule atteignait 14% à Londres (4) et 59% deux ans plus tard, en 1948, dans la même ville (4) . Ainsi dès 1950, la plupart des infections hospitalières à *S. aureus* étaient provoquées par des germes résistants aussi bien à Londres (4) qu'en France (9). Mais ce n'est que dix ans plus tard, en 1960, que les premières souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline (SARM) ont été signalées en France (11, 16) et en Angleterre (11).

I.2. TAXONOMIE

Les staphylocoques sont des cocci GRAM positif appartenant à la famille des Micrococcaceae au genre *Staphylococcus* qui comporte 27 espèces. L'espèce type est *Staphylococcus aureus* qui comporte quatre biotypes (29).

Tableau I : Différents biotypes du genre *Staphylococcus*

Biotypes	Niche écologique
Biotype A	Homme
Biotype B	Volaille, Porcins
Biotype C	Bovins, Ovins
Biotype D	Lièvre

I.3. EPIDEMIOLOGIE

I.3.1. Habitat

S. aureus est un germe ubiquitaire. Il est retrouvé dans la nature (sol, poussière, eaux) et à l'état commensal sur la peau et les muqueuses de l'homme et de certains animaux.

L'étude du taux de portage de *S. aureus* au niveau des différents organes a donné les résultats suivants:

- 20 à 80% au niveau du nez,
- 35 à 40% au niveau de l'oropharynx,
- 5 à 25% au niveau de la peau,
- 10% au niveau du périnée,
- 30 à 40% au niveau de l'intestin (46).

I.3.2. Transmission

Elle peut être

- directe : à partir des lésions staphylococciques ouvertes
- indirecte: par l'air, la poussière, les vêtements contaminés, les aliments , le personnel soignant, le matériel hospitalier.

CHAPITRE II
CARACTERES BACTERIOLOGIQUES

II.1. CARACTERES MORPHOLOGIQUES

Les staphylocoques sont des cocci à GRAM positif, mesurant 0,8 à 1 micron de diamètre.

Dans le pus, ils se regroupent en petits amas, en diplocoques ou en très courtes chaînettes de 3 à 5 éléments.

Sur les cultures en milieu solide, ils se disposent en grappe de raisins alors qu'en milieu liquide ils sont souvent très isolés.

II.2. CARACTERES CULTURAUX

S. aureus est aérobie anaérobie facultatif. Il pousse sur milieu ordinaire. Sa croissance exige la présence de vitamine B1 et d'acide nicotinique, n'exige pas la présence de biotine ni de tryptophane.

Sa température optimale de croissance est de 37°C et son pH optimum de croissance est de 7,5.

En bouillon, la culture est rapide et en quelques heures apparaît un trouble homogène puis un dépôt.

Sur gélose, les colonies sont lisses, rondes, mates bombées, de taille moyenne à contour régulier, avec un pigment jaune doré.

S. aureus tolère de fortes concentrations de sels de sodium : il pousse sur milieu gélosé de CHAPMAN qui contient 75 g de NaCl/l

II.3. CARACTERES BIOCHIMIQUES

II.3.1. Métabolisme glucidique

S. aureus utilise le glucose, le mannitol, le lactose, le maltose, le saccharose et le mannose.

II.3.2. Métabolisme protidique

S. aureus ne possède pas d'indole. Il produit de l'ammoniac à partir de l'arginine.

Il possède une uréase, une nitrate réductase et produit de l'acétoïne.

II.3.3. Métabolisme respiratoire

S. aureus possède une catalase mais pas d'oxydase

II.4. CARACTERES ANTIGENIQUES

II.4.1. Les antigènes d'espèce

II.4.1.1. Le peptidoglycane

Il confère aux bactéries forme et rigidité et est responsable d'effets toxiques.

II.4.1.2. Les acides teichoïques

Ils sont peu toxiques et fortement antigéniques.

II.4.1.3. La protéine A

Elle est caractéristique de *S. aureus* et est élaborée par 90% des souches du biotype A. Sa masse moléculaire est de 42 KD et son point isoélectrique 5,1.

La fixation sur le fragment FC des immunoglobulines G est sa propriété essentielle, propriété qui a conduit à l'analyse de sa structure (23, 54).

II.4.2. Les antigènes de type

Ils sont nombreux. Parmi eux on peut citer:

- l'antigène h1 qui est une protéine de 95 KD (1, 5)

- l'antigène a5 (41) qui est un acide téchoïque comprenant du ribitol riche en alanine et en N acétyl glucosamine.

II.4.3. Les antigènes de surface

S. aureus est rarement pourvu de capsule

Les souches encapsulées sont plus virulentes et résistantes à la phagocytose.

II.5. LES CARACTERES GENETIQUES

II.5.1. Les mutants staphylococciques

Ils existent divers types de mutants, parmi lesquelles ceux secondaires:

- à la perte d'un ou de plusieurs caractères de virulence.
- ou à un déficit en hème et en vitamine K2. Dans ce cas-ci apparaissent des colonies naines.

II.5.2. Les plasmides

La plupart des souches de *S. aureus* sont porteuses de plasmides. Les caractères les plus connus codés par ces plasmides sont les caractères de résistance aux antibiotiques.

II.5.3. Infection par les bactériophages

Beaucoup de souches de *S. aureus* sont attaquées par les bactériophages. La technique de référence pour la lysotypie est celle décrite par BLAIR et WILLIAM (7) et qui a permis de déterminer 3 groupes d'attaque phagique.

II.5.4. Les échanges génétiques

Ils se font par transduction, transformation, transfert de gènes plasmidiques grâce à des transposons qui sont en général des gènes de résistance aux antibiotiques.

II.6. LES SUBSTANCES ELABOREES

II.6.1. Les toxines

II.6.1.1. Les hémolysines

- Alpha hémolysine

Cette toxine est hémolytique et dérmonecrotique. Elle est transformable en anatoxine.

- Bêta hémolysine

Les souches d'origine animale sont plus productrices que les souches d'origine humaine.

- Gamma hémolysine

Elle lyse les érythrocytes de lapin , de mouton et d'homme.

- Delta hémolysine

Elle agit comme un détergent sur les hématies de lapin, de cheval et d'homme.

II.6.1.2. Les leucocidines

Elles sont au nombre de trois. La leucocidine de PLANTON et VALENTINE est spécifique *de S. aureus* (27).

II.6.1.3. L'exfoliatine ou épidermolysine (43)

Elle sont au nombre de deux : l'exfoliatine A et B. Elles sont responsables des lésions cutanées bulleuses.

II.6.1.4. Les entérotoxines

Elles sont au nombre de 7 : A, B, C1, C2, C3, D et E. Elles sont responsables des intoxications alimentaires et de l'entérocolite pseudomembraneuse.

II.6.2. Les enzymes

II.6.2.1. La coagulase libre

Elle est spécifique de *S. aureus*. Elle est capable de coaguler le plasma humain ou de lapin oxalaté ou hépariné (32).

En pathologie, elle empêche la phagocytose par formation d'un caillot endoveineux autour des bactéries.

II.6.2.2. La coagulase liée "Clumping Factor"

Elle réagit avec le fibrinogène ou des monomères solubles de fibrines (32).

II.6.2.3. La fibrinolysine ou Staphylokinase

Elle est généralement produite par les souches humaines. Elle dissocie le caillot formé par la coagulase et favorise la dissémination du germe.

II.6.2.4. La nucléase

A pH alcalin et en présence de calcium, elle exerce une activité ribonucléasique.

II.6.2.5. Les β -lactamases

Elles sont produites par certaines souches de *S. aureus*. Elles hydrolysent les bétalactamines en produits inactifs.

Elles sont de deux types :

- Les pénicillinases qui ont une action préférentielle sur les pénicillines.
- Les céphalosporinases qui inactivent préférentiellement les céphalosporines mais aussi les pénicillines.

II.6.2.6. Les autres enzymes

- Le lysosyme capable de lyser la paroi d'autres bactéries
- Les lipases et les estérases capables de métaboliser les graisses.
- La hyaluronidase capable d'hydrolyser à pH acide. Elle jouerait un rôle favorisant la diffusion du staphylocoque dans le tissu conjonctif.
- Les phosphatases acide et alcaline. Seule la phosphatase acide est libérée dans le milieu.

II.6.3. Les pigments

La plupart des souches de *S. aureus* élaborent sur milieu gélosé un pigment doré ou citrin diffusible dans le milieu.

**CHAPITRE III: PHYSIOPATHOLOGIE
ET POUVOIR PATHOGENE**

III.1. PHYSIOPATHOLOGIE

La gravité de l'infection à *S. aureus* dépend essentiellement de la virulence du germe et de l'état immunitaire du sujet infecté.

La virulence du germe est liée à sa richesse en antigènes de surface, à sa sécrétion enzymatique et toxinique.

A partir d'une porte d'entrée, après les phénomènes inflammatoires, suppuratifs et nécrotiques, la diffusion du germe se fait en général par thrombophlébite ou par contiguïté.

