

SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION.....	1
I. <i>Staphylococcus aureus</i>	2
I-1. Taxonomie.....	2
I-2. Habitat.....	2
I-3. Morphologie.....	2
I-4. Caractères de culture.....	3
I-5. Equipements enzymatiques et substances élaborées.....	3
I-5-1. La coagulase ou staphylocoagulase	4
I-5-2. La DNase thermostable	4
I-5-3. La catalase	5
I-5-4. La fermentation du mannitol.....	5
I-5-5. La staphylokinase	5
I-5-6. La FAME (fatty acid modifying enzyme)	5
I-5-7. Les sérines protéases.....	6
I-5-8. Le groupe des hémolysines.....	6
I-5-9. Les exfoliatines	7
I-5-10. Les entérotoxines.....	7
I-5-11. La toxine du choc staphylococcique (TSST1).....	8
I-5-12. L'ACME (arginine catabolic mobile element)	8
I-6. Antibiorésistance	8
I-6-1. Résistance naturelle	8
I-6-2. Résistance acquise aux β-lactamines	8
I-6-3. Résistance acquise aux autres familles d'antibiotiques	10
I-7. Virulence et pathogénie de <i>Staphylococcus aureus</i>.....	11
I-7-1. Facteurs de virulence.....	11
I-7-2. Pouvoirs Pathogènes	12
II. Particularités des souches de SARM.....	13
II-1. Épidémiologie.....	13

II-2. SARM Hospitalier	14
II-3. SARM Communautaire	14
II-4. Virulence des souches de SARM	15
DEUXIEME PARTIE : MATERIELS	16
I. Matériels et méthodes	16
I-1. Critères de sélection des patients	16
I-2. Paramètres étudiés	16
I-3. Procédures d'identification des bactéries commensales	16
I.3.1. Prélèvements nasaux	16
I-3-2. Condition de culture et caractéristiques des géloses.....	17
I-3-3. Identification des souches bactériennes	20
II. RESULTATS.....	21
II-1. Répartition des enfants selon le genre	21
II-2. Répartition des enfants selon leur tranche d'âge.....	22
II-3. Distribution des enfants en fonction du portage nasal de <i>Staphylococcus aureus</i> et du genre	22
II-4. Répartition des enfants selon le portage ou non de SARM.....	23
II-5. Répartition des enfants selon les nombres de jour d'hospitalisation	24
II-6. Répartition des enfants selon la notion de prise d'antibiotique.....	24
II-7. Répartition des enfants selon les renseignements cliniques	25
II-8. Répartition des enfants selon le portage et jours de prise d'antibiotique	26
II-9. Répartition des enfants selon le nombre de jour de prise d'antibiotique	26
II-10. Sensibilité des SARM aux autres Antibiotiques	27
II-11. Répartition des enfants selon le portage nasal et renseignement clinique.....	28
II-12. Répartition des enfants selon le portage nasal et la tranche d'âge	29
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION.....	30
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

LISTE DES FIGURES

	Pages
Figure 1 : Cocci à Gram positif disposés en amas ou en « grappe » caractéristique des Staphylocoques	3
Figure 2 : Gélose MRSA Agar CONDA avec des colonies bleues de SARM	18
Figure 3 : Antibiogramme des souches de <i>S. aureus</i> sur milieu Mueller Hinton	19
Figure 4 : Répartition des enfants selon le genre	21
Figure 5 : Répartition des enfants selon leur tranche d'âges	22
Figure 6 : Répartition des enfants selon le portage nasal de SARM.....	23
Figure 7: Répartition des enfants selon les nombres de jour d'hospitalisation	24
Figure 8: Répartition des enfants selon la notion de prise d'antibiotique	24
Figure 9 : Répartition des enfants selon les renseignements cliniques	25

LISTE DES TABLEAUX

Pages

Tableau I : Distribution des enfants en fonction du portage nasal de <i>Staphylococcus aureus</i> et du genre	22
Tableau II: Répartition des enfants selon le portage et jours de prise d'antibiotique	26
Tableau III : Répartition des enfants selon le jour de prise d'antibiotique	26
Tableau IV : Sensibilité des SARM aux autres Antibiotiques	27
Tableau V : Répartition des enfants selon le portage nasale et renseignement clinique.	28
Tableau VI : Répartition des enfants selon le portage nasal et la tranche d'âge.....	29

LISTE DES ABREVIATIONS

ACME	: Arginine catabolic mobile element
ADN	: Acides désoxyribonucléiques
ARN	: Acide Ribonucléique
CHU-JRB	: Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatanana
Clf	: Clumping factor
CMI	: Concentration minimale inhibitrice
FAME	: Fatty acid modifying enzyme
LBM	: Laboratoire de Biologie Médicale
LPV	: Leucocidine de Panton Valentine
MSCRAMM	: Microbial Surface component Recognizing Adhesive Matrix Molecule
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PLP	: Protéine liant la pénicilline
SARM	: <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la meticilline
SCC	: Staphylococcal cassette chromosome
SCN	: <i>Staphylococcus</i> coagulase négatif
SERAM	: Secretable expanded repertoire adhesive molecules
SHA	: Solution Hydro-alcoolique
TSST1	: Toxine du choc staphylococcique 1

INTRODUCTION

La résistance aux antibiotiques des infections microbiennes est un véritable fardeau pour la santé et l'économie dans le monde. Du fait de la résistance aux antimicrobiens, la durée de la pathologie est plus longue et le risque de décès augmente. La résistance augmente également le coût des soins du fait de la prolongation des séjours à l'hôpital et de soins plus intensifs requis.

Le décès dû aux bactéries résistantes est variable d'un pays à l'autre, supérieur à 64% comparé au risque pour les personnes atteintes d'une forme non résistante de l'infection en Asie. [1].

Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM) occupe une place importante parmi les bactéries résistantes. La mortalité due aux SARM augmente significativement ($P < 0,00001$) [2].

Selon les données de l'OMS, 147 études ont été faites dans le monde sur le SARM. A Madagascar il n'y a que 3 études qui ont été faites en 2006 -2008. [2].

Le portage de cette bactérie jouerait un rôle important dans la survenue des infections et constitue en soi un facteur de risque important de bactériémie à SARM [3].

Malgré l'existence des données sur le SARM, ces données ne sont pas suffisantes d'où la nécessité d'autres études pour ajouter les données déjà faites.

La connaissance de la prévalence du SARM permet d'évaluer la propagation de cette bactérie dans le monde et de discuter d'une prophylaxie efficace contre d'éventuelle propagation.

Nous rapportons ici les résultats d'une étude transversale à visée descriptive dont les objectifs essentiels étaient,

- Déterminer la prévalence du portage nasal du *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline chez les enfants hospitalisés au Service pédiatrique CHU-JRB Antananarivo
- Décrire le profil de sensibilité des SARM isolés vis-à-vis des différentes familles d'antibiotique

PREMIERE PARTIE : RAPPEL

La flore normale de l'homme est principalement constituée de quelques champignons eucaryotes et des protistes majoritairement représentés par les bactéries. Classiquement on peut regrouper la flore bactérienne commensale de l'organisme en 4 zones :

- ☐ La flore cutanée
- ☐ La flore digestive (intestinale)
- ☐ La flore génitale (vaginale)
- ☐ La flore respiratoire (oropharyngée) dans laquelle on peut distinguer la flore bactérienne du nez, de la bouche et de la gorge.

Grossièrement, la flore bactérienne nasale est composée par des bactéries provenant de la flore cutanée et de la flore oropharyngée. [4].

I. *Staphylococcus aureus*

I-1. Taxonomie

L'espèce *Staphylococcus aureus* appartient à la famille des ***Micrococcaceae***

I-2. Habitat

De nature ubiquitaire, les *Staphylocoques spp* sont rencontrés dans l'air, l'eau et le sol. Ils vivent à l'état commensal sur la peau et les muqueuses : chez 30 –50% de porteurs sains, ils sont présents au niveau du nez, de la gorge, des mains, des selles et du périnée [5]. Du point de vu de l'âge, les enfants semblent avoir un taux plus élevé de porteur permanent par rapport aux adultes. Toutefois, ces taux varient beaucoup avec l'âge allant de 45 % durant les 8 premières semaines de vie à 21% après 6 mois. [6].

I-3. Morphologie

A l'examen microscopique, tous les Staphylocoques se présentent sous l'aspect de coques regroupés en petits amas, en diplocoques ou en très courtes chaînettes (3 à 5 éléments) et positivement colorés au Gram. Toutefois, le mode de groupement dit en « grappe » ou en « amas » est plus caractéristique après culture sur un milieu gélosé. Sur le plan individuel, ce sont des cocci mesurant 0,7 à 1,2µm, immobiles, asporulés, généralement acapsulés (ou ayant une faible capacité de synthèse de capsule).

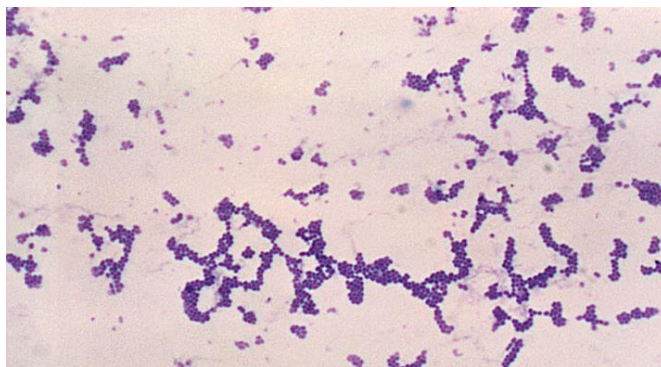


Figure 1 : Cocci à Gram positif disposés en amas ou en « grappe » caractéristique des Staphylocoques. https://phil.cdc.gov/details_linked.aspx?pid=2296

I-4. Caractères de culture

Le *Staphylococcus aureus* cultive facilement sur milieux ordinaires en aérobiose comme en anaérobiose en formant, sur milieux solides, des colonies lisses, luisantes et bombées, plus ou moins pigmentées en jaune or, d'où l'appellation familier de « staphylocoque doré ». En milieu liquide, il produit, dans le bouillon, un trouble homogène.

Il n'a pas d'exigences particulières. En effet, si les conditions idéales de croissance sont une température de 37° C et un pH de 7,5, de grandes variations sont tolérées. Il se multiplie dans des milieux contenant une forte concentration de NaCl (5 à 10 g pour cent) le faisant partie des bactéries halophiles comme tous les *Micrococacceae*. Il est capable de transformer de nombreux substrats, notamment les sucres, mais sa particularité est sa capacité à fermenter le mannitol (un polyalcool) contrairement à la plupart des Staphylocoques à Coagulase Négative (SCN). Il n'a pas d'exigences particulières. En effet, si les conditions idéales de croissance sont une température de 37° C et un pH de 7,5, de grandes variations sont tolérées. Il se multiplie dans des milieux contenant une forte concentration de NaCl (5 à 10 g pour cent) le faisant partie des bactéries halophiles comme tous les *Micrococacceae*. Il est capable de transformer de nombreux substrats, notamment les sucres, mais sa particularité est sa capacité à fermenter le mannitol (un polyalcool) contrairement à la plupart des Staphylocoques à Coagulase Négative (SCN) [6].

I-5. Equipements enzymatiques et substances élaborées

La différenciation des espèces staphylococciques repose sur l'hybridation des acides nucléiques et particulièrement sur l'analyse des séquences de l'ARNr 16s et

d'autres techniques de biologie moléculaire. Les *S. aureus* peuvent se distinguer des autres espèces de staphylocoques par rapport à plusieurs critères distinctifs. Les *S. aureus* possèdent une coagulase, une désoxyribonucléase (DNase), une activité catalase positive et peuvent fermenter le mannitol.

I-5-1. La coagulase ou staphylocoagulase

La staphylocoagulase libre est le produit du gène *coa*. Ce gène induit la production d'une protéine extracellulaire et non d'une enzyme. Elle fait partie des SERAM (secretable expanded repertoire adhesive molecules) qui sont des nouvelles adhésines [7]. La coagulase est une protéine de 60kDa qui se fixe avec la prothrombine sur un site de liaison situé en N-terminal. Elle forme avec la prothrombine un complexe nommé staphylothrombine. Ce complexe va induire une polymérisation du fibrinogène en fibrine et ainsi la formation d'un thrombus [8]. On utilise le test de la coagulase en tube comme marqueur de l'identification de *S. aureus* en routine dans les services de biologie. Ce test consiste à incuber à 37°C, un mélange de la souche à tester (0,5 ml) et du plasma de lapin (0,5 ml) pendant 4h puis 24h. Si la bactérie détient une coagulase, alors on voit apparaître un caillot en inclinant le tube. Le plasma de lapin est resté pris en masse au fond du tube (Figure 3) [9]. Des chercheurs ont mis en évidence que la virulence n'était pas forcément liée au rôle de la coagulase [10]., néanmoins la recherche de coagulase permet de différencier les souches potentiellement pathogènes. Enfin on peut considérer que le rôle de la coagulase permet aux *S. aureus* de résister aux anticorps et à la phagocytose par les leucocytes lorsqu'ils sont localisés dans un caillot.