Dans certains cas la sécrétion de la toxine du syndrome du choc staphylococcique entraîne un état de choc fébrile avec érythrodermie diffuse.

La mortalité, dans ce cas est de 5 à 20%.

III.2. PATHOGENIE CHEZ L'HOMME

Les pathologies dues à *S. aureus* sont très nombreuses et de gravité inégale. Nous citerons parmi elles :

III.2.1. Les staphylococcies cutané-phanériennes.

Elles sont de plusieurs types:

- **L'impétigo** : dermatose bulleuse du visage ou des membres
- **L'onxyxis** : infection chronique du mur unguéal
- **Le périonyxis** : infection chronique du bourrelet péri-unguéal.
- **Le panaris** : infection développée dans l'épiderme periunguéal.
- **La folliculite aiguë superficielle** : suppuration localisée à l'orifice du follicule.
- **La folliculite aiguë profonde** : abcès intrafolliculaire de la gaine du poil qui peut aboutir à la nécrose de tout l'appareil pilo-sébacé réalisant l'aspect typique du furoncle ou de l'anthrax qui

est un conglomérat de furoncle.

- **Les staphylococcies du tissu cellulaire sous cutané :**

Elles se manifestent le plus souvent sous forme d'abcès, de cellulite ou de phlegmons.

- **L'hydrosadénite :** suppuration chronique des glandes apocrines

- **Le pemphigus épidémique du nouveau né :** dermatose bulleuse évoluant par petites épidémies.

- **La panniculite aiguë nécrosante du nouveau-né et du nourrisson :** nécrose cutanée extensive débutant en général au niveau du tronc sous forme d'un placard rouge et induré s'étendant en curasse. Toutes les muqueuses peuvent être infectées.

III.2.2. Les septicémies à *Staphylococcus aureus* (45)

Dans les formes communautaires (70% des cas), la porte d'entrée est habituellement cutanée, même minime mais aussi ORL, dentaire, urinaire, ou utérine. elle reste cependant inconnue dans 30% des cas.

Les septicémies iatrogènes (30% des cas) (45) sont également fréquentes. Elles sont aggravées par le caractère fréquemment polymyxique des staphylocoques en cause. Quatre formes évolutives peuvent être schématiquement isolées, bien que des passages de l'un à l'autre des modes évolutifs soient toujours possibles :

- **Les formes aiguës fulminantes**

L'évolution de ces formes est foudroyante. La mort survient en deux à cinq jours sans que le traitement n'ait eu le temps d'être réellement actif.

- La staphylococcie maligne de la face

Elle est consécutive à des manoeuvres intempestives d'un furoncle ou d'un anthrax de la lèvre supérieure, de l'aile du nez, du pli nasogénien ou de la face. Elle se présente sous forme d'un placard rouge violacé chez le sujet à carnation claire, froid, peu douloureux sans bourrelet périphérique.

Bien traitée, la guérison est obtenue sans séquelle en général.

En cas de retard diagnostique et thérapeutique, l'extension se fait vers le tissu cellulaire-orbitaire avec protrusion du globe oculaire et chémosis d'une part et vers une extension du processus phlébitique avec cordons veineux thrombosés visibles sur le front, le cuir chevelu et l'angle de l'oeil d'autre part. La poursuite du processus phlébitique fait courir le risque de survenue d'une thrombophlébite du sinus caverneux avec ophtalmoplégie et troubles méningoencéphaliques dans un contexte d'altération fébrile de l'état général.

Devant ce tableau l'hémoculture est positive et une antibiothérapie adaptée aux données de l'antibiogramme et à bonne diffusion neuroméningée peut permettre la guérison. Les autres formes de septicémies à staphylocoque sont :

- **Formes aiguës septicémiques ou septicémie pure**
- **Formes septicopyohémiques**
- **Formes lentes ou subaiguës traînantes**
- **Endocardites staphylococciques**

Le staphylocoque peut être responsable de diverses autres manifestations en fonction de sa localisation. C'est ainsi qu'on distingue:

III.2.3. Staphylococcies ostéo-articulaires

III.2.4. Myosites staphylococciques

III.2.5. Staphylococcies pulmonaires

III.2.6. Staphylococcies urogénitales

III.2.7. Staphylococcies neuroméningées

III.2.8. Staphylococcies non suppuratives

- Syndrome des enfants ébouillantés (Scaled-Skin Syndrom: SSS)
- Syndromes scarlatins staphylococciques
- Impétigo bulleux
- Syndrome de nécrose épidermique
- Dermatite exfoliatrice du nouveau-né
- Syndrome de choc staphylococcique
- Entérocolites staphylococciques

**CHAPITRE IV : DIAGNOSTIC AU
LABORATOIRE**

IV.1. DIAGNOSTIC DIRECT

IV.1.1. Les prélèvements

Avec une asepsie rigoureuse les prélèvements se font en fonction du type et du site de l'infection. Exemple : c'est ainsi que pour un abcès on prélève du pus et pour une septicémie on effectue des hémocultures.

IV.1.2. Etude au laboratoire

- Examen Macroscopique

Il permet de noter l'aspect, la couleur et la consistance du produit pathologique prélevé.

- Examen microscopique

*L'examen à l'état frais montre des cocci immobiles.

*L'examen après coloration de GRAM montre des cocci à GRAM positif groupés en amas, isolés ou par paire (diplocoques).

- Culture

Il existe des milieux d'isolement comme: La gélose ordinaire, la gélose enrichie type MUELLER HINTON et le milieu de CHAPMAN qui est un milieu sélectif riche en NaCl et contenant du mannitol. Parmi les milieux d'identification, on peut citer la gélose viande-foie qui détermine le type respiratoire, le milieu de HUGH et LEIFSON.

- Identification

Les éléments les plus importants de l'identification sont:

* Cocci à GRAM positif groupés en amas ou isolés,

- * Production de catalase,
- * Anaérobie-aérobie facultatif,
- * Croissance sur gélose hypersalée de CHAPMAN avec fermentation de mannitol,
- * Production de coagulase et de DNase

- Etude antigénique

Cette étude a surtout un intérêt épidémiologique et elle est le complément indispensable des recherches bactériologiques (57). La sérotypie est la méthode la plus utilisée.

Elle consiste à classer les souches sur la base de leur antigènes de surface. Cette sérotypie peut se faire selon plusieurs méthodes :

- * La méthode de PILLET (44) qui caractérise les souches en mettant en évidence, par des sérums, un agglutinogène ou un groupe d'agglutinogènes dominants. C'est ainsi que 14 sérotypes ont été déterminés.

- * La méthode de DEDING et HAUKNES (31, 42) repose sur un autre principe qui est de mettre en évidence, au moyen de "factor sera" préparé par absorption des différents agglutinogènes de types présents à la surface des bactéries. Il existe 14 "facteurs sera".

- * Une méthode standardisée combinant les avantages des deux précédentes méthodes et aisément utilisable en pratique a été mise au point (22, 24).

Elle est essentiellement indiquée dans les septicémies avec endocardite ou avec localisation articulaires. Elle se fait par :

* Le titrage des anti-staphylolysines alpha et gamma. Dans ce cas les taux sont considérés comme significatifs s'ils sont supérieurs à 2 unités/ml pour les alpha et à 1/60 de la dilution du sérum pour les gamma anti-staphylolysines.

* La recherche d'anticorps anti-acide techoïques.

CHAPITRE V. SENSIBILITE AUX
ANTIBIOTIQUES ET MECANISMES DE
RESISTANCE

La plupart des antibiotiques peuvent à des degrés divers être actifs sur les staphylocoques bien que les β -lactamines, les aminosides, les macrolides et apparentés soient les trois familles les plus utilisées. Les mécanismes de résistance aux divers antibiotiques sont divers et variés.

V.1. LES BETA LACTAMINES

Ils agissent en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne.

Les mécanismes de résistance reposent sur deux phénomènes.

- Production de bêtalactamases

Les bêtalactamases sont des enzymes habituellement inductibles. Leurs gènes sont plasmidiques (24). Elles hydrolysent certaines bêtalactamines : pénicilline G, ampicilline et ses dérivés, carboxypénicilline, ureïdopénicilline. Cependant, elles ne détruisent pas la méticilline, les céphalosporines en général et l'imipénème. En outre, l'association d'inhibiteurs des bêtalactamases, sulbactam ou clavulanate permet aux antibiotiques d'éviter l'action des bêtalactamases.

La détection des pénicillinases doit être systématique. Cette détection se fait par un test colorimétrique qui utilise la céfinase ou par l'appréciation du diamètre d'inhibition des bactéries autour du disque de pénicilline G et de l'aspect des colonies en bordures, dix huit heures après la réalisation d'un antibiogramme avec un inoculum de 0,5 unités Mac Farland.