I-5-2. La DNase thermostable

La DNase thermostable est le produit du gène *nuc*. On la nomme aussi la thermonucléase et c'est une endonucléase. Cette enzyme coupe les acides désoxyribonucléiques (ADN) en nucléotides ou polynucléotides en hydrolysant les liaisons phosphodiester. La thermonucléase est caractéristique des souches de *S. aureus* (ainsi que deux autres staphylocoques à coagulase positive) et elle n'est pas détruite à des températures élevées (15 minutes à 100°). La recherche de cette enzyme se fait sur un milieu ADN-bleu de toluidine et les souches qui détiennent une DNase thermostable forment une zone de couleur rose supérieure à 1 mm, ce qu'on obtient avec *S. aureus* [11].

I-5-3. La catalase

Le *S. aureus* possède une activité catalase positive comme tous les staphylocoques. Cette activité enzymatique permet la dégradation du peroxyde d'oxygène en eau et dioxygène. Pour réaliser ce test, il suffit de prélever quelques colonies de bactéries et de les mettre en présence de peroxyde d'oxygène (ou eau oxygénée). La présence de bulles de dioxygène confirme l'activité enzymatique de la bactérie. La catalase est très utile en pratique pour différencier les bactéries à Gram +.

I-5-4. La fermentation du mannitol

Le *S. aureus* est capable de fermenter le mannitol. Le mannitol est un polyol et on peut le retrouver comme édulcorant ou bien comme excipient dans les médicaments. Généralement on détecte la fermentation du mannitol par un changement de couleur du milieu de culture. Par exemple pour le milieu BD Mannitol Salt Agar®, le milieu passe de la couleur rouge à la couleur jaune s'il y a fermentation du mannitol. Ce changement de couleur se produit grâce à un indicateur coloré, dans cet exemple, l'indicateur est le rouge de phénol. Cependant, certaines souches de staphylocoques à coagulase négative fermentent également le mannitol.

S. aureus produit des toxines, des protéines et des enzymes qui ont différentes cibles. En effet, certaines toxines ont plus un tropisme membranaire, d'autres une activité superantigénique et certaines un rôle d'extension du foyer infectieux.

I-5-5. La staphylokinase

Elle a rôle d'extension car elle permet, indirectement, aux bactéries de s'essaimer dans l'organisme en formant des localisations secondaires. Cette enzyme actionne le mécanisme de transformation du plasminogène en plasmine et provoque la dissolution du thrombus contenant les *S. aureus* et par conséquent leur dissémination.

D'autres activités ont été recensées comme la neutralisation des IgG et du fragment C3b du complément évitant ainsi la phagocytose [12] ou comme la fixation aux peptides bactéricides (α -defensines) des neutrophiles pour empêcher leurs propriétés défensives [13].

I-5-6. La FAME (fatty acid modifying enzyme)

Cet enzyme travaille en collaboration avec une lipase. Elle aide la bactérie à infiltrer l'organisme cible à travers les différentes barrières lipidiques. 80 % des souches de *S. aureus* expriment cette enzyme.

I-5-7. Les sérines protéases

Ces différentes protéases sécrétées par *S. aureus* ont comme propriété de contrôler l'adhésion de la bactérie. Il en existe quatre majeurs et elles ont en commun la même cascade enzymatique (elles s'activent entre elles) : la sérine protéase (SspA ou protéase V8), la cystéine protéase 1 (SspB ou staphopain B), la cystéine protéase 2 (ScpA) et la métalloprotéase (auréolysine ou Aur).

I-5-8. Le groupe des hémolysines

Les hémolysines sont des toxines à tropisme membranaire, qui ont différentes conséquences comme la formation de pores dans les membranes permettant une fuite électrolytique. Ils en existent quatre groupes distincts : l'hémolysine α , l'hémolysine β , l'hémolysine δ et les toxines synergohyménotropes.

a. hémolysine α ou toxine α

Le *S. aureus* excrète l'hémolysine α (gène *hla*) sous forme de monomère. Sept de ces monomères s'amalgament en un heptamère lytique dans la membrane des globules rouges, des plaquettes, des fibroblastes, des lymphocytes, etc. Les cellules cibles se retrouvent donc criblées de pores et l'imperméabilité de la membrane n'est plus assurée.

b. L'hémolysine β

Elle est impliquée dans l'altération des membranes riche en sphingomyéline car elle a une activité sphingomyélinase. Elle est codée par le gène *hly*.

c. L'hémolysine δ

Statistiquement, 97 % des souches de *S. aureus* sécrètent ce peptide (gène *hlg*) de 26 aa. Son rôle est lié directement à sa structure en hélice contenant des domaines hydrophobes. Ainsi, elle est à l'origine de la formation de pores hydrophobes de forme cylindrique dans la membrane.

d. Les toxines synergohyménotropes (la Leucocidine de Panton Valentine)

La plus connue et la plus importante est la Leucocidine de Panton Valentine (LPV). On estime à 2-3 % le nombre de souches de *S. aureus* exprimant cette toxine. La LPV est composée de deux protéines différenciées selon leur rapidité d'élution en chromatographie : le composant de classe S pour « slow » (LukS-PV) et le composant de classe F pour « fast » (LukF-PV). Ces deux composés sont non associés mais agissent de façon concomitante.

Le mécanisme d'action de la LPV est aujourd'hui connu, LukS-PV et LukF-PV agissent en synergie. La composante LukS-PV (hydrophile) va être reconnue par les récepteurs de la membrane cellulaire puis la composante LukF-PV va s'oligomériser en octomère au contact de LukS-PV. Ces assemblages forment un complexe moléculaire s'intégrant dans la double couche phospholipidique des cellules cibles et créent un pore. Ce pore conduit à des fuites d'ions, à des relargages de cytokines et au final à la mort de la cellule [14].

La LPV est très impliquée en pathologie. La destruction des phagocytes, des polynucléaires neutrophiles et des monocytes entraîne une aggravation et une extension des lésions. Elle est incriminée dans les lésions dermonécrotiques sévères car c'est un facteur de virulence important. Les principales pathologies causées par la LPV sont les infections cutanéomuqueuses (furuncle à répétition et les pneumopathies nécrosantes hémorragiques).

Il existe aussi l'hémolysine γ et la protéine LukDE dans les toxines synergohyménotropes, et à la différence de la LPV toutes les souches de *S. aureus* expriment l'hémolysine γ .

I-5-9. Les exfoliatines

Il existe à ce jour quatre exfoliatines (ET), elles provoquent le syndrome d'exfoliation généralisé (ou syndrome de la peau ébouillantée) ainsi que l'impétigo bulleux staphylococcique. De ces quatre exfoliatines, on rencontre généralement ETA (gène *eta*) et ETB (gène *etb*) et plus rarement ETD (gène *etd*) lors d'une infection à *S. aureus*. Les données scientifiques sur les exfoliatines sont encore limitées mais il a été rapporté qu'elles agiraient en intra-épidermique en coupant la desmoglérine 1-33 entre la couche épineuse (*stratum spinosum*) et la couche granuleuse (*stratum granulosum*) de la peau ce qui entraînerait des lésions bulbeuses [15].

I-5-10. Les entérotoxines

Les entérotoxines ou Staphylococcal enterotoxin (SE) ont été décrites pour certaines souches de *S. aureus* mais aussi de *Streptococcus pyogenes*. Actuellement une vingtaine d'entérotoxines ont été découvertes. Ce sont de petites protéines impliquées dans les TIAC.

I-5-11. La toxine du choc staphylococcique (TSST1)

On la rencontre dans les toxémies staphylococciques et plus particulièrement lors d'un choc toxique staphylococcique caractérisé par de l'hypotension, une hypo-albuminémie, une fièvre, un oedème important et des dysfonctionnements organiques multiples.

I-5-12. L'ACME (arginine catabolic mobile element)

L'ACME est un nouveau facteur de virulence rencontré dans les souches USA300 de *S. aureus* (souche de SARM d'origine communautaire, largement répandue aux Etats-Unis) qui serait un îlot de pathogénie mobile. Elle permettrait à la bactérie de survivre, de croître et de disséminer plus rapidement. Il reste encore beaucoup de recherche à faire sur L'ACME et sa virulence est encore à préciser [16]

I-6. Antibiorésistance

I-6-1. Resistance naturelle

Le *Staphylococcus aureus* est naturellement résistant aux polypeptides (colistine, polymyxine), aux quinolones de première génération (acide nalidixique). Cette résistance est d'ailleurs parfois utilisée pour l'isolement sélectif de ces souches.

I-6-2. Resistance acquise aux β -lactamines

La résistance acquise aux β -lactamines relève principalement de deux mécanismes :

- L'inactivation de l'antibiotique par des enzymes produit par la bactérie
- La modification de la cible de l'antibiotique par mutation ou par acquisition de gène exogène

a. L'inactivation de l'antibiotique par des enzymes produit par la bactérie

La résistance est due à la production d'une pénicillinase codée par le gène *blaZ* d'origine plasmidique, qui est retrouvé chez près de 90 % des souches de staphylocoques isolées en milieu hospitalier et extrahospitalier. Ces pénicillinases extracellulaires inactivent la pénicilline (pénicillines G et V, les aminopénicillines, les carboxypénicillines et les uréidopénicillines), en ouvrant le cycle β -lactame de la molécule. Par contre, elles ont peu d'affinité pour la méticilline, l'oxacilline, la cloxacilline et toutes les céphalosporines qui restent donc actives sur ces souches

productrices de pénicillinase. Toutefois, ces pénicillinases sont inhibées par l'acide clavulanique.

b. La modification de la cible de l'antibiotique par mutation ou par acquisition de gène exogène

Cette résistance est la conséquence de la modification des protéines de liaison aux pénicillines présentes au niveau de la paroi bactérienne. De façon normale, les β -lactamines se fixent d'une manière irréversible à l'une ou l'autre de ces enzymes appelées, pour cette raison, "**P.L.P.**" (Protéine liant la pénicilline, en anglais : "**P.B.P.**" pour protein binding penicillin). Ainsi, en présence d'une β -lactamine, les bactéries ont de ce fait une paroi fragilisée et sont incapables de résister aux chocs osmotiques. Les souches résistantes élaborent une "**P.L.P. 2a**" pour laquelle les β -lactamines n'ont pas d'affinité ou une affinité réduite. Les souches possédant ce type de résistance, sont alors dites "**méti-R**" et désignées par le sigle "**SARM**" (pour *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline), lesquelles sont résistantes à toutes les β -lactamines y compris aux céphalosporines de 3ème génération et à l'imipénème. De plus, toutes ces souches produisent la pénicillinase staphylococcique et sont généralement résistantes aux autres familles d'antibiotiques (souches polyméti-R). Il existe des souches résistantes homogènes à haut niveau à la méticilline mais le plus souvent la résistance est hétérogène et seule une faible fraction des bactéries est capable d'exprimer sa résistance dans des conditions standards de culture.

• Caractère génotypique de la résistance

Il a été clairement établi que ces P.L.P.2a sont codées par le gène *mecA* qui est localisé sur le chromosome de *S. aureus* [17] [18] Ce gène s'attache au niveau des séquences inversées, caractéristiques des éléments transposables, sur un élément génétique mobile appelé SCC (Staphylococcal cassette chromosome). Il n'a pas été décrit de gène allélique à *mec* dans les *S. aureus* sensibles à la méticilline, mais ce gène peut se répandre d'une espèce à une autre avec une transmission horizontale probable [19]

• Régulation de la résistance

L'expression phénotypique de la résistance est induite en présence de β -lactamine et influencée par les conditions environnementales, comme une forte osmolalité, une température basse ou un pH alcalin. Ainsi, en fonction des caractéristiques génétiques propres à chaque souche qui acquiert *mecA*, les phénotypes varient de sensible jusqu'à

une résistance de haut niveau aux β -lactamines. La transcription du gène *mecA* est coréglée par deux éléments génétiques associant un gène inducteur à un gène répresseur : *mecR1-mecI*, qui se situe sur le même élément mobile et à proximité du gène *mecA*, et *blaR1-blaI*, porté sur le même plasmide que le gène *blaZ*.

Les gènes *mecI* et *blaI* codent pour des protéines répresseurs du gène *mecA*, et les gènes *mecR1* et *blaR1* codent pour des protéines de signal transmembranaire qui intègrent un site de fixation aux β -lactamines.

Ainsi, la présence des gènes régulateurs intacts et pleinement fonctionnels réprime fortement la production de la P.L.P.2a. C'est pourquoi certaines souches porteuses du gène *mecA* peuvent apparaître pleinement sensibles à la méticilline.

En revanche, d'autres souches porteuses de *mecA* qui présentent un système *mecI-mecR1* non fonctionnel (par délétion ou mutation ponctuelle dans le cadre de lecture de *mecI*) vont produire la P.L.P.2a de façon constitutive si les gènes *blaR1-blaI* sont absents. Si une β -lactamase inductible est présente, les gènes régulateurs *blaR1-blaI* vont prendre le contrôle du gène *mecA*, et réguler la production à la fois de β -lactamase et de P.L.P.2a qui deviendra elle aussi inductible.

I-6-3. Résistance acquise aux autres familles d'antibiotiques

Le *Staphylococcus aureus* est normalement sensible aux aminosides mais des résistances sont fréquemment détectées surtout parmi les souches méti-R. Elles sont dues à une inactivation de l'antibiotique par diverses enzymes bactériennes. La molécule la plus active étant la gentamicine, ainsi toute souche résistante à cet antibiotique résiste également aux autres aminosides.

Les macrolides vrais (érythromycine, josamycine) et les lincosamides (lincomycine, clindamycine) sont efficaces mais on observe des résistances par modification de la cible ribosomale. Les synergistines (pristinamycine) sont presque toujours actives et constituent d'excellents antistaphylococciques. Les glycopeptides (vancomycine, téicoplanine), elles sont très efficaces mais doivent être réservés aux infections sévères. En effet, depuis 1992 quelques souches commencent à avoir une sensibilité diminuée, voire une résistance à la vancomycine et à la téicoplanine. Ces souches apparaissent chez des patients traités par glycopeptides. Tous ces produits sont utilisables comme une alternative aux β -lactamines en cas d'allergie à ces dernières. Par contre la fosfomycine, l'acide fusidique, la rifampicine et les quinolones fluorées (péfloxacin, ofloxacin,

ciprofloxacine) ne seront utilisés qu'en association pour éviter la sélection de mutants résistants, mêmes s'ils sont presque toujours actifs.

I-7. Virulence et pathogénie de *Staphylococcus aureus*

I-7-1. Facteurs de virulence

Les facteurs de virulence de *S. aureus* sont les mieux caractérisés. On distingue les protéines de surface qui permettent la colonisation de l'hôte, des facteurs qui conduisent au développement et à l'extension de l'infection et des toxines spécifiques responsables de syndromes toxiques.

a. Les facteurs de colonisation

Le *S. aureus* colonise la peau et les muqueuses en adhérant aux cellules et aux composants de la matrice extracellulaire. La colonisation s'observe en dehors de toute lésion préalable. Elle est cependant favorisée par toute effraction de la barrière cutanéomuqueuse. *S. aureus* possède un grand nombre de protéines exposées à sa surface et qui ont la capacité de se fixer sur des molécules de l'hôte que l'on appelle adhésines. Ces adhésines appartiennent à la famille des MSCRAMM (Microbial Surface component Recognizing Adhesive Matrix Molecule), c'est-à-dire qu'elles reconnaissent les molécules de la matrice extracellulaire [20]

Plus d'une dizaine d'adhésines ont été identifiées, les plus importantes et les mieux caractérisées sont :

- **La protéine A**, jouant le rôle d'une adhésine au début d'une infection intravasculaire
- **La protéine de liaison au collagène de type I, II et IV** : jouant un rôle adhésine très important dans les infections ostéo-articulaires ;
- **La protéine de liaison à la fibronectine** : contribuant à l'adhérence de *S. aureus* aux caillots plasmatiques mais aussi aux biomatériaux ayant un contact prolongé avec le sang ;
- **Les protéines de liaison au fibrinogène**: Clumping factor (ClfA, ClfB) jouant un rôle d'adhésine dans les infections des plaies et les infections sur corps étranger, et semble fortement impliqué dans la colonisation nasale.

b. Les facteurs d'extension et d'envahissement

L'extension locale et la diffusion hématogène sont assurées par les différentes toxines (α -, β -, γ -, δ -hémolysines, leucocidines) et les enzymes (les protéases, l'élastase et la hyaluronidase) produites par *Staphylococcus aureus* en dégradant les tissus conjonctifs, et en détruisant les cellules endothéliales, les monocytes, les thrombocytes, les macrophages et les polynucléaires. Ces destructions cellulaires favorisent la dissémination des bactéries et les métastases septiques à distance. La capacité de la bactérie à se protéger de la phagocytose permet non seulement à *S. aureus* d'assurer une colonisation massive mais surtout une extension rapide dans l'organisme. Cette protection est assurée par la présence de capsule composée d'exopolysaccharide (présente chez 90 % des souches cliniques), la protéine A et la coagulase. En effet, la coagulase se lie à la prothrombine et forme un complexe appelé staphylothrombine. C'est ce complexe staphylothrombinique qui entraîne la polymérisation du fibrinogène en fibrine et la formation d'un caillot protégeant ainsi la bactérie de la phagocytose.

Les entérotoxines, les exfoliatines A et B, et la TSST-1 sont des toxines agissant à distance du foyer infectieux et possèdent une activité biologique commune, qui est l'activité superantigénique. Ces sont donc des toxines capables d'induire une activation polyclonale des lymphocytes T indépendamment de leur spécificité antigénique.

I-7-2. Pouvoirs Pathogènes

a. Les infections suppuratives

Le *S. aureus* est le type même de la bactérie pyogène. Les infections superficielles cutanées, sous-cutanées et muqueuses comprennent les furoncles, anthrax, panaris, impétigos, abcès, cellulites ou lymphangites. *S. aureus* est également responsable d'infection de la sphère ORL (Sinusites, otites, angines, mastoïdites). Toutes les atteintes cutanées (plaies traumatiques ou chirurgicales, brûlures, ulcères) sont des facteurs favorisant ces infections, de même que les facteurs d'atteinte générale comme le diabète, les thérapies immunosuppressives, et les déficits de l'immunité cellulaire.

Les infections profondes surviennent soit par extension directe d'une infection superficielle, soit par diffusion hématogène des bactéries à l'origine des septicémies. *S. aureus* est la principale cause d'ostéomyélite, mais il peut également être responsable de méningite, d'endocardite infectieuse, d'arthrite, d'abcès pulmonaire ou d'abcès du cerveau.

b. Les infections associées à la diffusion de toxines spécifiques

Le *S. aureus* est aussi responsable d'intoxications alimentaires causées par l'ingestion d'entérotoxines thermostables préalablement fabriquées dans un aliment contaminé et mal conservé. L'incubation est courte de 1 à 6 heures, en général 3 heures après le repas. Le malade apyrétique présente d'abord des vomissements, puis des douleurs abdominales, de la diarrhée, parfois un collapsus cardio-vasculaire.

Les exfoliatines sont responsables du syndrome de la peau ébouillantée chez les enfants, de la maladie de Ritter chez les nouveau-nés et de l'impétigo bulleux.

Le syndrome de choc toxique staphylococcique est secondaire à la diffusion de la toxine du syndrome de choc toxique (TSST-1) ou d'entérotoxines (entérotoxine B). Il se caractérise par une fièvre avec hypotension artérielle, une érythrodermie une desquamation diffuse, parfois limitée aux paumes et voûtes plantaires et de façon variable par l'existence de diarrhée, céphalée, frisson et conjonctivite. Ce syndrome a été observé sous forme épidermique chez des femmes en période menstruelle utilisant des tampons ayant un fort pouvoir d'absorption. D'autres sites colonisés par des souches de *S. aureus* productrices de cette toxine peuvent être à l'origine des chocs survenant chez les hommes et les femmes. Chez les malades atteints de SIDA, le tableau clinique peut être sensiblement différent avec prédominance de lésions érythémateuses extensives chroniques.

II. Particularités des souches de SARM

II-1. Epidémiologie

Historiquement, ces souches résistantes ont fait leur apparition en 1961, lorsqu'on vit apparaître au Royaume-Uni les premières publications concernant l'acquisition d'une résistance de certaines souches à l'égard de la méthicilline [21]. Ces affirmations ont été rapidement confirmées dans d'autres pays européens mais aussi outre atlantique comme les Etats-Unis, le Japon et l'Australie. C'est ainsi que depuis plus de 20 ans, probablement en raison de la pression de sélection antibiotique, on observe une augmentation importante de la proportion d'infection à *S. aureus* résistant à la méthicilline. La proportion de *S. aureus* résistant à la méthicilline, malgré la politique de prévention tend à augmenter dans certains pays occidentaux. Dans la population générale, la prévalence du portage est estimée entre 1 à 8 % [21-22]. Aux Etats- Unis, 60 % des infections staphylococciques

en unité de soins intensifs sont dues à un SARM. Au Japon près de 70 % de *S. aureus* isolés par hémoculture sont résistants à la pénicilline. L'Europe n'est pas en reste : au Royaume-Uni, 45 % des souches sont SARM et la prévalence des SARM a augmenté de 9 à 22,6 % entre 1999 et 2004 en Allemagne [21]. Seuls certains pays scandinaves comme la Finlande conservent un taux très bas de germes multi-résistants (1 %). Tandis que pour la France le taux tend à se stabiliser à 30 %. Enfin à Madagascar, l'Institut Pasteur de Madagascar fait état de 7 % de SARM à partir d'une étude multicentrique sur divers prélèvements bactériologiques archives non publiées de l'IPM).

II-2. SARM Hospitalier

On identifie par souches de SARM hospitalier, les souches de SARM acquises par un patient lors d'un séjour hospitalier, c'est-à-dire au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) dans un établissement hospitalier s'il a été établi qu'elles n'étaient ni ne présente, ni en incubation (> 48h) au début de la prise en charge.

II-3. SARM Communautaire

Les souches de SARM d'acquisition non hospitalière sont dites des souches communautaires, elles concernent les souches de SARM acquises par contact avec des porteurs sains ou infectés sans notion de séjour dans un centre hospitalisé. Elles ont commencé à apparaître en 1990 et sont différentes des souches hospitalières par leur sensibilité meilleure aux antibiotiques. Différentes études ont montré que des souches de SARM sans aucun lien avec le milieu hospitalier étaient présentes dans la communauté où elles sont essentiellement responsables d'infections de la peau et des tissus mous, beaucoup plus rarement de pneumonies sévères, chez des sujets jeunes, sans comorbidités, issus des populations à faible niveau socio-économique [21-24].

Classiquement, une infection à SARM est dite communautaire si elle remplit les quatre conditions suivantes :

- l'infection est diagnostiquée chez un patient non hospitalisé ou hospitalisé depuis moins de 48 heures
- le patient n'a pas d'antécédent d'infection ou de colonisation à SARM de profil hospitalier, séjourné dans une unité de long séjour
- le patient n'a pas été opéré
- le patient n'a pas été dialysé

- le patient n'est pas porteur d'un cathéter ou de tout autre matériel médical d'abord transcutané.

Cependant, il n'existe pas encore de consensus clairement défini car certains articles évoquent 8 définitions différentes pour classer les infections à SARM en communautaire ou nosocomiale [21].

II-4. Virulence des souches de SARM

Dans la capacité de survie intra leucocytaire, le pouvoir phagocytaire, la production d'hémolysines, enzymes et toxines, il ne semble pas y avoir de différence entre les souches de SASM et de SARM. Par contre, la production de lipase (associée dans la capacité d'envahissement) est augmentée chez les souches de SARM plus que les autres staphylocoques multi résistants. Par ailleurs, il existe une surmortalité chez les sujets ayant des bactériémies à SARM. En effet, ceci a été souligné dans la méta-analyse de Cosgrove qui a repris 31 études portant sur les conséquences des bactériémies à SARM, en comparaison de celles à SASM [25].

De plus, les études génétiques de population ont montré que la plupart des clones de SARM présentent le gène *sea* qui code pour une toxine super antigénique pro inflammatoire SEA qui est un facteur de virulence intervenant dans les chocs septiques chez les patients ayant une bactériémie [26]. La virulence des SARM communautaires semble plus importante par rapport au SARM hospitalier et la prévalence des infections ainsi que leur sévérité sont plus élevées [27] [28].