Ainsi, la constatation d'une bordure nette ou sont localisées de grosses colonies permet d'affirmer la production de pénicillinase par la souche quel que soit le diamètre d'inhibition. par contre l'existence d'une bordure floue avec un

diamètre d'inhibition supérieur à 30mm signe l'absence de sécrétion de pénicillinase.

- Modification de la cible de l'antibiotique

C'est le mécanisme de résistance à la méticilline. Dans ce cas il y a synthèse par la souche d'une nouvelle protéine liant la pénicilline appelée PLP2a (37, 38, 59) qui présente une très faible affinité pour toutes les β -lactamines. La synthèse de la PLP2a serait inductible expliquant ainsi le caractère souvent hétérogène au sein d'une population bactérienne et les facteurs d'expression de cette résistance (30, 53).

Les facteurs d'expression de cette résistance sont : un inoculum lourd , une incubation à 37°C en milieu hypersalé (2, 3 ,59), l'obscurité et un pH=7,4. Le disque d'oxacilline est préféré au disque de méticilline trop instable.

La lecture se fait au mieux au bout de 24 heures et la sensibilité à la méticilline sera déterminée en appréciant le diamètre d'inhibition et l'existence ou non de colonies dans la zone d'inhibition. Les souches sont dites sensibles à la méticilline (Méti-S) si le diamètre est supérieur à 20 mm et en l'absence de colonies dans la zone d'inhibition. Les souches sont dites résistantes à la méticilline si le diamètre d'inhibition est inférieur à 20 mm ou s'il existe des colonies dans la zone d'inhibition quels que soient leur taille ou leur nombre.

Selon la sensibilité ou non à l'oxacilline et celle ou non à la pénicilline; la lecture interprétative est la suivante :

* Si une souche de *S. aureus* est sensible à la pénicilline G et à l'oxacilline : elle est dite sauvage et est sensible à toutes les β -lactamines.

* Si une souche est résistante à la pénicilline G et sensible à l'oxacilline, elle est considérée comme résistante également aux aminopénicillines, aux carboxypénicillines et aux ureïdopénicillines.

* Si une souche est résistante à la pénicilline G et à l'oxacilline elle est considérée comme résistante à toutes les β -lactamines.

Notons par ailleurs l'existence de souches de *S. aureus* tolérantes aux β -lactamines par déficit en enzymes autolytiques (48,51).

V.2. LES AMINOSIDES

Ce sont des antibiotiques bactéricides qui inhibent la synthèse des protéines au niveau des ribosomes (25). Chaque type d'aminoside agit au niveau d'une protéine ribosomale (17).

Les souches sauvages de *S. aureus* sont naturellement sensibles aux aminosides.

La résistance se fait par l'intermédiaire d'enzymes, dont la synthèse est codée par des gènes plasmidiques. Ainsi :

- La résistance à la streptomycine est due à la production d'une enzyme APH3 ou ANT6 ou ANT9 mais elle est parfois due à une mutation au niveau du ribosome (cas des souches méticilline-résistantes) (33).

- La résistance à la kanamycine et à la néomycine est due à la synthèse d'une phosphotransférase APH3' de type III codée par un plasmide (15, 52). Cette phosphotransférase modifie partiellement l'amikacine (15, 52). La résistance de type KGT (kanamycine, gentamycine, tobramycine) est due à la synthèse d'enzymes codées par un gène chromosomique en Europe ou par un gène plasmidique aux U.S.A.

- La résistance à la kanamycine et à la tobramycine est due à la production d'une ANI. Cette ANI modifie aussi partiellement la néomycine et l'amikacine (34, 52). L'étude des enzymes impliquées dans les phénomènes de résistance de *S. aureus* aux aminosides a permis de déterminer des "phénotypes de résistance" qui permettent de déduire l'activité *in vivo* à partir de l'activité *in vitro*.

Ainsi un phénotype de résistance à la gentamicine, à la kanamycine et à la tobramycine implique une résistance à tous les aminosides. Un phénotype de résistance à la kanamycine et ou à la tobramycine implique une résistance à l'amikacine ou à la nétilmicine.

V.3. LE GROUPE MACROLIDE, LINCOSAMINE, STREPTOGRAMINE (M, L, S)

Ces antibiotiques se fixent sur la sous unité 50s du ribosome et inhibent la synthèse protéique. L'expression phénotypique de cette résistance est de deux types :

- Résistance constitutive : La souche est résistante à tous les macrolides, aux lincosamines, aux streptogramines B. Le constituant A des synergistines n'est pas atteint et la synergie entre streptogramines A et B persiste d'où conservation de l'activité de la pristinamycine (12).

L'existence de rares souches résistantes à la pristinamycine est liée à la production d'une acétyltransférase inactivant les streptogramines (35, 37).

La résistance aux streptogramines A et B est codée par des gènes situés sur le plasmide qui contient par ailleurs les gènes de résistance à la kanamycine et à la tobramycine (12, 20).

- Résistance inductible : Elle intéresse dans ce cas l'oléandomycine et l'erythromycine. La sensibilité aux autres macrolides, aux lincosamines et aux streptogramines A et B reste conservée. Les rares souches résistantes au facteur A des synergistines mais sensibles au facteur B sont sensibles à l'erythromycine mais résistantes à la lincosamine.

L'erythromycine, la lincomycine et la pristinamycine sont utilisées pour la détermination de différents profils de sensibilité.

- Le premier profil concerne les souches sensibles à ces trois antibiotiques. Elles sont dites sauvages et sont sensibles au groupe (M,L,S).

- Le deuxième profil de sensibilité concerne les souches qui ne sont résistantes qu'à l'erythromycine. Ces souches sont considérées comme sensibles aux lincosamines et aux streptogramines mais résistantes à la roxithromycine et à la clarithromycine.

- Le troisième profil concerne les souches résistantes à l'erythromycine et à la lincomycine mais sensibles à la pristinamycine.

V.4. LES QUINOLONES

Ils inhibent la synthèse de l'ADN par action sur l'ADN gyrase.

Il existe une résistance naturelle de *S. aureus* à l'acide nalidixique.

La résistance acquise est d'origine chromosomique.

Pour les quinolones, la résistance à une fluoroquinolone notamment la ciprofloxacine doit faire considérer la souche comme résistante à toutes les autres fluoroquinolones.

V.5. ASSOCIATION SULFAMIDE + TRIMETHOPRIME

C'est un inhibiteur de la synthèse bactérienne.

La résistance se fait par mutation ou par acquisition de plasmide de résistance.

V.6. FOSFOMYCINE

C'est un inhibiteur de la synthèse de la paroi bactérienne.

La résistance se fait par mutation chromosomique.

V.7. LA RIFAMPICINE

C'est un inhibiteur de la synthèse de l'ADN.

La résistance se fait par mutation.

V.8. LA VANCOMYCINE

C'est un aminoglycoside qui inhibe la synthèse de la paroi bactérienne.

V.9. LES CYCLINES

Ils sont peu utilisés dans les staphylococcies.

La résistance est habituellement d'origine chromosomique.

V.10. LE CHLORAMPHENICOL

La résistance se fait grâce à la sécrétion d'une acétyltransférase codée par un petit plasmide. Cette acétyltransférase entraîne l'inactivation du produit.

I. LE CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Cet hôpital regroupe les services suivants :

- la clinique des Maladies Infectieuses Ibrahima Diop Mar dans l'enceinte de laquelle se trouvent le laboratoire de Bactériologie-Virologie et celui de Parasitologie-Mycologie,
- le service de Neurologie auquel est rattaché celui de Kinésithérapie,
- le service de Neurochirurgie,
- le service de Psychiatrie,
- le service de Pneumophtisiologie,
- le laboratoire de Biochimie,
- le service de Radiologie,
- et la Pharmacie.

Dans l'enceinte de l'hôpital se trouvent :

- l'Hôpital d'Enfants Albert Royer (HEAR) qui possède en son sein un laboratoire d'Analyse.
- l'Institut de Léprologie Appliquée de Dakar (ILAD)

I.2. LE LABORATOIRE DE BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE DE FANN

Il se trouve dans l'enceinte de la clinique des Maladies Infectieuses Ibrahima Diop Mar et comprend :

- une grande salle subdivisée en paillasses où sont réalisées les diverses manipulations.
- une salle de réception

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL

CHAPITRE I : CADRE DE L'ETUDE

- une salle de stérilisation où sont réalisés le nettoyage, la stérilisation du matériel ainsi que la préparation des réactifs et des milieux de culture,
- une salle de prélèvement
- des toilettes.

Le personnel du laboratoire comprend :

- un Professeur,
- un Maître-Assistant,
- deux Internes en pharmacie,
- deux Internes en médecine,
- cinq Techniciens
- un garçon de laboratoire.

Le laboratoire traite des prélèvements de malades hospitalisés et de malades externes de différents services du CHU de FANN.

Il reçoit aussi des prélèvements venant d'autres structures sanitaires

CHAPITRE II : MATÉRIELS ET MÉTHODES

II.1. SOUCHES ETUDIÉES

L'étude a porté sur un total de cent quarante neuf souches de *S. aureus* isolées entre 1994 et 1996.