Parmi ces facteurs de virulence, on retrouve des toxines comme PVL (Panton Valentine Leucocidin), toxique vis-à-vis des leucocytes et entraînant des pneumopathies nécrotiques, ou encore la toxine TSST-1 [26].

DEUXIEME PARTIE : MATERIELS

I. Matériels et méthodes

Type d'étude : Il s'agit d'une étude descriptive prospective transversale portée sur le portage nasal en bactérie commensale potentiellement pathogène pour l'organisme, des enfants hospitalisés

Lieu d'étude : Service Pédiatrie du CHU –Joseph RASETA Befelatanana. Les prélèvements étaient traités au laboratoire de Formation et de Recherche en Biologie Médicale sise à Faravohitra. Ce laboratoire de la Faculté de Médecine d'Antananarivo est avant tout un centre formation et de recherche pour les étudiants en médecine humaine et vétérinaire ainsi que pour le spécialiste en biologie médicale. Il fournit également un service d'analyse biologique médicale pour le grand public.

Période d'étude : il s'agit d'une étude allant du 1^{er} février au 30 Avril 2016 (3mois)

I-1. Critères de sélection des patients

La population d'étude était représentée par les enfants hospitalisés durant notre période d'étude, et ceci après un consentement éclairé des parents des enfants. Les enfants dont leurs parents réfutant les prélèvements ainsi que les patients de nationalité étrangère ont été exclus de l'étude afin d'assurer le caractère national du portage.

I-2. Paramètres étudiés

Les variables principales étudiées étaient le genre et l'âge des enfants, les renseignements cliniques ; nombre de jours d'hospitalisation ; notion de prise d'antibiotique ; nombre de jour de prise de l'antibiotique. La variable secondaire concerne l'antibiorésistance des souches retrouvées.

I-3. Procédures d'identification des bactéries commensales

I.3.1. Prélèvements nasaux

○ Réalisations du prélèvement

Il est à noter que tout prélèvement était établi avec l'accord des parents de l'enfant. Une fiche de renseignement était à remplir à cet effet. Cette fiche contient les renseignements concernant les parents, le nom de l'enfant, ainsi que l'accord avec signatures des parents (pour le respect de l'éthique, un consentement éclairé a été sollicité pour chaque enfant).

. L'écouvillon est étiqueté avec le nom de l'enfant avec un numéro bien en évidence.

Les prélèvements par écouvillonnage nasal pour chaque enfant ont été faits au niveau de deux narines antérieures par une rotation, en prenant soins de faire cinq rotations dans chaque narine. On répète la même procédure dans l'autre narine du patient sans changer d'écouvillon.

○ Transport et conservation

Les écouvillons étaient transportés le plus vite possible au laboratoire LBM Faravohitra pour être traité. Le délai entre la prise en charge du prélèvement et l'arrivée de celui-ci ne doit pas dépasser 24 heures.

I-3-2. Condition de culture et caractéristiques des géloses

Une fois que les écouvillons arrivent ; ils ont été immédiatement ensemencés sur des géloses permettant la pousse des bactéries commensales potentiellement pathogènes de la fosse nasale. Ainsi pour permettre la pousse de *Staphylococcus aureus* on a utilisé une gélose columbia additionnée de 5 % de sang de mouton défibriné

Après l'ensemencement, ces milieux sont incubés à 37°C pendant 24h dans une atmosphère enrichie en CO₂ (5 à 10 %). D'autres géloses ont été utilisées pour permettre l'identification d'espèce de *Staphylococcus aureus*.

a. Gélose Baird Parker Agar CONDA®

Le milieu de Baird-Parker + RPF (plasma de lapin + fibrinogène bovin) était généralement utilisé pour isoler et dénombrer les staphylocoques à coagulase positive dans les produits alimentaires, et permettait de mettre en évidence l'activité coagulase. Sur ce milieu les colonies de *S. aureus*, apparaissent avec un centre noir entouré d'un halo de précipitation opaque plus ou moins claire. En effet, la prothrombine du plasma de lapin forme un staphylothrombine en présence de coagulase libre, de plus le fibrinogène présent dans le supplément entraîne la polymérisation et la précipitation d'un dépôt de fibrine autour des colonies bactériennes. Enfin un inhibiteur de la trypsine, également présente dans le supplément va empêcher la fibrinolyse qui pourrait rendre la coagulation négative au bout de 24 heures.

b. Gélase MRSA Agar CONDA®

Ce milieu chromogénique était adapté pour le dépistage en routine de *Staphylococcus aureus*. La particularité de la gélase était de contenir un substrat chromogénique clivable par l'alpha-glucosidase produit par *Staphylococcus aureus*. Ainsi les colonies de *S. aureus* prendront une coloration bleue sur la gélase MRSA CONDA®. De plus l'ajout de la Cefoxitin à 4mg/L permet de rendre le milieu sélectif pour la pousse de SARM en conformité avec les techniques de référence pour la détection des SARM sur gélase imprégné d'antibiotique [29].



Figure 2 : Gélase MRSA Agar CONDA avec des colonies bleues de SARM

<http://www.uspekh.ru/medical/index.php/home/katalog/laboratornaya-diagnostica/videlenie/chromid-medical>

c. Gélase Mueller Hinton BIO-RAD®

Ce milieu riche était la gélase de référence pour la réalisation d'antibiogramme recommandée par le comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (CA-SFM). Sa composition (notamment la concentration en magnésium, en calcium, en thymine et en thymidine), son épaisseur (4mm) sont standardisées. Il permettait la pousse de nombreux micro-organismes.



Figure 3 : Antibiogramme des souches de *S. aureus* sur milieu Mueller Hinton

<https://microbiologyinfo.com/mueller-hinton-agar-mha-composition-principle-uses-and-preparation/>

La gélose Mueller Hinton a été utilisée pour rechercher la sensibilité de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques , ainsi les disques sont :

- Les β -lactamines
 - o Pénicilline G (6 μ g)
 - o Amoxicilline + acide clavulanique (20 μ g + 10 μ g)
 - o Oxacilline (5 μ g)
- Les Aminosides
 - o Gentamicine (10 UI)
- Les Macrolides – Lincosamides
 - o Erythromycine (15 UI)
 - o Lincomycine (15 μ g)
- Les Fluoroquinolones
 - o Ofloxacine (5 μ g)
- Les Tétracyclines
 - o Tétracycline (30 UI)
- Les Sulfamides – Triméthoprine
 - o Cotrimoxazole = Triméthoprine (1,25 μ g) + Sulfaméthoxazole (23,75 μ g)

L'interprétation de diamètre de sensibilité, intermédiaire et résistance ont été faite selon la recommandation du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie version 2015.

I-3-3. Identification des souches bactériennes

Les bactéries commensales non pathogènes de la fosse nasale ont été identifiées sur la base de leurs caractères microscopiques à l'examen direct (coloration de Gram) et leur aspect macroscopique sur la gélose Columbia additionnée de 5 % de sang de mouton.).

Les souches de *Staphylococcus aureus* ont été suspectées d'après l'aspect de leurs colonies sur la gélose Columbia additionnée de 5 % de sang de mouton et la présence de cocci à gram positif en amas à l'examen direct ainsi que la positivité du test à la catalase et coagulase.

→ Ce dernier est un procédé pour mettre en évidence la capacité des bactéries à coaguler le plasma citraté humain. C'est le principal test caractérisant les *Staphylococcus aureus*. Ce procédé permet l'identification de la plupart des souches *Staphylococcus aureus* bien que certaines souches ne produisent pas de coagulase. Les *Staphylococcus aureus* identifiés ont été réisolés sur la gélose MRSA Agar® pour détecter la présence d'une résistance à la méticilline. Ainsi les souches SARM sont identifiées devant la présence de colonies bactériennes sur ce milieu contrairement aux souches SASM qui n'y pousseront pas.

Pour ces *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, un antibiogramme a été réalisé pour confirmer et identifier les résistances associées aux autres antibiotiques.

II. RESULTATS

Durant notre période d'étude, nous avons effectué 101 écouvillonnages des enfants hospitalisés en espace de trois mois

II-1. Répartition des enfants selon le genre

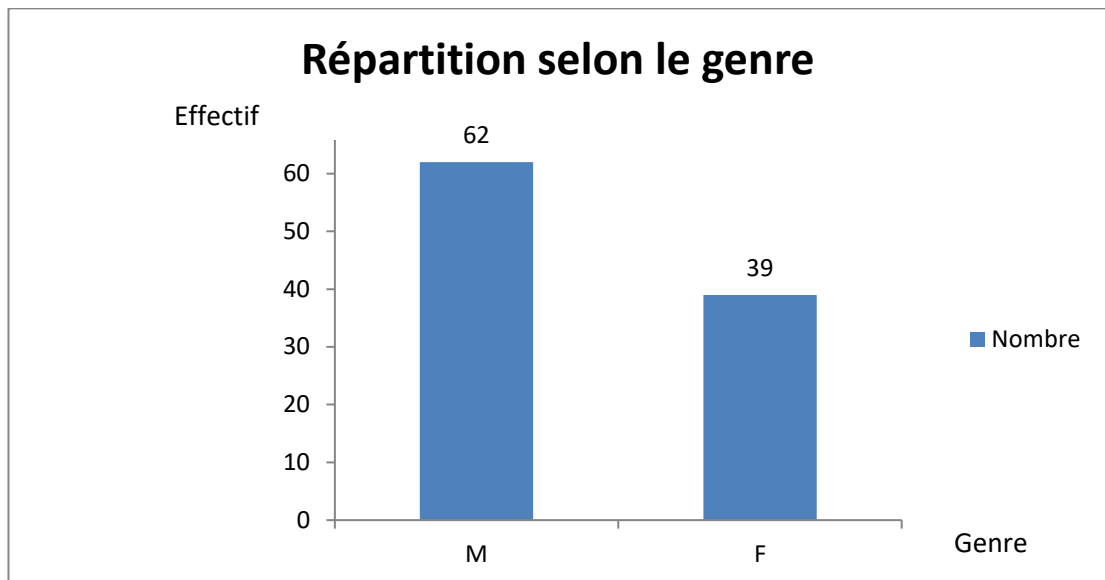


Figure 4 : Répartition des enfants selon le genre

Parmi les 101 enfants que nous avons effectué l'écouvillonnage, 39 (38,61%) sont de genre féminin et 62 (61,39%) de genre masculin (Sex-ratio M/F : 1,59) avec une prédominance masculine

II-2. Répartition des enfants selon leur tranche d'âge

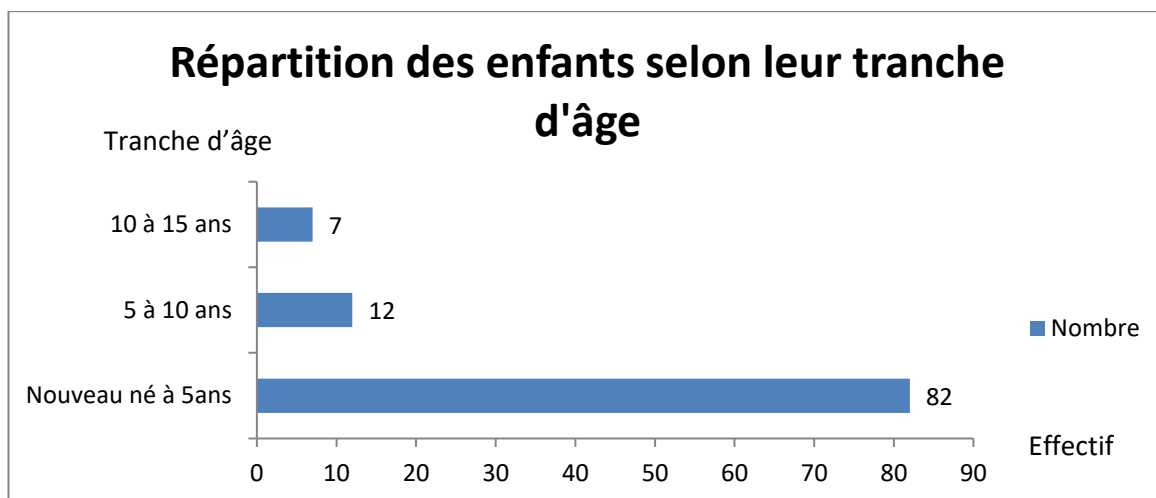


Figure 5 : Répartition des enfants selon leur tranche d'âges

L'âge extrême étant de 1 mois et 15 ans dont 81,19% sont âgés de 1 mois à 5 ans. L'âge moyen étant 2,4.