Elles ont été isolées à partir de divers produits pathologiques (**tableau II**)

Tableau II : Origine des souches de *S. aureus* isolées à Dakar

Produits pathologiques	Nombre	Pourcentage (%)
Pus	97	65,10
Sang (Hémoculture)	19	12,75
Expectorations	5	03,36
Prélèvement de gorge	6	04,03
Urines	7	04,70
Prélèvements vaginaux	15	10,06
Total	149	100

II.2. MILIEUX ET REACTIFS

II.2.1. Pour l'isolement

L'isolement a été réalisé sur un milieu riche : la gélose de MUELLER HINTON et sur milieu sélectif de chapman.

II.2.2. Pour l'antibiogramme

La sensibilité des souches a été testée en utilisant la méthode de diffusion en gélose (antibiogramme standard) pour la détermination des constantes minimales inhibitrices (C.M.I).

- Pour l'antibiogramme standard :

le milieu de culture utilisé est la gélose de MUELLER HINTON et l'inoculum a été préparé à partir de l'eau physiologique stérile.

Les antibiotiques suivants ont été testés :

Oxacilline (OX)

Gentamicine (GM)

Tobramycine (T)

Kanamycine (K)

Erythromycine (E)

Pristinamycine (PT)

Chloramphénicol (C)

Cotrimoxazole (SXT)

Norfloxacine (NOR)

Acide Fusidique (FA)

Vancomycine (VA)

- Pour la recherche de la résistance hétérogène

L'appréciation de la méticillino-résistance a été effectuée par la recherche de la résistance hétérogène par diffusion du disque d'oxacilline sur gélose MH hypersalé qui contient 5% de NaCl incubé à 37°C.

- Pour la détermination des concentrations minimales inhibitrices.

* Les milieux de culture suivants ont été utilisés : géloses MH et MH hypersalé.

* Les antibiotiques suivants ont été testés : Oxacilline, Ceftriaxone, Cotrimoxazole, Vancomycine.

Ces antibiotiques sont commercialisés sous forme de poudre.

* Les solvants utilisés sont :

◦ l'eau distillée stérile pour l'oxacilline la ceftriaxone et la vancomycine,

◦ la soude à 0,1 N pour le sulfaméthoxazole,

◦ l'acide chlorhydrique à 0,5 M pour le triméthoprim.

* Le diluant utilisé pour tous ces antibiotiques étudiés est l'eau distillée stérile.

* L'appareil utilisé est le DENLEY MULTIPPOINT INOCULATOR : c'est un appareil comprenant 21 cupules 21 pointes stérilisables.

* La préparation de l'inoculum a été effectuée avec de l'eau physiologique stérile.

II.3. METHODES

II.3.1. Isolement et Identification

L'isolement et l'identification de *S. aureus* ont été effectués selon les techniques classiques en pratique de laboratoire (**figure1**).

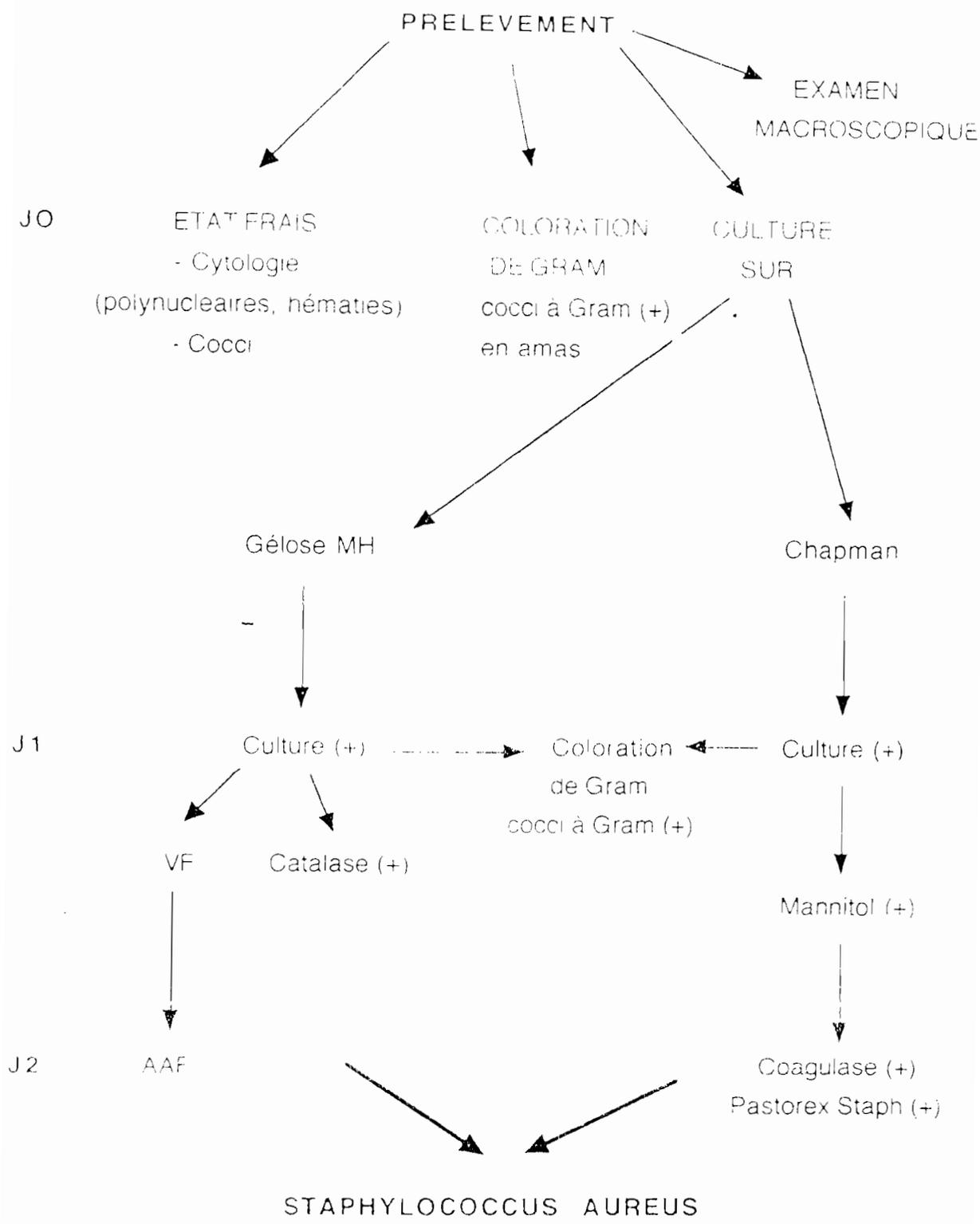


Figure 1 : Isolement et identification de Staphylococcus aureus

II.3.2. Étude de la sensibilité des antibiotiques

- Méthode de diffusion en milieu gélose

Pour l'antibiogramme et la résistance hétérogène, l'étude a porté sur les cent quarante neuf souches isolées.

*** Technique**

C'est la technique de CHABBERT (10) qui a été utilisée . Dans cette technique, on coule de la gélose MH en boîte de pétri sur une épaisseur de 4 mm. Puis, on réalise, à partir de colonies pures, une suspension correspondante à une turbidité de 0,5 unités Mac Farland. Ensuite, on fait une dilution au 1/100 de cette suspension.

L'ensemencement se fait par inondation de la gélose avec l'inoculum bactérien puis on aspire l'excédent et on sèche à l'étuve les boîtes.

Après séchage, les disques d'antibiotiques sont déposés avec un distributeur puis on incube les boîtes à 37 ° C à l'étuve pendant 24 heures.

*** Les critères d'interprétation**

Les résultats sont exprimés en bactéries sensibles, résistantes ou intermédiaires en reportant le diamètre d'inhibition mesuré autour du disque d'antibiotique sur l'échelle de concordance fournie par le fabricant du disque

- Résistance hétérogène

Elle est effectuée sur gélose MH hypersalée (5%) avec un disque d'oxacilline. On utilise la même technique que celle de l'antibiogramme standard, mais l'inoculum est ici plus lourd.

La résistance hétérogène se traduit par la présence de colonies à l'intérieur de la zone d'inhibition ou un diamètre d'inhibition inférieur à 20 mm

- Méthode de dilution en milieu gélosé

Nous avons testé soixante-dix-huit souches.

La souche de référence *S. aureus* ATCC 29213 a également été testée.

*** Technique**

° Préparation de la gamme de dilution des antibiotiques

Une série de 13 tubes à hémolyse contenant 1 ml d'eau distillée stérile est préparée pour chaque antibiotique à tester.