II-3. Distribution des enfants en fonction du portage nasal de *Staphylococcus aureus* et du genre

Tableau I : Distribution des enfants en fonction du portage nasal de *Staphylococcus aureus* et du genre

	Pas de portage	<i>Staphylococcus</i> à <i>coagulase négative</i>	SARM	TOTAL
Masculin	37 (59,7%)	23 (37,1%)	5 (15,6%)	62
Féminin	26 (66,7%)	6 (15,4%)	4 (10,3%)	39
TOTAL	63	29	9	101

Trente-huit (37,6%) *Staphylococcus spp* ont été isolé chez les deux genres, dont 39 *Staphylococcus* à *coagulase négative* et 5 *Staphylococcus aureus*.

Parmi les isolés chez le genre masculin, 23 (37,1%) sont des *Staphylococcus* à *coagulase* négatif et 5 (15,6%) sont des *Staphylococcus aureus*. Alors que chez les genres féminins, 6 (15,38%) sont des *Staphylococcus* à *coagulase* négatif et 4 (10,3%) *Staphylococcus aureus*.

II.4. Répartition des enfants selon le portage ou non de SARM

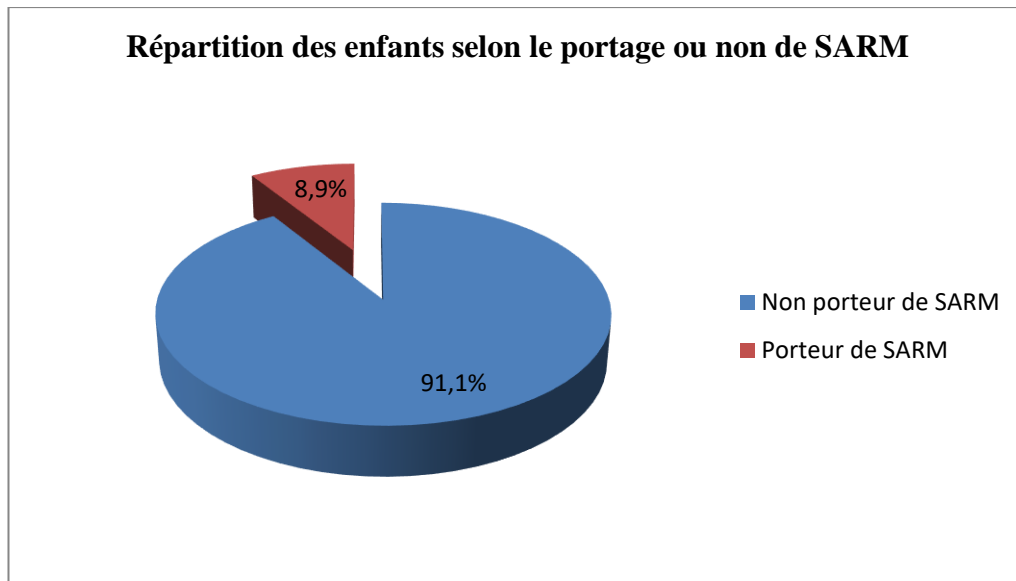


Figure 6 : Répartition des enfants selon le portage nasal de SARM

Durant notre étude, nous avons collecté 101 prélèvements d'écouvillonnages nasal et parmi eux neuf sont des *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) qui représente 8,9% dont l'intervalle de confiance est de 4,2% et 16,2%.

II.5. Répartition des enfants selon les nombres de jour d'hospitalisation

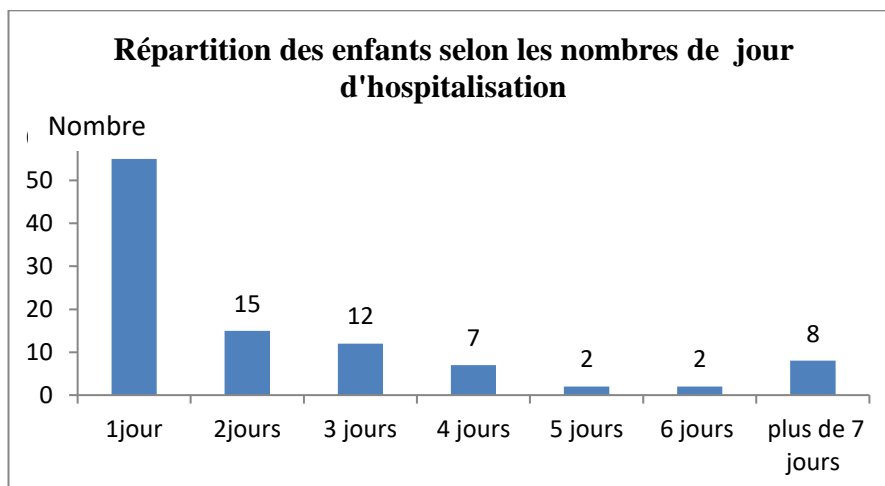


Figure 7: Répartition des enfants selon les nombres de jour d'hospitalisation

Le nombre de jour d'hospitalisation varie de 1 jour à plus de 7 jours dont le jour d'hospitalisation étant 1 jour qui représente 54,45% des enfants hospitalisés

II-6. Répartition des enfants selon la notion de prise d'antibiotique

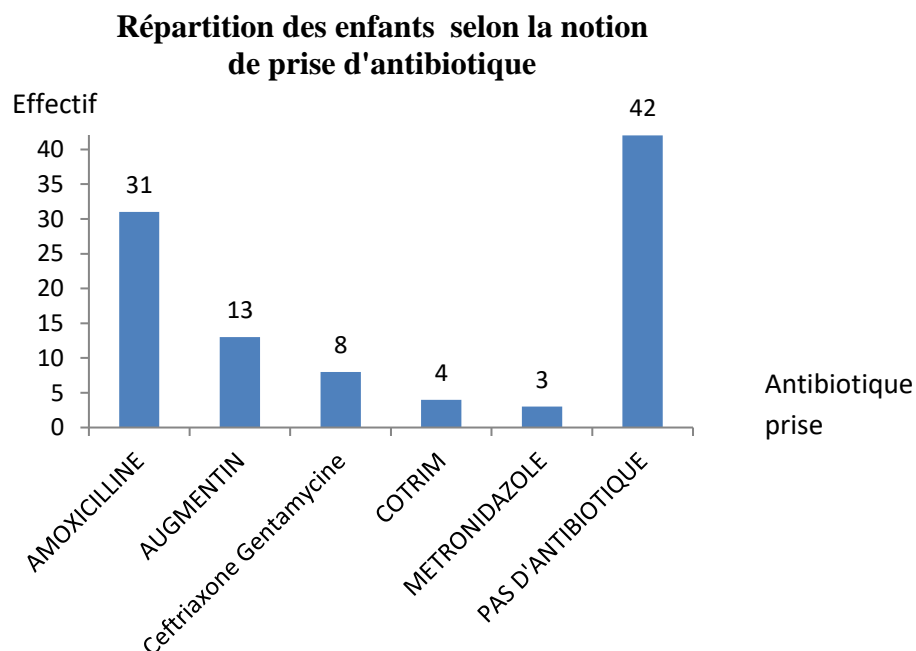


Figure 8: Répartition des enfants selon la notion de prise d'antibiotique

On constate que le bêtalactamine était l'antibiotique la plus prescrite et la plus utilisé par les parents.

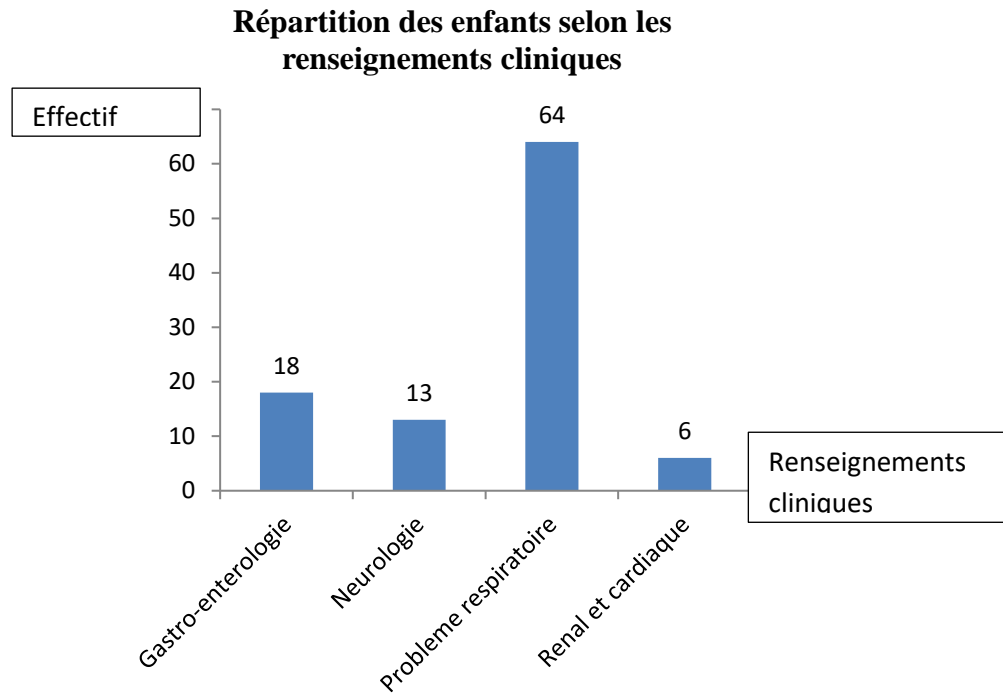
II-7. Répartition des enfants selon les renseignements cliniques

Figure 9 : Répartition des enfants selon les renseignements cliniques

Les problèmes respiratoires étaient les premiers problèmes qui incitent les parents à amener leurs enfants à hospitalisés. Ils représentent 64 des renseignements cliniques suivi des problèmes gastro-entérologie.

II-8. Répartition des enfants selon le portage et jours de prise d'antibiotique

Tableau II: Répartition selon le portage et jours de prise d'antibiotique

	Pas se portage	<i>Staphylococcus</i> à coagulase négative	SARM	TOTAL
>5 jours	4	3	1	8 (7,9%)
≤ 5jours	29	18	5	52 (51,5%)
Pas de prise d'antibiotique	30	8	3	41 (40,6%)
TOTAL	63	29	9	101

Même si le résultat n'était pas significatif ($p\text{-value} = 0.4565$), $X\text{-squared} = 3.6426$, $df = 4$ Sur la notion d'antibiothérapie, la présence *S. aureus* est beaucoup plus fréquente dans la population présentant une notion d'antibiothérapie que dans la population inverse (59,4% vs 41,6 %).

II-9. Répartition des enfants selon le nombre de jour de prise d'antibiotique

Tableau III : Répartition des enfants selon le nombre de jour de prise d'antibiotique

	≤ 5jours	>5 jours	TOTAL
Amoxicilline	25	6	31
Métronidazole	3	0	3
Augmentin	10	3	13
Ceftriaxone	8	0	8
Cotrimoxazole	4	0	4
TOTAL	50	9	59

$X\text{-squared} = 3.7186$, $df = 4$, $p\text{-value} = 0.4454$.

II-10. Sensibilité des SARM aux autres Antibiotiques

Tableau IV : Sensibilité des SARM aux autres Antibiotiques

	Amoxicilline acide clavulanique	Tétracycline	Vancomycine	Cefoxitine	Triméthoprine
Sensible	2 (22.2%)	2 (22.2%)	9 (100%)	0	0
Résistant	7 (77.8%)	7 (77.8%)	0	9 (100%)	9 (100%)
Total	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)

X-squared = 29.8558, df = 4, p-value = 5.237e-06 mais approximation de chi2 incorrecte.

Les souches SARM sont résistantes à 100% aux Trimetoprine alors que le Vancomycine reste la molécule de référence pour les SARM (sensibilité à 100%).

II-11. Répartition des enfants selon le portage nasal et renseignement clinique

Tableau V : Répartition des enfants selon le portage nasal et renseignement clinique

	Porteurs de SARM	Porteurs de <i>Staphylococcus aureus</i> à <i>coagulase</i> <i>négative</i>	Pas de portage	TOTAL
Problèmes respiratoires	4 (4%)	18 (17,8%)	42 (41,6%)	64 (63,4%)
Problèmes rénal et cardiaque	3 (3%)	0	3 (3%)	6 (5,9%)
Problèmes neurologiques	2 (2%)	5 (4,9%)	6 (5,9%)	13 (12,9%)
Gastro-entérologie	0	6 (5,9%)	12 (11,9%)	18 (17,8%)
TOTAL	9 (8,9%)	29 (28,7%)	63 (62,4%)	101

X-squared = 17.2437, df = 6, p-value = 0.008428

Les renseignements cliniques ont influencé sur le portage nasal de *Staphylococcus aureus*.