A partir d'une solution mère de l'antibiotique titrant 5120 ug/ml, des dilutions de demie en demie sont réalisées et incorporées dans 19 ml de MH ou de MH à 5% de NaCl selon l'antibiotique. On obtient alors 5120 ug dans 20 ml correspondant à 256 ug/ml. La gamme de concentration est la suivante : 256 ug/ml ; 128 ug/ml ; 64 ug/ml ; 32 ug/ml ; 16 ug/ml ; 8 ug/ml ; 4 ug/ml ; 2 ug/ml ; 1 ug/ml ; 0,5 ug/ml ; 0,25 ug/ml ; 0,125 ug/ml ; 0,06 ug/ml.

° Préparation de l'inoculum

Les souches sont mises en suspension dans de l'eau physiologique. On ajuste la turbidité à 0,5 unités Mac Farland. On réalise ensuite une dilution au 1/20 à partir de cette suspension.

° L'ensemencement

Elle se fait à l'aide de l'ensemencement multipoint automatique (DENLEY MULTIPOINT INOCULATOR) qui permet d'ensemencer à la fois 21 souches bactériennes sur une même boîte et qui délivre un micromètre pour chaque souche.

Après l'inoculation, les boîtes sont laissées sur la pailleuse jusqu'à séchage de l'inoculum. Ensuite elles sont incubées à 37° C à l'étuve pendant dix-huit heures.

Une boîte sans antibiotique et une boîte avec de l'eau distillée stérile sont également ensemencées comme témoins; elles permettent de vérifier la qualité de l'inoculum.

° Lecture et interprétation

La lecture se fait selon les critères suivants :

- . La présence d'une seule colonie visible à l'oeil nu au point d'inoculation traduit la résistance pour la dilution considérée.
- . L'absence de colonies visibles traduit la sensibilité pour la dilution considérée.

Les souches de référence permettent un contrôle de qualité des manipulations en comparant leur C.M.I avec celles données par le fournisseur de ces souches.

- . Calcul de la C.M.I 50% et de la C.M.I 90%

Les C.M.I 50% et les C.M.I 90% sont données par la formule suivante :

$$X = \frac{A - B}{C - B} \times (Z - Y) + Y$$

Si X = C.M.I 50%

A = moitié des souches étudiées

B = effectif cumulé immédiatement inférieur à A

C = effectif cumulé immédiatement supérieur à A

B < A < C

Y = C.M.I de B

Z = C.M.I de C

Si X = C.M.I 90%

A = 90% des souches étudiées

B = effectif cumulé immédiatement inférieur à A

C = effectif cumulé immédiatement supérieur à A

$B < A < C$

Y = C.M.I de B

Z = C.M.I de C

. Les valeurs critiques des antibiotiques testés sont répertoriées au tableau suivant :

Tableau III : Valeurs critiques des antibiotiques testés par la méthode de dilution en milieu gélosé

Antibiotiques	Valeur critique
Oxacilline	2ug/ml
Gentamicine	4ug/ml
Ceftriaxone	4ug/ml
Sulfaméthoxazole Triméthoprim	2ug/ml
Vancomycine	4ug/ml

CHAPITRE III : RESULTATS

III.1. RESULTATS DE L'ANTIBIOGRAMME STANDARD

III.1.1. Sensibilité à la méticilline

Sur les 149 souches, 99 ont présenté une résistance à la méticilline soit 66,4% (Figure 2).

III.1.2. Sensibilité aux macrolides et apparentés

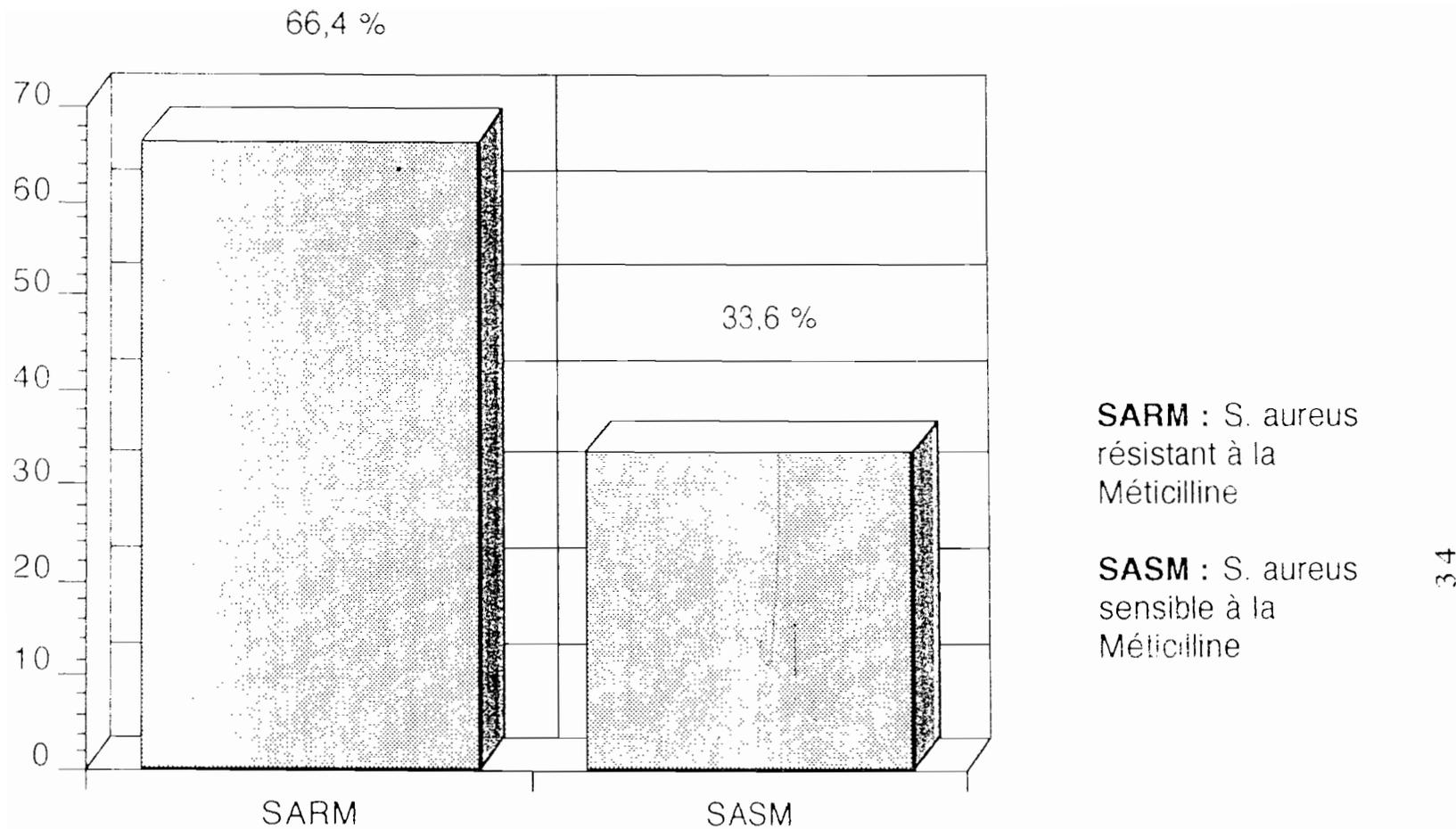
70,6% des souches ont présenté un phénotype sauvage, sensibles aux macrolides, lincosamines et streptogramines.

Les phénotypes de résistance représentent 26,4%, dont 21,6% pour le phénotype LSA, et 2% pour le phénotype MLSB constitutionnel.

III.1.3. Sensibilité aux autres antibiotiques (Figure 3)

La sensibilité des souches de *S. aureus* testées est de :

- 91% vis-à-vis des aminosides,
- 72,2% vis-à-vis du chloramphénicol,
- 89,6% vis-à-vis du cotrimoxazole,
- 100% vis-à-vis de la vancomycine,
- 94% vis-à-vis de l'acide fusidique,
- 84,5% vis-à-vis de la norfloxacine.



**Figure 2 : Prévalence des SARM
(Staphylococcus aureus résistants à la Méricilline)**

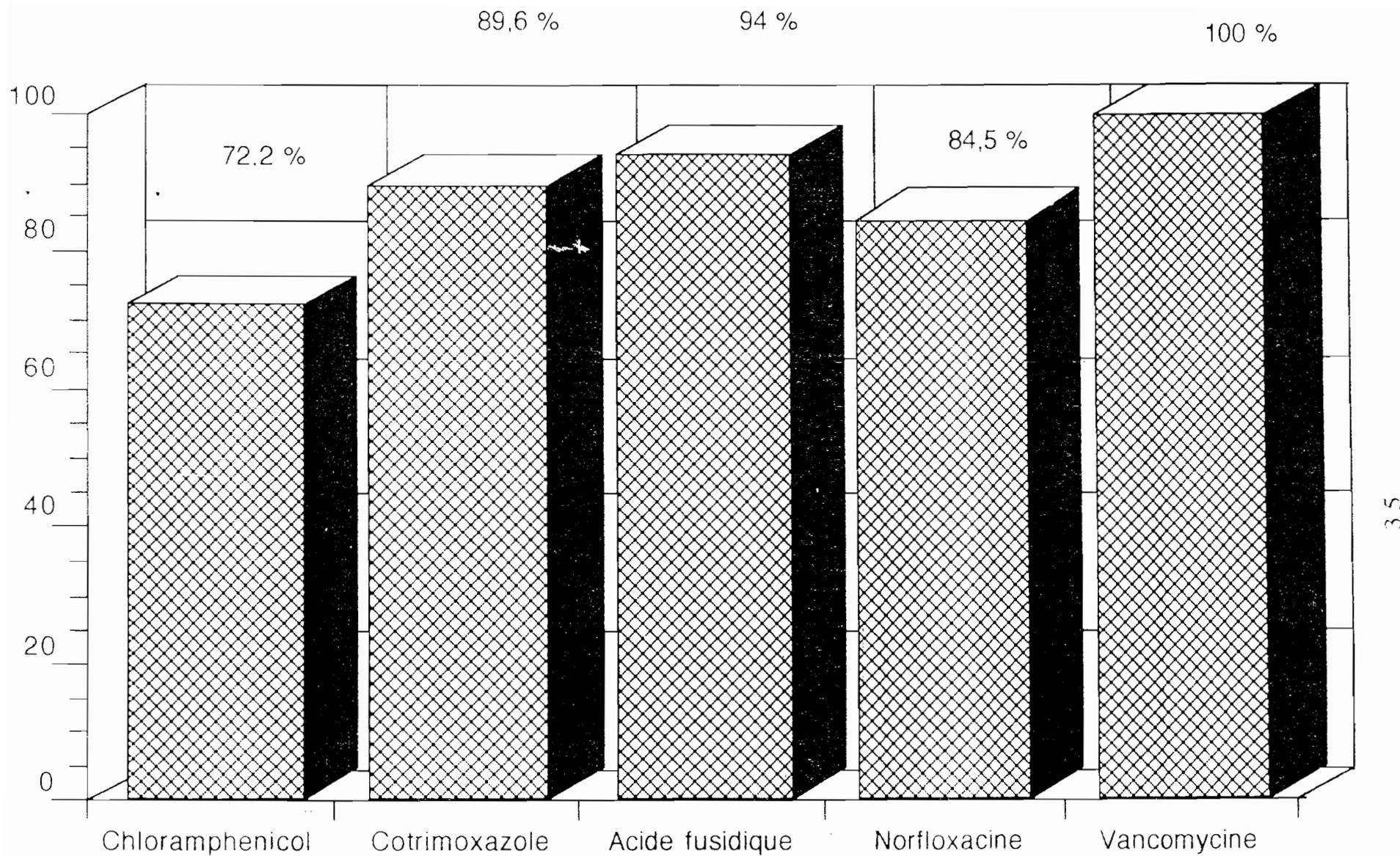


Figure 3 : Sensibilité aux autres antibiotiques

III.2. RESULTATS DE LA DETERMINATION DES C.M.I.

Le calcul des C.M.I 50 a donné les résultats suivants:

- Oxacilline : 1,052 ug/ml
- Ceftriaxone : 4,74 ug/ml
- Cotrimoxazole : 0,051 ug/ml
- Vancomycine : 0,920 ug/ml

Les effectifs cumulés des souches inhibées sont représentés à la figure 4.

Effectifs cumulés de
souches inhibées

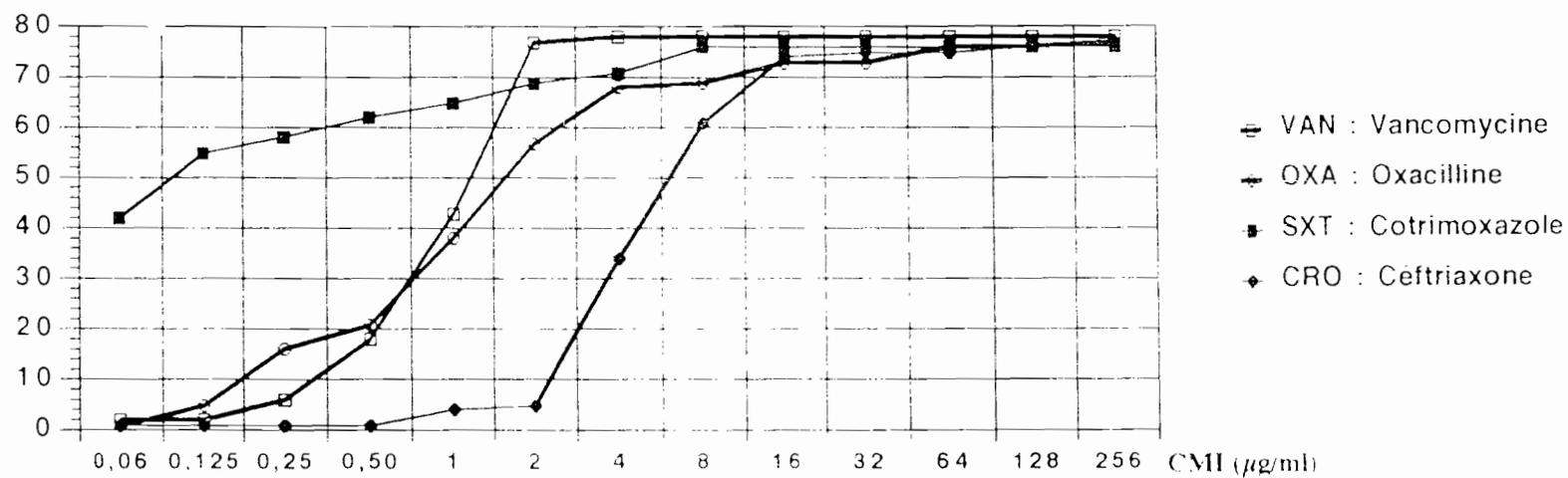


Figure 4: Effectifs cumulés de souches de *Staphylococcus aureus* methicillino-resistantes (SARM) isolées à Dakar (n = 78)

CHAPITRE IV : COMMENTAIRES

IV.1. SENSIBILITE A LA METICILLINE

La résistance à la méticilline des souches de *S aureus* est un phénomène assez répandu à l'heure actuelle, et son incidence augmente au fil des années. A Dakar ce taux est passé de 3% en 1984 (14) à 34% en 1992 (47).

En 1995, à l'institut pasteur de Dakar il a été noté que 50,5% des souches de *S. aureus* étaient méticillines-résistantes (26).

Ce travail a montré une augmentation du pourcentage de souches résistantes à la méticilline à 66,4%. Cette notion a été signalée par d'autres auteurs à travers le monde, en Indonésie, et au Japon notamment (56, 58).

La surveillance de la méticillino-résistance est d'autant plus importante qu'elle s'accompagne d'une résistance à toutes les autres β -lactamines (1). Cette résistance croisée est liée à la production par les souches concernées d'une nouvelle protéine liant la pénicilline (PLP), différente de la cible habituelle, et qui présente une faible affinité vis-à-vis de toutes les β -lactamines (58).

La prévalence de la méticillino-résistance est variable selon les régions. En Italie, TRIPODI (49) rapportait 49% de souches de SARM en 1994, alors que ce taux était de 9,6% en Indonésie, de 57% au Japon en 1989 et de 57% en Australie en 1994 (56).

Aux U.S.A. , cette variation s'étend de moins de 5% dans certains hôpitaux à plus de 60% dans d'autres (8).

En Afrique, DE SOUZA a rapporté un taux de 25% trouvé à Lomé en 1988 (19).

IV.2. MACROLIDES ET APPARENTES

La majorité de nos souches (70,6%) sont sensibles aux macrolides et apparentés : il s'agit de souches présentant un phénotype sauvage.

Parmi les souches à phénotype résistant, 21,6% résistent à la fois aux lincosamines et aux streptogramines (phénotype LSA), alors que le phénotype MLSB inductible (sensible aux lincosamines et aux streptogramines) représentent 2%. L'action des macrolides sur nos souches à la spiramycine est bonne dans l'ensemble. Nos résultats sont proches de ceux de CHRYSOSTOME et de FALL.

En effet, en 1985, CHRYSOSTOME (14) obtenait 60% de souches sensibles à la spiramycine et 86% de souches sensibles à la lincomycine. Quant à FALL (21) ; elle enregistrait en 1992, 45% de souches sensibles à la spiramycine et 52% sensibles à la lincomycine.

IV.3. SENSIBILITE DES SOUCHES AUX AUTRES ANTIBIOTIQUES

Les souches de SARM sont réputées multirésistantes (58). Cette multirésistance est liée à la circulation d'un clone multirésistant de SARM (18). Ce qui n'est pas le cas de nos souches mais les niveaux de résistance semblent variables.

IV.3.1. Aminosides

Vis-à-vis des aminosides, la lecture interprétative de nos résultats montre 91% de souches sauvages. Nos résultats sont identiques à ceux de

CHRYSTOSTOME (14) en 1985 : 91% et comparables à ceux de l'Institut Pasteur en 1995 (26) : 93,8% .