II-12. Répartition des enfants selon le portage nasal et la tranche d'âge

Tableau VI : Répartition selon le portage nasal et la tranche d'âge

	Porteurs de SARM	Porteurs de Staphylococcus aureus à coagulase négative	Pas de portage	TOTAL
1 mois à 5 ans	7 (6.9%)	21 (20.8%)	54 (53.5%)	82 (81.2%)
5 ans à 10 ans	2 (2%)	5 (4.9%)	5 (4.9%)	12 (11.9%)
10 ans à 15 ans	0 (0%)	3 (3%)	3 (3%)	7 (6.9%)
TOTAL	9 (8.9%)	29 (28.7%)	63 (62.4%)	101 (100%)

X-squared = 4.3806, df = 4, p-value = 0.3569

La moyenne d'âge de la population d'étude (subdivisée en 3 tranches d'âge pour les besoins de l'étude) 2,3804 ; L'âge extrême étant de 1 mois et 15 ans dont 81,19% sont âgés de 1 mois à 5 ans.

La prévalence du portage nasal a été plus basse (0% chez les individus plus de 10 ans par rapport aux autres tranches d'âge. Cependant, cette différence n'est pas significative.

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

Durant notre étude, nous avons collecté 101 écouvillonnages nasaux dont on a trouvé une prédominance masculine avec sex-ratio de 1,59.

Les facteurs de risque de portage du *S. aureus* sont l'âge, le genre (masculin), l'ethnie (race blanche), le diabète (insulinodépendant ou non), l'insuffisance hépatique sévère, la dialyse (péritonéale ou hémodialyse), une séropositivité au HIV ou encore des antécédents de dermatose (exemple : eczéma, psoriasis) [33]. Notre travail, portant sur une population pédiatrique, nous n'avons pas analysé ces facteurs de risques à l'exception de l'âge et du sexe. Nous observons une prévalence équivalente du portage de SARM chez les filles (10,25%) par rapport aux garçons (8,1%). Ce résultat diffère des précédentes études qui ont rapportées une prédominance de portage nasal chez les hommes [31,32]. Cette différence peut notamment s'expliquer par notre effectifs réduit, et par la recherche spécifique des souches de SARM excluant ainsi les souches sensibles à la méticilline. Par ailleurs, nous observons un portage plus important chez l'enfant de moins de 30 jours par rapport à celui de plus de 30 jours. Une étude menée en Turquie sur le portage nasal de *S. aureus* chez les enfants sains a montré une prévalence de portage de 28,4% et une autre étude dans la communauté rurale indienne a rapporté un taux de portage de 52,3% chez les enfants. Tandis que la plupart des études réalisées en milieu hospitalier évoquent un portage nasal élevé chez les nouveaux nés (70%), les nourrissons (30%) pour régresser progressivement avec l'âge [34-37].

Le nombre de jour d'hospitalisation varie de 1 jour à 10 jours avec une prédominance d'hospitalisation de 1 jours.

Les motifs d'hospitalisation des enfants sont dominés surtout par les problèmes respiratoires suivi des problèmes gastro-entérologies. Ceci peut être expliqué par le fait que nous avons effectué l'étude durant la période hivernale durant laquelle les problèmes respiratoires sont plus élevés.

Dans d'autres études, la majorité des patients porteurs de SARM communautaires est admise pour des pathologies respiratoires, suivi des pathologies digestives, avec comme valeur de $p > 0,05$ [37].

Notion de prise d'antibiotique : la plupart des enfants hospitalisés ont une notion de prise d'antibiotiques (59, 41%). Ceci peut être expliqué par la vente libre des antibiotiques au niveau des différents quartiers et l'habitude des parents à donner des antibiotiques dans

tous les cas d'une fièvre. Cette prise d'antibiotique est à mettre en relation avec le portage des SARM mais des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ce lien.

Prévalence de portage nasal

Durant notre étude, nous avons isolé 29 (28,71%) *Staphylococcus* à coagulase négatif et 9(8,91%) de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) sur 101 prélèvements. En comparant notre résultat à d'autres études, comme à Madagascar, sur les 116 porteurs de *Staphylococcus aureus*, la colonisation nasale par SARM a été retrouvée chez 45 individus soit 38,80 % des souches de *S. aureus*. La prévalence du portage nasal de SARM rapportée à toute la population d'étude est estimée à 14,80% avec un intervalle de confiance compris entre [10,81 % et 18,79 %].

Pour d'autre étude faite en Tunisie, Cinq enfants sur 506 étaient porteurs de SARM, soit une prévalence de 1 % (Intervalle de confiance à 95 % : 0,13 – 1,86). La prévalence de la résistance à la méticilline parmi les porteurs de *S. aureus* était de 2 % [39].

Par contre, un travail mené au Brésil sur des enfants fréquentant des garderies montre un taux de colonisation par des souches de SARM de 1,2 % [40]. Aux Etats Unis, Hussain *et al.* [41] ont montré, dans une étude menée à Chicago portant sur le portage de SARM (à la fois nasal et périnéal), que 122 enfants parmi 500 (24,4 %) étaient porteurs de *S. aureus*, trois parmi ces souches (0,6 %) étaient des SARM. Une autre étude a rapporté un taux de colonisation nasale par SARM de 1,7 % parmi 300 enfants en bonne santé [42] Nakamura *et al.* [43] dans une étude pareille, ont montré que parmi 500 sujets sains âgés de deux semaines à 21 ans recrutés lors de visites systématiques d'entretien de la santé, 29 % étaient des porteurs de *S. aureus*. On observe ainsi une grande diversité de la prévalence du portage de *S. aureus* et de SARM dans ces différentes populations. Ces différences peuvent s'expliquer par l'inclusion de sujet d'âge différent dans des contextes différents (communautaires, hospitalier). Notre travail révèle néanmoins que le portage de SARM est élevé à Madagascar, et conforte les données précédentes [44] La prévalence élevée de souches de Staphylocoques à coagulase négative résistantes à la méticilline reflète très probablement une diffusion importante des gènes de résistances.

SARM et le genre : le portage de SARM semble être plus élevé chez les garçons (15,62%) que chez les filles (10,26%).

Ce résultat est similaire à des études faites au CHU-Tsaralalana Madagascar en 2011 qui montre que la majorité de patients porteurs de SARM est de genre masculin, soit 58% (n=7) avec un sex ratio garçon/fille de 1,4 [38]. Alors que pour d'autre étude, la répartition montre une prédominance de portage de souche SARM chez la femme mais statistiquement non significative [44]

Ceci peut être expliqué par le fait que notre population d'étude est représentée surtout par des genres masculins, en plus les genres masculins ont la tendance de n'avoir pas l'habitude de laver leurs mains et aussi par la différence de lieu et la population d'étude.

SARM et la tranche d'âge : le SARM s'observe surtout chez les enfants moins de 10 ans. Ceci est identique à une étude faite en 2011 à Madagascar qui montre que les enfants âgés de 29 jours à 30 mois sont les plus colonisés par le SARM communautaire, soit 77% (n=10) [38], alors que dans une autre étude faite à Madagascar en même année montre que le taux de portage est faible statistiquement non significatif chez les personnes de moins de 15 ans [44]. Cette différence peut être expliquée par le fait que la population d'étude et le lieu d'étude ne sont pas le même.

La plupart des études évoquent un portage nasal élevé chez les nouveau-nés (70 %), les enfants et les adolescents (30 %) pour régresser progressivement avec l'âge [45, 46, 47]. Le portage des SARM montre une courbe ascendante mais non significative laissant évoquer une augmentation du portage chez les personnes âgées. Cette population pourrait représenter un second réservoir de SARM avec les jeunes enfants. Une étude menée en Turquie sur le portage nasal de *S. aureus* chez les enfants sains âgés de 4 à 6 ans a montré une prévalence de portage de 28,4 % [48]. Une autre étude dans la communauté rurale indienne a rapporté un taux de portage de 52,3 % chez les enfants de 5 à 15 ans [49]. Nos résultats montrent un taux de 28,12 % pour cette tranche d'âge.

En somme, notre étude rapporte des valeurs de portage toujours en-deçà des autres études quel que soit le choix de la tranche d'âge.

SARM et Renseignement cliniques : les problèmes respiratoires étaient le plus fréquent rencontré (3,96%) suivi des problèmes rénal et cardiaque (2,92%) et neurologiques dans 1,98%, ce résultat est similaire à une étude faite à Madagascar dans le CHU-Tsaralalana

en 2011 avait montré que la majorité des patients porteurs de SARM était admise pour des pathologies respiratoires soit 58% [38].

Sensibilité de SARM aux autres familles d'antibiotiques : la Vancomycine reste la molécule de référence pour le traitement des infections à SARM et les résistances acquises demeurent très marginales (<0,1% des souches) alors que les résistances croisées aux fluoroquinolones (plus de 80% des souches), au trimetoprine, à la tobramycine sont très fréquentes.

Sur la notion d'antibiothérapie, la présence *S. aureus* est beaucoup plus fréquente dans la population présentant une notion d'antibiothérapie que dans la population inverse (46,66 % vs 34,11 % ; $p=0,04$). De plus, il existe une différence significative sur le portage de souche de *S. aureus* méticilline-résistante (21,11 % vs 12,14 % ; $p=0,04$) [44].

Afin de caractériser plus précisément les neuf souches de SARM identifiées, nous avons analysé leur phénotype de résistance vis-à-vis des autres classes d'antibiotiques. Toutes les souches de SARM étaient sensibles à la fois à l'érythromycine, la clindamycine et à la pristnamycine. Ces souches étaient aussi sensibles à la gentamicine et à la tobramycine mais résistantes à la kanamycine et à la streptomycine. Par ailleurs, toutes ces souches étaient résistantes à la tétracycline et à l'acide fusidique. Une résistance à la ciprofloxacine a été signalée chez deux souches de SARM. Aucune résistance aux glycopeptides n'a été notée. Toutes les souches testées étaient sensibles à la mupirocine [39]. Cette molécule conserverait donc toute sa place en cas de nécessité de décontamination des enfants colonisés à SARM. Ces profils de résistance sont classiques pour les SARM, néanmoins le taux de résistance de ces antibiotiques sont variables en fonction des régions où ils sont isolés. Le taux de résistance des souches au cotrimoxazole est étonnamment plus élevé que celui retrouvé à Bamako (2 %), en Iran (19,3 %) ainsi que par rapport aux souches françaises (0 %) De même, la résistance des souches à la tétracycline est également élevée par rapport à la résistance des souches isolées en Palestine (7,4 %) et en France (37 %), mais se rapproche du taux de résistance des souches de Bamako (71 %). Pour la tétracycline la résistance est liée soit à un mécanisme d'efflux soit à une modification de la cible ribosomale de ces antibiotiques tandis que celle du cotrimoxazole est liée à une diminution de la perméabilité et à la production de synthétase additionnelle [50, 51]. Ces différents taux de résistances peuvent s'expliquer par des

différences de pratiques l'utilisation préférentielle de classe d'antibiotiques dans ces différentes régions. Contrairement aux fluoroquinolones, la mutation entraînée par le cotrimoxazole et la tétracycline est moindre mais c'est plutôt l'hypothèse de la résistance par mutation adaptative qui est évoquée. Cette mutation adaptative est activée lors d'une pression de Sélection lente [52].

Bien qu'une seule mutation dans un gène clé réduise peu à elle seule la sensibilité de la bactérie à l'antibiotique, cela peut suffire pour lui permettre de survivre jusqu'à l'acquisition de nouvelles mutations ou d'autres informations génétiques aboutissant à une résistance à l'antibiotique. Cette possibilité est d'autant plus évoquée lorsque l'on réalise que ces 3 antibiotiques sont largement utilisés à Madagascar tant après prescription médicale que par simple automédication, cette dernière étant source d'antibiothérapie sous dosées permettant à la bactérie même endommagée de subsister et de matérialiser une résistance adaptative.

Le niveau de résistance de nos souches à la méticilline : rappelons que les SARM peuvent être divisés en quatre classes définies arbitrairement selon les valeurs de concentration minimale inhibitrice (CMI) [53]. Les souches appartenant aux 3 premières classes sont hétérogènes. Elles sont composées de deux ou trois sous-populations qui diffèrent selon la valeur de la CMI et la fréquence d'expression. La majorité des souches appartenant à la classe 1 ont une CMI comprise entre 1,5 et 3 mg/L à l'oxacilline. Les CMI des souches appartenant aux classes 2 et 3 varient de 6 à 12 mg/L et de 50 à 200 mg/L respectivement. Les souches de la classe 4 constituent une résistance homogène, la CMI est supérieure à 800 mg/L. Même si nous n'avons pas pu déterminer la classe de nos souches par la réalisation de la CMI, nous pouvons affirmer que toutes les souches sont hétérogènes.