Les aminosides constituent de bons anti-staphylococciques.

IV.3.2. Cotrimoxazole

89,6% de nos souches sont sensibles au cotrimoxazole. Ce chiffre est proche de celui de l'Institut Pasteur de Dakar (81,8%) en 1995 (26) et de celui de CHRYSTOSTOME (14) qui était de 94% .

Cependant en 1992 seules 48% des souches isolées par FALL (21) étaient sensibles au cotrimoxazole. Ce bas niveau de sensibilité de *S. aureus* vis-à-vis de ce produit était rattaché à son utilisation abusive et intempestive. Reste à savoir les raisons de cette nouvelle acquisition de sensibilité.

IV.3.3. Fluoroquinolones

La sensibilité de nos souches à la norfloxacine est bonne : elle est de 84,5%.

Ces résultats sont proches de ceux trouvés par FALL (21) : 83 % en 1992.

L'existence de résistance croisée entre les fluoroquinolones fait conclure à une bonne activité des différents antibiotiques de cette famille sur les souches de *S. aureus* .

IV.3.4. Vancomycine

Elle a une activité excellente. L'absence de souches résistantes dans notre étude a déjà été notée dans d'autres études (39, 40). Cependant, l'émergence de souches résistantes à la vancomycine a été signalée au Japon (58).

IV.3.5. Chloramphénicol

Nous notons une bonne sensibilité au chloramphénicol. Il est actif sur 72,2 % des souches. Ce résultat est superposable à celui obtenu en 1995 (14) qui était de 86% ; mais il diffère de celui de DE SOUZA à Lomé (19) qui était de 24,10%.

IV.2.7. Acide fusidique

La sensibilité de nos souches à cet antibiotique a été bonne. En effet 94 % de nos souches sont sensibles à cet antibiotique. Nos résultats sont comparables à ceux de MIGUEL en France (39) qui a obtenu 96% de sensibilité.

Au vu de nos résultats à Dakar, les antibiotiques à utiliser en cas d'antibiothérapie probabiliste antistaphylococcique pourraient être choisis entre les aminosides, les fluoroquinolones et l'acide fusidique. À défaut on peut avoir recours au cotrimoxazole et au chloramphénicol. L'utilisation de l'oxacilline se ferait au mieux après test de sensibilité.

Quant à la vancomycine, elle doit être protégée notamment par une prescription raisonnée en la réservant par exemple aux formes graves de staphylococcies et à un usage hospitalier, d'autant que des souches résistantes commencent à être isolées dans d'autres régions du monde.

CONCLUSION

Les infections à *S. aureus* peuvent être mortelles et justifient souvent une antibiothérapie probabiliste de première intention, secondairement adaptée aux résultats de l'antibiogramme.

C'est pourquoi il importe pour le clinicien de donner la meilleure antibiothérapie basée sur une bonne sensibilité du germe.

Cela n'est possible que si le laboratoire de bactériologie entre autres activités effectue une surveillance de la sensibilité des bactéries vis-à-vis des différents antibiotiques utilisés.

C'est ainsi que ce travail a été réalisé dans le but d'apprécier l'ampleur de la résistance des souches de *S. aureus* aux pénicillines du groupe M qui sont généralement utilisés comme traitement anti-staphylococcique de première intention, et de proposer des traitement alternatifs.

Notre étude s'est déroulée au laboratoire de Bactériologie-Virologie du CHU de FANN. Elle a concerné 149 souches de *S. aureus* isolées de divers produits pathologiques entre 1994 et 1996.

Ces souches ont été testées à différents antibiotiques par la technique de diffusion en gélose (antibiogramme) et la technique de dilution en gélose pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (C.M.I). La recherche de la méticillino-résistance a été réalisée par la diffusion du disque d'oxacilline sur gélose MUELLER HINTON hypersalée.

La prévalence des souches méticillino-résistantes a été de 66,4 %, ce qui implique autant de résistance à toutes les β -lactamines.

Toutes les souches ont été sensibles à la vancomycine.

Les autres antibiotiques les plus actifs étaient l'acide fusidique (94 %), les aminosides (91 %), le cotrimoxazole (89,6 %) et la norfloxacine (84,5 %).

La plupart des souches présentaient un phénotype sauvage vis-à-vis des macrolides et apparentés (70,6 %).

Au vu de ces résultats les recommandations suivantes pourraient être faites :

- l'utilisation en première intention en cas d'infection staphylococcique et selon le cas d'antibiotiques appartenant à la famille des aminosides, à la famille des fluoroquinolones. A défaut on peut avoir recours au cotrimoxazole et au chloramphénicol. Quant à la pénicilline M; son utilisation se ferait au mieux après test de sensibilité avec notamment la recherche de la résistance hétérogène.

- La protection de la vancomycine notamment par une prescription raisonnée, en la réservant par exemple aux formes graves de staphylococcies et à un usage hospitalier, d'autant que des souches résistantes commencent à être isolées dans d'autres régions du monde.

- La poursuite d'une surveillance régulière de l'évolution de la sensibilité des souches de *S. aureus* qui peut varier entre autres en fonction des régions et des habitudes de prescription.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ACAR J.F., COURVALIN P., and CHABBERT Y. A. :
Methicillin - resistant staphylococci: bacteriological failure of treatment with
cephalosporins
Antimicrob. Agents Chemother. 1970, 280 - 285
- (2) ANNEAR D.I.
Detection of methicillin resistance in culture of *S. aureus*
Lancet. 1970, 2, 46
- (3) BARBER M.
Methicillin resistant staphylococci
J. Clin Pathol. 1961, 14, 385-393
- (4) BARBER M., GARROD L.P.
Antibiotic and chemotherapy
Livingstone, **Edinburgh**, 1963, 2-13
- (5) BERGDOLL M. S. :
Enterotoxins in CSF Easmon and C.Adlam : Staphylococci and
Staphylococcal infection.
Academic Press, London, 1983, **Vol. 2**, 559-598
- (6) BISMUTH R. :
Staphylococcus aureus méticillino-résistant hospitalier.
Méd Mal Infect. 1995; 25, 749 - 750

(7) BLAIR J. E. , REO W. :

Phage typing of Staphylococci.

Bull World Health Org., 1961, **24** : 771-784

(8) BOYCE J.M. :

Tracking and managing nosocomial MRSA infections.

Clin Microbiol Infect. 1997; **3**, suppl. 2, 12

(9) CHABBERT Y. A. :

Les antibiotiques en bactériologie médicale. In Daguet G.L. et Chabbert Y. A. :
Les examens de laboratoire en bactériologie.

Ed. Flam. med. sciences, Paris, 1972, **Vol 3**, 213-213

(10) CHABBERT Y.A. :

Antibiogramme : sensibilité et résistance des bactéries aux antibiotiques.

Ed. La Tourelle, Paris, 1963.

(11) CHABBERT Y.A. et BAUDENS J.G. :

Souches de staphylococoques résistantes naturellement à la méticilline et à la
5-méthyl 3-phényl 4-isoxzoyl pénicilline

Annal. Inst, Pasteur, Paris, 1962, **103**, 222-230

(12) CHABBERT Y.A. et COURVALIN P. :

Synergie des composants des antibiotiques du groupe de la streptogramine.

Path. Biol. , 1971, **19** : 613-619.

(13) CHAMBERS H.F., HACKBART C.J., DRAKE T.A., RUSNAK M.G., and SANDE M.A.: Endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in rabbits: expression of resistance to betalactam antibiotics in vitro and in vivo.
J. Infect. Dis. 1984, **149** : 894-903.

(14) CHRYSOSTOME N.J. :
Sensibilité aux antibiotiques de *Staphylococcus aureus* isolé en milieu hospitalier
Thèse Méd. , Dakar, 1984, N° 124

(15) COURVALIN P. , and DAVIES. :
Plamid mediated aminoglycoside phosphotransferase of broad substrate range that phosphorylate amikacin.
Antimicrob. Agents Chemother., 1977 **11** : 619-624

(16) COURTIEU A.L., GUILLERMET F.N., LONGERAY C., MAKAG et CHABBERT Y.A.
Fréquence des staphylocoques présentant une résistance hétérogène à la méticilline et à l'oxacilline en milieu hospitalier
Annal. Inst. Pasteur, Paris, 1964, **107**, 191-197

(17) DAVIES J. :
Aminoglycoside- aminocyclitols antibiotics and their modifying enzymes In William and Wilkins : antibiotics in laboratory Medicine. Baltimore, London; 1980, 474-489.

(18) DE LENCASTRE H. :

Extensive geographic spread of multidrug-resistant (MDR) clones of MRSA
Clin Microbiol Infect. 1997; **3**, suppl. 2 : 13

(19) DE SOUZA C., GBEASSOR M., KOUMAGLO K. :

Sensibilité des souches de *Staphylococcus aureus* isolées à Lomé
Méd. Trop. 1988, **48** (3) 243 - 247.