En effet, la résistance hétérogène est repérée par la présence de petites colonies dans la zone d'inhibition du disque d'oxacilline. Malheureusement, celles-ci sont les plus difficiles à mettre en évidence car elles peuvent ne pas être visualiser sur l'antibiogramme par diffusion en milieu gélose. Passer à côté de ces bactéries entrainerait un traitement inapproprié et donc une sélection des souches résistantes. La vigilance du laboratoire est donc primordiale et ceci passe par la qualité de la réalisation de l'antibiogramme selon les normes recommandées.

Les précautions contact (mesures barrières)

La supériorité des mesures barrières sur les précautions standard pour la maîtrise de la transmission du SARM a été démontrée dans plusieurs études. D'après Jernigan et al. [54]. La fréquence de la transmission serait 15,6 fois plus élevée à partir de patients porteurs non identifiés et pour lesquels les précautions standard sont utilisées, qu'à partir de patients porteurs identifiés pour lesquels des précautions barrières sont mises en place. Dans une étude réalisée dans un service de réanimation des Pays- Bas, la fréquence de la transmission a été estimée à 38 fois supérieure à partir des porteurs non identifiés [55]. L'étude de Nijssen et al. [56] précédemment citée pourrait remettre en question l'utilité des mesures barrières. Ces résultats doivent cependant être analysés avec prudence, dans l'attente de confirmation par d'autres investigations réalisées dans des contextes différents.

L'hygiène des mains

L'hygiène des mains est considérée comme la pierre angulaire de la prévention de la transmission des micro-organismes [57] et sa promotion présente une importance majeure pour de nombreux spécialistes [58-59]. Un modèle mathématique a montré qu'une augmentation de 12% de l'observance de l'hygiène des mains pouvait compenser l'influence sur la transmission des SARM de la surcharge de travail due à une diminution des effectifs en personnel dans un service de réanimation [60]. Cependant, de nombreuses études ont montré que son observance était faible [61-63]. Dans une étude réalisée dans les hôpitaux de Genève, Pittet et al. [64] ont montré que cette observance diminuait lorsque la fréquence des opportunités de lavage des mains augmentait. Les principales raisons identifiées pour ce défaut d'observance sont le manque de temps, la mauvaise tolérance aux agents antiseptiques et la difficulté d'accès aux installations prévus pour le lavage des mains. Cependant, plusieurs études ont montré que la pratique de la désinfection des mains par friction utilisant des solutions hydro- alcooliques (SHA) permettait d'obtenir une bonne efficacité sur la réduction de la contamination microbienne des mains et facilitait l'amélioration de l'observance de l'hygiène des mains. La supériorité de l'efficacité de la friction alcoolique sur le lavage simple des mains (savon non-antiseptique) a été démontré par deux études [65, 66].

Plus récemment, la supériorité de la friction alcoolique sur le lavage antiseptique des mains a été mise en évidence par un essai clinique randomisé réalisé dans 3 services de réanimation [67]. Dans cette étude, la diminution de la contamination des mains était significativement plus importante en cas de friction alcoolique (83% vs. 58%). Après la mise en place d'un programme d'information et la mise à disposition de SHA, Bischoff et al. [68] ont noté une amélioration significative de l'hygiène des mains dans deux unités de soins intensifs et un service de médecine d'un hôpital de Virginie. De plus, cette observance a augmenté lorsque le nombre de dispositifs distributeurs de SHA est passé de 1 pour 4 lits à 1 par lit. Dans les hôpitaux de Genève, Hugonnet et al. [69] ont organisé une campagne de promotion de l'hygiène des mains, avec affichage de posters, distribution de flacons individuels de SHA, évaluation de l'observance de l'hygiène des mains, et restitution des résultats de cette évaluation aux services de soins. À la suite de ces mesures, la consommation des SHA a été multipliée par 4 alors que la fréquence du lavage des mains classique est restée stable.

Le port de gants

Le port des gants fait partie des précautions standard recommandées pour la protection du personnel vis-à-vis du sang et des liquides biologiques. Lorsqu'ils sont utilisés correctement, les gants peuvent également participer à la réduction de la transmission croisée des microorganismes.

Cependant, le port de gants ne dispense pas de l'hygiène des mains après leur retrait. De plus, le mauvais usage des gants peut augmenter les risques de transmission. Une étude récente [70] menée dans 5 services de l'hôpital Henri Mondor a montré que le personnel portait des gants dans 93,5% des contacts avec les patients alors que le port de gants n'était indiqué que dans 58% de ces contacts. Dans cette même étude, l'observance de l'hygiène des mains après retrait des gants n'était que de 51,5%. Pour les auteurs, ces résultats pourraient remettre en cause le principe du port des gants des (ou avant) l'entrée dans la chambre d'un patient colonisé ou infecté par du SARM, et amener le personnel soignant à changer ses habitudes concernant cette pratique, en la réservant peut-être à certaines situations à risque. Une étude plus ancienne avait déjà mis en évidence la contamination de 58% des gants des infirmières après qu'elles aient été en contact avec un patient et 42% des gants après contact avec l'environnement du patient [71]. Plus

récemment, une augmentation de la transmission de SARM pendant l'épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) a été décrite au Canada et Hong-Kong [72-73].

Selon les auteurs, l'utilisation systématique des gants pendant l'épidémie a entraîné des problèmes d'approvisionnement ayant eu pour conséquence la réutilisation des gants et des sur blouses. Cependant, d'autres hypothèses ont été envisagées. Par exemple, les précautions prises pour les patients atteints de SRAS auraient pu avoir un effet négatif sur l'hygiène des mains lors de la prise en charge des autres patients. En ce qui concerne le port de sur blouse (ou les tabliers à usage unique), peu de données indiquent clairement qu'elles ont une réelle utilité. Cependant, Puzniak et al. [74] ont comparé récemment l'acquisition des entérocoques résistants à la vancomycine lors de 3 périodes (2 périodes pendant lesquelles le personnel portait systématiquement une sur blouse et des gants pour la prise en charge des patients porteurs et une période avec gants mais sans blouse). L'acquisition était significativement plus faible pendant les périodes de port de sur blouse. Cependant, un audit des pratiques réalisé dans la même étude a montré que le port de sur blouse était associé à une meilleure observance du port de gants et à une meilleure organisation des soins, ce qui rend l'interprétation du rôle de la sur blouse plus difficile.

Le port du masque

Depuis 1996 et la nouvelle définition des précautions contact par les Centers for Disease Control, le port du masque ne fait plus partie des précautions barrières recommandées pour la maîtrise de la diffusion du SARM, sauf en cas d'infection respiratoire avec sécrétions potentiellement contaminants (expectorations ou aspirations trachéobronchiques).

Cependant, un certain nombre de données publiées suggèrent que le port du masque pourrait présenter un intérêt dans la prévention de la colonisation des membres du personnel [75, 76], avec pour conséquence possible une diminution de la transmission du personnel aux patients. Ainsi, l'utilité des masques reste controversée. L'application de ces mesures a permis de réduire significativement la prévalence des SARM dans les pays qui les ont mis en place. Ainsi, en Europe, la prévalence du SARM est très faible dans les pays d'Europe du Nord alors qu'elle est très élevée dans les pays du Sud de l'Europe. Mais les pays ayant mis en place les mesures d'hygiène voient la prévalence de cette BMR diminuée.

CONCLUSION

L'apparition des micro-organismes ayant une résistance à plusieurs molécules d'antibiotique s'accroît de façon exponentielle que ce soit en milieu hospitalier ou dans les soins ambulatoires.

Durant notre étude, parmi les 101 enfants écouvillonnés, 8,9% avaient un portage nasal de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) La Vancomycine reste la molécule de référence pour le traitement des infections à SARM et les résistances acquises demeurent très marginales (<0,1% des souches) alors que les résistances croisées aux fluoroquinolones (plus de 80% des souches), au trimetoprine, à la tobramycine sont très fréquentes.

La mise en place d'une politique de prévention, de control et de surveillance est dans ce cas primordiale dans les infections à Staphylocoque et nécessite une collaboration étroite et une communication continue entre les nombreux personnels de soins de santé. Actuellement, bon nombre de molécules d'antibiotiques ne sont plus actifs contre les *Staphylocoques sp* qu'il faut éviter de prescrire. L'utilisation des molécules d'antibiotiques doit être faite de façon soigneuse et surveillée suivant une méthode bien défini dont le but est d'éviter ou sinon de minimiser l'apparition des souches de Staphylocoques résistantes à diverse molécule. Pour ce faire, un prélèvement au préalable effectué suivant les normes de rigueur précède toujours l'examen bactériologique à la recherche des germes suivi obligatoirement d'un antibiogramme pour mieux adapter la molécule à utiliser. Des mesures d'hygiènes simples sont également nécessaires mais parfois négligées par la population. Des gestes simples, peu couteuses et à porter de tout le monde qui pourront bien éviter de réelle situation néfaste vis-à-vis des infections à *Staphylocoque sp*.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Hen C, Huang YC, New epidemiology of staphylococcus aureus infection in Asia. Clin Microbiol Infect 2014. Première rapport de l'OMS sur la résistance aux antibiotiques en 2014
2. Fraklin SK, Hageman JC, Morrison M. et al. Methicillin resistant Staphylococcus aureus disease in three communities. N Engl J Med 2005 ; 452 : 1436-44
3. Frank DN, Feazel LM, Bessesen MT, Price CS, Janoff EN, et al. The Human Nasal Microbiota and *Staphylococcus aureus* Carriage. PLoS One. 2010; 5: 5
4. Noble W.C, Valkenburg H.A. Carriage of *Staphylococcus aureus* in random samples of a normal population. J. Hyg. (Lond). 1967; 65: 567-73.
5. Williams. R.E.O. Healthy carriage of *Staphylococcus aureus*: its prevalence and importance. Bacteriol. Rev. 1963;26: 56-71.
6. Armstrong-Esther CA. Carriage patterns of Staphylococcus aureus in a healthy non- hospital population of adults and children. Ann Hum Biol 1976; 3:221–7.
7. Boden, MK., Flock, JI. Fibrinogen-binding protein/clumping factor from Staphylococcus aureus. Infect Immun. 1989; 57 (8), p2358-63.
8. Kawabata, S., Morita, T., Iwanaga, S., Igarashi, H. Staphylocoagulase-binding region in human prothrombin. J Biochem. 1985 ; 97(1), p325-31.
9. Verdier, I., Lina, G., Gillet, Y., Vandenesch, F. Staphylococcus [en ligne], <http://www.microbe-edu.org/etudiant/staph.html> consulté en novembre 2012.

10. Baddour, LM., Tayidi, MM., Walker, E., et al. Virulence of coagulase-deficient mutants of *Staphylococcus aureus* in experimental endocarditis. *J Med Microbiol.* 1994; 41, p259-63
11. Delarras, C. Microbiologie pour le laboratoire d'analyses ou de contrôle sanitaire. 1er éd., Éditions Tec & Doc - EM Inter – Lavoisier, Paris, 2007, p476.
12. Foster, TJ. Immune evasion by staphylococci. *Nat Rev Microbiol.* 2005; 3 (12), p948-58
13. Bokarewa, ML., Jin T., Tarkowski, A. *Staphylococcus aureus* ; Staphylokinase. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006; 38 (4), p504-9.
14. Eveillard M. Politique de dépistage de *Staphylococcus aureus* résistant à la Meticilline à l'admission : adaptation à la diversification des facteurs de risque de portage, conséquences de cette politique pour les indicateurs de surveillance et la transmission. 2007. Thèse de doctorat, Université d'Angers, n°749. p158
15. Amagai, M., Matsuyoshi, N., Wang, ZH., Andl, C., Stanley, JR. Toxin in bullous impetigo and staphylococcal scalded-skin syndrome targets desmoglein 1. *Nat Med.* 2000; 6, p1275-7
16. Diep, BA., Stone, GG., Basuino, L., Graber, CJ., Miller, A., et al. The arginine catabolic mobile element and staphylococcal chromosomal cassette mec linkage: convergence of virulence and resistance in the USA300 clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis.* 2008; 197, p1523–30.
17. Sjostrom, JE, Lofdahl S, Philipson L. Transformation reveals a chromosomal locus of the gene(s) for methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 1975; 123(3): 905-15

18. Kuhl SA, Pattee, Baldwin JN. Chromosomal map location of the methicillin resistance determinant in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 1978; 135(2): 460-5
19. Hanssen AM, Ericson Sollid JU. SCCmec in staphylococci: genes on the move. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006; 46(1): 8-20
20. Patti JM, Allen BL, McGavin MJ, Hook M. MSCRAMM-. mediated adherence of microorganisms to host tissues. *Annu Rev Microbiol* 1994; 48:585–617
21. Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis* 2003; 36:131-9
22. Nouwen JL. Determinants, risks and dynamics of *Staphylococcus aureus* nasal carriage (PhD thesis). Rotterdam: Erasmus MC, 2004.
23. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>
24. Nimmo GR, Schooneveldt J, O'Kane G, McCall B and Vickery A. Community acquisition of gentamicin-sensitive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in southeast Queensland, Australia. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3926-31,
25. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, et al. Comparison of community and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infection Jama* 2003; 290 :2976-84.
26. Cosgrove SE et al. Comparaison of mortality associated with methicillin resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 36(1): 53-9.

27. Tristan A Et al. Virulence determinant in community and hospital methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2007; 65 Suppl 2: 105-9
28. Rice LB. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. *Am J Infect Control* 2006; 34: 64-73.
29. Halem M Et al. Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* skin infection. *Semin cutan Med Surg* 2006; 25(2): 68-71
30. Hutchison MJ, Edwards GFS, Morrison D. Evaluation of chromogenic MRSA Reference Laboratory presented at the 2005 Institute of BioMedical.
31. Miller DL, Galbraith NS, And Green S. Nasal carriers of penicillin resistant staphylococci in the general population. *Brit J Prev Soc Med* 1962; 16:203- 6.
32. Peacock SJ, Justice A, Griffiths D, et al. Determinants of acquisition and carriage of *Staphylococcus aureus* in infancy. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5718-25
33. Williams RE. Healthy carriage of *Staphylococcus aureus*: its prevalence and importance. *Bacteriol Rev* 1963; 27: 56-71.
34. Uehara Y, Nakama H, Agematsu K et al. Bacterial interference among nasal inhabitants: eradication of *Staphylococcus aureus* from nasal cavities by artificial implantation of *Corynebacterium* sp. *J Hosp Infect* 2000; 44:127– 33.
35. Gould JC, McKillop EJ. The carriage of *Staphylococcus pyogenes* var. *aureus* in the human nose. *J Hyg (Lond)* 1954; 52:304–10.
36. Graffunder EM, and Venezai RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49(6): 999- 1005.

37. Grundmann H et al. Risk factors for the transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an adult intensive care unit: fitting a model to the data. *J Infect Dis* 2002; 185(4): 481-8
38. Rasoanandrasana Saïda ,these de doctorat en medecine, Portage nasal de *Staphylococcus aureus* observe en milieu hospitalier pediatrique du CHU-Tsaralalana Antananarivo,2011
39. Zouari¹, H. Smaoui¹, N. Hajji¹, M.K. Chahed², A. Kechrid¹ Prévalence du portage nasal de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline chez l'enfant Tunisien en milieu scolaire *Revue Tunisienne d'Infectiologie*. Octobre 2012, Vol.6, N°4: 225 – 31
40. Lamaro-Cardoso J, de Lancastre H, Kipnis A et al. Molecular epidemiology and risk factors for nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* in infants attending day care centers in Brazil. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3991-7. 19
41. Hussain FM, Boyle-Vavra S, Daum RS. Community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in healthy children attending an outpatient pediatric clinic. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 763-7.
42. Cheng Imergluck L, Kanungo S, Schwartz A McIntyre A et al. Prevalence of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* nasopharyngeal colonization in healthy children in the United States. *Epidemiol Infect* 2004 ; 132: 159-66.
43. Nakamura MM, Rohling KL, Shashaty M et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage in the community pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 2002 ; 21 : 917-22.

44. Rasamiravaka Tsiry ; Mémoire de Diplôme d'Etudes de Formation Spécialisées (DEFS) en BIOLOGIE, Evaluation du portage nasal des bacteries commensales otentiellement pathogenes dans la communaute Malgache, 2011
45. Creech CB, Kernodle DS, Alsentzer A, Wilson C, Edwards KM. Increasing rates of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 617–21.
46. Peacock SJ, Justice A, Griffiths D, et al. Determinants of acquisition and carriage of *Staphylococcus aureus* in infancy. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5718–25
47. Williams REO. Healthy carriage of *Staphylococcus aureus*: its prevalence and importance. *Bacteriol Rev* 1963; 27: 56–71
48. Ihsan HC , Resit K, Aysegul B, Mehmet O, Birol S, Zafer C. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in 4–6 age groups in healthy children in Afyonkarahisar, Turkey. *Acta Pædiatrica* 2007; 96 : 1043–46
49. Shiv SC, Pallab R, Arun A, Anindita D, Meera S. A community-based study on nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *Indian J Med Res* 2009; 130: 742-8
50. Bismuth R, Caillon J. *Staphylocoques*. In Courvalin P, Drugeon HB, Flandrois JP Goldstein F, eds. *Bactéricidie*. Paris : Maloine, 1990 : 187- 212.
51. Courvalin P, Goldstein F, Philippon A, Sirot J. *L'antibiogramme*. Paris : Maloine,1990).
52. Taddei F, Matic I, Godelle B, and Radman M. To be a mutator, or how pathogenic and commensal bacteria can evolve rapidly. *Trends Microbiol* 1997; 5, 427-8.

53. Tomasz A, Nahcman S, Leaf H. Stable classes of phenotypic expression in methicillin-resistant clinical isolates of staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:124-9
54. Ji G, Beavis R, Novick RP. Bacterial interference caused by autoinducing peptide variance. *Science* 1997; 276:2027-30
55. Walker ES, Vasquez JE, Dula R, et al. Mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: does mupirocin remain effective? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:342-6.
56. O'Brien FG, Lim TT, Winnett DC, et al. Survey of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* strains from two hospitals in El Paso, Texas. *J Clin Microbiol* 2005; 43:2969-72.
57. Larson E. Skin hygiene and infection prevention: more of the same or different approaches? *Clin Infect Dis* 1999; 29:1287-94
58. Boyce JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* patients: proven methods to treat colonization and infection. *J Hosp Infect* 2001;48: S9-S14.
59. Gorak E, Yamada S, Brown J. Community-acquired methicillin-resistant *staphylococcus aureus* in hospitalized adults and children without known risk factors. *Clin Infect Dis* 1999; 29:797-800
60. Grundmann H, Tami A, Hori S, et al. Nottingham *Staphylococcus aureus* population study: prevalence of MRSA among elderly people in the community. *BMJ* 2002; 324:1365-6

61. Grmek-Kosnik I, Ihan A, Dermota U, et al. Evaluation of separate vs pooled swab cultures, different media, broth enrichment and anatomical sites of screening for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from clinical specimens. *J Hosp Infect* 2005 ;61:155-61.
62. Jeanes A, Rao G, Osman M, et al. Eradication of persistent environmental MRSA. *J Hosp Infect* 2005; 61:85-6.
63. Tibballs J. Teaching hospital medical staff to handwash. *Med J Aust* 1996; 164:395- 8.
64. Pittet D. Improving adherence to hand hygiene practice: a multidisciplinary approach. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:234-40.
65. Pittet D, Mourouga P, Perneger TV and the members of the Infection Control Program. Compliance with handwashing in a teaching hospital. *Ann Intern Med* 1999; 130:126-30.
66. Zinderman CE, Byron C, Malakooti MA, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among military recruits. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:941-4.
67. Girou E, Pujade G, Legrand P, et al. Selective screening of carriers for control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in high-risk hospital areas with a high level of endemic MRSA. *Clin Infect Dis* 1998 ;27 :543-50.
68. Blanc DS, Petignat C, Moreillon P, et al. Quantitative antibiogram as a typing method for the prospective epidemiological surveillance and control of MRSA: comparison with molecular typing. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17:654-9

69. Huletsky A, Giroux R, Rossbach V, et al. New real-time PCR assay for rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from specimens containing a mixture of staphylococci. *J Clin Microbiol* 2004; 42:1875-84.
70. Girou E, Loyeau S, Legrand P, et al. Efficacy of handrubbing with alcohol based solution versus standard handwashing with antiseptic soap: randomised clinical trial. *BMJ* 2002; 325:62
71. Boyce JM. It is time for action: improving hand hygiene in hospitals. *Ann Intern Med* 1999; 130:153-5
72. Puzniak LA, Leet T, Mayfield J, et al. To gown or not to gown: the effect on acquisition of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 2002 ;35:18-25.
73. Zaragozza M, Salles M, Gomez J, et al. Handwashing with soap or alcoholic solutions? A randomised clinical trial of its effectiveness. *Am J Infect Control* 1999; 27:258-61.
74. Raad I, Darouiche RO, Dupuis J, et al. Central venous catheter coated with minocycline and rifampicine for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections. A randomised, double-blind trial. *Ann Intern Med* 1997; 127:267-74
75. LaMar JE, Carr RB, Zinderman C, et al. entinel cases of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* onboard a naval ship. *Mil Med* 2003; 168:135-8.
76. Slaughter S, Hayden MK, Nathan C, et al. A comparison of the effect of universal use of gloves and gowns with that of gloves use alone on acquisition of vancomycin resistant enterococci in a medical intensive care unit. *Ann Intern Med* 1996; 125:448-56.

PERMIS D'IMPRIMER

LU ET APROUVE

Le Directeur de Memoire

Signé : Professeur RASAMINDRAKOTROKA Andry

S

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo

Signé: Professeur SAMISON Luc Hervé

Name and surname : ANDRIAMANDIMBISOA Tojoniaina Herinjaka

Title : CARRIAGE NASAL OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTANT TO METICILLIN IN CHILDREN IN PEDIATRY BEFELATANANA

Category : Biology

Number of pages : 38

Number of table : 7

Number of figures : 10

References : 76

SUMMARY

Introduction : Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in hospitalized children was one of the infections acquired in hospital. The emergence of antimicrobials resistance, particularly methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), was a real public health problem.

We conducted this study to evaluate the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage in pediatric hospitalized children CHU-JRB Antananarivo.

Materials and methods: This was a prospective cross-sectional descriptive study on the nasal carriage of MRSA, in children hospitalized at the pediatric of CHU -Joseph RASETA Befelatanana from February 1st to April 30th, 2016.

Result: In total, 101 children were swabbed during our study, including nine children with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), which represents a prevalence of 8.91% with a 95% confidence interval of 4.16% and 16.24%.

Conclusion: The discovery of this percentage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in this study was an alarm and the need for close surveillance. to prevent the spread of this bacterial resistance.

Key Words: Incidence - Pediatrics - *Staphylococcus aureus* - Antibiotic susceptibility

Director of Memory: Professor RASAMINDRAKOTROKA Andry

Author's address: IAF 120A Antanetibe Ambohidrapeto TANA 102

Nom et prénom : ANDRIAMANDIMBISOA Tojoniaina Herinjaka

Titre de la mémoire : PORTAGE NASAL DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS
RÉSISTANT À LA METICILLINE CHEZ LES ENFANTS EN PÉDIATRIE
BEFELATANANA

Rubrique : Biologie

Nombre de pages : 38

Nombre de tableaux : 7

Nombre de figures : 10

Nombre de références bibliographiques : 76

RESUME

Introduction : le portage nasal de *Staphylococcus aureus* chez les enfants hospitalisés fait partie des infections acquises à l'hôpital. L'émergence des Antibiorésistances en particulier le *staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) était un véritable problème de santé publique.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la prévalence du portage nasal du *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline chez les enfants hospitalisés au Service pédiatrique CHU-JRB Antananarivo.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive prospective transversale portée sur le portage nasal du SARM, chez des enfants hospitalisés dans le service de pédiatrie du CHU –Joseph RASETA Befelatanana du 1er Février au 30 Avril 2016.

Résultat : Durant notre étude, 101 enfants étaient écouvillonnés dont neufs enfants porteurs des *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) ce qui représente une prévalence de 8,91% dont l'intervalle de confiance à 95% est de 4,16% et 16,24%.

Conclusions : la découverte de ce pourcentage des *staphylococcus aureus* résistant à la méticilline dans cette étude constituait une alarme et la nécessité d'une surveillance rapprochée pour prévenir la propagation de cette résistance bactérienne.

Mots clés : Incidence – Pédiatrie - *Staphylococcus aureus* - Sensibilités aux antibiotiques

Directeur de la mémoire : Professeur RASAMINDRAKOTROKA Andry

Adresse de l'auteur : IAF 120A Antanetibe Ambohidrapeto TANA 102