(20) EL SOHL N., FUACE J.M. , SCHALITA Z., BOUANCHAUD D.H.,
NOVICK R.P. and CHABBERT Y.A. :

Epidemiological and structural studies of *Staphylococcus aureus* R Plasmids
mediating resistance to tobramycin and streptogramins.
Plasmid, 1980, **4** : 117-120

(21) FALL M.I. :

Comportement vis-à-vis des antibiotiques de 94 souches de *Staphylococcus aureus* isolées en situation pathogène au CHU de FANN à Dakar.
Thèse Pharm., 1992 n°83

(22) FLANDROIS J.P., FLEURETTE J. and BEAR H. :

Evaluation of *Staphylococcus aureus* serotyping method.
Zbl. Bakt. Hyg. I Abt. Orig., 1978, **241** : 279-245.

(23) FORSGREN A., GHETIE V., LINDMARK., SJOQUIST J. :

Protein A and its exploitation. In EASMON C.S.F. and ADLAM C. :
Staphylococci and staphylococcal infections.
Academic press, London, 1983, 429-480

(24) FRERE J.M. and JORIS B. :

Beta lactamases as the main resistance factor to penicillin related antibiotics.

Ann. biol. Clin., 1988, **46** : 151-156.

(25) GALE E.F., CUNDLIFE E., REYNOLDS P., RICHMOND M.H. and WARING M.J. :

Inhibitor of the smaller ribosomal subunit. In the molecular basis of antibiotic action.

John Willey and sons, London, New York, Sidney, Toronto, 1981, 418-442.

(26) GENTILE B., ADAM F. :

Staphylococcus aureus. In La lettre aux Médecins.

Inst. Pasteur éd., Dakar, 1995, n° 4.

(27) GROJEC P.L., JELSASZEWICZ J. :

Staphylococcal leucocidin Planton Valentin Type.

J. Toxicol., 1985, **4** : 133-189

(28) GUTMANN L. et GOLDSTEIN F. : Staphylococques et bêta - lactamines. In "COURVALIN P., GOLDSTEIN F., PHILIPPON A., SIROT J.: l'antibiogramme".

Mpc - vidéom éd., Paris, 1985, **1** : 23 - 28

(29) HAJE K., MARSALEK; :

Evaluation of classificatory criteria for staphylococci

Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt., 1976, **Suppl. 5**, 11-21

(30) HARTMAN B.J and TOMASZ A. :

Low affinity penicillin binding protein associated with beta lactamase resistance in *Staphylococcus aureus*

J. Bacteriol., 1975, **158** : 513-516.

(31) HAUKENES G. :

Serological typing of *Staphylococcus aureus* Technical aspect.

Acta Pathol. Microbiol. Scand., 1967, **70** : 590-600

(32) JELJASZEWICZ J., SWITALSKI L.M., ADLAM C. :

Staphylocoagulase and lumping factor. In *Staphylococci and Staphylococcal infections*.

Academic Press, London, 1983, **2**, 525-557

(33) LACREY R.W.:

Antibiotic resistance plasmids and *Staphylococcus aureus* and their clinical importance.

Bacteriol. Rev., 1975, **39** : 1-32

(34) LE GOFFIC., BACCA B., SUSSY C.J., DUBLANCHET A. ET DUVAL J.
AHT (4') : une nouvelle nucléotidyl transférase d'aminoglycosides isolée de *Staphylococcus aureus*.

Ann. Microbiol. Inst. Pasteur, 1976, **127 A** : 391-399

(35) LE GOFFIC F., CAPMAU M.L., ABBE J., CERCEAU C.,
DUBLANCHET A. and DUVAL J. :

Pasmid mediated pristinamycin resistant : pH 1A, a pristinamycin 1A hydrolase.

Ann. Microbiol., 1977, 128 B : 471-474.

(36) LE GOFFIC F., CAPMAU M.L., BONNET D., CERCEAU C., SOUSSY
C., DUBLANCHET A. and DUVAL J. :

Pasmid pristinamycin resistant PACII A : a new enzyme wich modifies
pristinamycin II A

J. Antibiol., 1977, **30** : 665-669.

(37) MALOUIN F., BRYAN L.E. :

Modification of protein binding proteins as mechanism of beta lactam
resistance.

Antimicrob. Agents Chemother., 1986, **30** : 1-5

(38) MEIDEIROS A.A

Bétalactamases

Brit. Med. Bull., 1984, **40** : 18-27

(39) MIQUEL M., BLAISE D., STOPPA A. M., MARRANINCHI D.:

Sensibilité aux antibiotiques dont l'acide fusidique de 1475 souches de
staphylocoque isolées dans un institut de cancérologie en 1989 et 1990.

Méd Mal Infect. 1992, **22** : 855 - 858.

(40) MUSSO D.:

Sensibilité des Staphylocoques aux antibiotiques et traitement des staphylococcies.

Médit. Méd. 1993, **9** : 22 - 24.

(41) NDULUE A.N. and FLANDROIS J.P. :

Immunochemical studies of *Staphylococcus aureus* . Oeding Haukenes antigen a5 : a phosphorus containing polysaccharide.

J. Gen. microbiol., 1983, **129** : 3603-3610.

(42) OEDING P.

Serological typing of staphylococci.

Acta Pathol. Microbiol. Scand., 1957, **93** : 356-363.

(43) PIEMONT Y., RIFAIT S. et MONTEIL H.

Les exfoliatines de *S. aureus*

Bull. Inst. Pasteur, 1988, **86** : 263-296.

(44) PILLET J., ORTA B. et CORREIERS. :

Serotypie des staphylococcies. Intérêt d'une réduction du nombre de souches types utilisées.

Ann. Inst. Pasteur, 1967, **113** : 364-374.

(45) PLY E.

Maladies Infectieuses

Ed. C et R, 1986, **9e édit.**, 115-131

(46) RICHET H., HAUTEFORT B. et LAGRAGE H.

Bactériologie et écologie des infections à staphylocoques

Rev. Prat., 1982, **32**, 3119-3131.

(47) SOW A.I., FALL M.I., BOYE C.S., GAYE-DIALLO A., DIOP D.,
CISSE M.F., MBOUP S., SAMB A. :

Surveillance de la sensibilité aux antibiotiques des souches de
Staphylococcus aureus isolées en situation pathogène au CHU de Dakar:
pénicillinase, résistance hétérogène.

Méd. Afr. Noire 1993, **40** (6), 407 - 413.

(48) TOMASZ A.

Mode of action of beta lactamine. A microbiologist's view in :
DEMAIN A.L. and SOLOMON. N. Antibiotics containing the beta lactam structure.

Springer, VERLAG, BERLING, HEIDELBERG, NEW YORK, TOKYO, 1983,
15-96.

(49) TRIPODI M.F., ATTANASIO V., ADINOLFI L.E., FLORIO A., CIONE P.,
CUCURULLO S. :

Prevalence of antibiotic resistance among clinical isolates of methicillin-
resistant Staphylococci.

Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1994, **13** (2) : 148 - 152.

(50) TUOMANENE

Antibiotic tolerance among clinical isolates of bacteria. Antimicrob **Agents
Chemother.**, 1986, **30** : 521-527.

(51) TUOMANENE, DURACK D.T., TOMASZA

Antibiotic tolerance among clinical isolates of bacteria

Antimicrob Agents Chemother, 1986, **30** : 521-527.

(52) UBUKATA K., YAMASHITA N., GOIOH A. and KONNO M.

Purification and characterization of aminoglycoside-modifying enzyme from *S. aureus* and *S. epidermidis*

Antimicrob. Agents Chemother., 1984, **25** : 754-759

(53) UBUKATA K., YAMASHITA N., KONNO M.

Occurrence of beta lactamin inducible penicillin binding protein in methicillin-resistant staphylococci.

Antimicrob. Agents Chemother., 1985, **27** : 851-857.

(54) UHLEN M., LINDBERG M. and PHILIPSON L. :

The gene of staphylococcal protein A

Immunology Today, 1984, **5** : 244-248

(55) VACHO F., RENIER B.: Les infections à Staphylocoques méthicilline résistants.

J. Infect. Dis. 1984, **149** : 894 - 903.

(56) WARSA U.C., OKOUBA T., OKAMOTO R.:

Antimicrobial susceptibilities and phage typing of *Staphylococcus aureus* clinical isolates in Indonesia.

J. Infect. Chemother. 1996, **2** : 29 - 33.

(57) W.H.O. Regional Publication.

Hospital acquired infections : guidelines to laboratory method

European series n°4, Copenhagen, 1978.

(58) YAKOTA T.:

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in Japan : its prophylaxis and treatment based on the mechanism.

J. Infect. Chemother. 1996, **2** : 1 - 7.

(58) ZECHOWSKY N.

La résistance des staphylocoques à la méticilline

New Press Med.,1974, **3**, 433-437.