

RASAMIRAVAKA Tsiry

**ÉVALUATION DU PORTAGE NASAL DES BACTERIES COMMENSALES
POTENTIELLEMENT PATHOGENES DANS LA COMMUNAUTE
MALGACHE :**

« Etude en milieu extrahospitalier sur les patients fréquentant le LBM »

**Mémoire de Diplôme d'Etudes de Formation Spécialisées (DEFS)
en BIOLOGIE**

UNIVERSITE D'ANTANANARIVO
FACULTE DE MEDECINE

Année : 2011

N° 208

**ÉVALUATION DU PORTAGE NASAL DES BACTERIES COMMENSALES
POTENTIELLEMENT PATHOGENES DANS LA COMMUNAUTE
MALGACHE :**

« Etude en milieu extrahospitalier sur les patients fréquentant le LBM »

MEMOIRE

Présenté le 25 Mai 2011

Par

Le Docteur RASAMIRAVAKA Tsiry

Né le 03 octobre 1978 à Mahajanga

**Pour l'obtention du Diplôme d'Etudes et de Formation Spécialisées (DEFS)
en Biologie Médicale**

MEMBRES DU JURY :

Président : Professeur RASAMINDRAKOTROKA Andry

Juges : Professeur RAKOTO ALSON Aimée Olivat

Professeur RANDRIA Mamy Jean de Dieu



MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE D'ANTANANARIVO

FACULTE DE MEDECINE

☎/Fax : 22 277 04 - ✉ : BP. 375 Antananarivo
E-mail : facultedemedecine_antananarivo@yahoo.fr

I. CONSEIL DE DIRECTION

A. DOYEN

M. RAPELANORO RABENJA Fahafahantsoa

B. CHARGE DE MISSION

M. RAJAONARIVELO Paul

C. VICE-DOYENS

- Appui à la Pédagogie et Recherche
- Relations Internationales
- Scolarité
 - * 1^{er} et 2nd cycles
 - * 3^{ème} Cycle court :
 - . stage interné, examen de clinique et thèses
- TéléEnseignement, Communication, LMD,
Ecole Doctorale et Formation Continue
- Troisième Cycle Long :
 - . Agrégation, Clinicat, Internat Qualifiant
 - . Diplôme Universitaire, Diplôme InterUniversitaire

M. RAKOTOMANGA Jean de Dieu Marie

M. SAMISON Luc Hervé

M. RAMANAMPAMONJY Rado Manitrana

M. RANDRIAMAROTIA Harilalaina Willy Franck
M. RANDRIANJAFISAMINDRAKOTROKA
Nantenaina Soa

M. RAKOTO RATSIMBA Hery Nirina

M. SAMISON Luc Hervé
Mme. ROBINSON Annick Lalaina

D. SECRETAIRE PRINCIPAL

- Responsable de l'Administration, Finances et
Sécurité au travail

Mme. RASOARIMANALINARIVO Sahondra H.

II. CONSEIL D'ETABLISSEMENT

PRESIDENT

Mme. RAVELOMANANA RAZAFIARIVAO
Noëline

III. CHEFS DE DEPARTEMENT

- Biologie
- Chirurgie
- Médecine
- Mère et Enfant
- Pharmacie
- Santé Publique
- Sciences Fondamentales et Mixtes
- Tête et cou
- Vétérinaire

Pr. RAKOTO ALSON Aimée Olivat
Pr. RAVALISOA Marie Lydia Agnès
Pr. RANDRIA Mamy Jean de Dieu
Pr. RAOBIJAONA Solofoniaina Honoré
Pr. RANDRIANJAFISAMINDRAKOTROKA
Nantenaina Soa
Pr. RAKOTOMANGA Jean de Dieu Marie
Pr. AHMAD Ahmad
Pr. ANDRIAMAMONJY Clément
Pr. RATSIMBAZAFIMAHEFA RAHANTALALAO
Henriette

IV. CONSEIL SCIENTIFIQUE

PRESIDENT

M. RAPELANORO RABENJA Fahafahantsoa

V. COLLEGE DES ENSEIGNANTS

A. PRESIDENT

Pr. RANDRIANJAFISAMINDRAKOTROKA
Nantenaina Soa

B- ENSEIGNANTS PERMANENTS

B. 1. PROFESSEURS TITULAIRES D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE RECHERCHE

DEPARTEMENT BIOLOGIE

- Immunologie Pr. RASAMINDRAKOTROKA Andry

DEPARTEMENT MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

- Dermatologie Pr. RAPELANORO RABENJA Fahafahantsoa
- Endocrinologie et métabolisme Pr. RAMAHANDRIDONA Georges
- Néphrologie Pr. RAJAONARIVELO Paul
Pr. RABENANTOANDRO Rakotomanantsoa
- Neurologie Pr. TEHINDRAZANARIVELO Djacoba Alain
- Pneumologie-Phtisiologie Pr. ANDRIANARISOA Ange

DEPARTEMENT MERE ET ENFANT

- Pédiatrie néonatale Pr. RANDRIANASOLO Olivier
- Pédiatrie Pr. RAVELOMANANA RAZAFIARIVAO Noëline

DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE

- Administration et Gestion Sanitaire Pr. RATSIMBAZAFIMAHEFA RAHANTALALAO
Henriette
- Education pour la Santé Pr. ANDRIAMANALINA Nirina Razafindrakoto
- Santé Communautaire Pr. RANDRIANARIMANANA Dieudonné
- Santé Familiale Pr. RANJALAHY RASOLOFOMANANA
Justin
- Statistiques et Epidémiologie Pr. RAKOTOMANGA Jean de Dieu Marie

DEPARTEMENT SCIENCES FONDAMENTALES ET MIXTES

- Anatomie Pathologique Pr. RANDRIANJAFISAMINDRAKOTROKA
Nantenaina Soa
- Anesthésie-Réanimation Pr. RANDRIAMIARANA Mialimanana Joël

DEPARTEMENT TETE ET COU

- Ophtalmologie Pr. ANDRIANTSOA RASOAVELONORO
Violette
Pr. BERNARDIN Prisca
- Stomatologie Pr. RAKOTOVAO Joseph Dieudonné

B.2. PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE RECHERCHE

DEPARTEMENT BIOLOGIE

- | | |
|--------------------------|--------------------------------------|
| - Biochimie | Pr. RANAIVO HARISOA Lala |
| - Hématologie Biologique | Pr. RAKOTO ALSON Aimée Olivat |
| - Parasitologie | Pr. RAZANAKOLONA Lala Rasoamialy Soa |

DEPARTEMENT CHIRURGIE

- | | |
|-------------------------------|--|
| - Chirurgie Cardio-Vasculaire | Pr. RAVALISOA Marie Lydia Agnès |
| - Chirurgie Générale | Pr. RAKOTO - RATSIMBA Hery Nirina |
| - Chirurgie Pédiatrique | Pr. ANDRIAMANARIVO Mamy Latiana |
| - Chirurgie Thoracique | Pr. RAKOTOVAO Hanitrana Jean Louis |
| - Chirurgie Viscérale | Pr. SAMISON Luc Hervé |
| | Pr. RAKOTOARIJAONA Armand |
| - Orthopédie Traumatologie | Pr. RAZAFIMAHANDRY Henri Jean Claude |
| | Pr. SOLOFOMALALA Gaëtan Duval |
| - Urologie Andrologie | Pr. RANTOMALALA Harinirina Yoël Honora |

DEPARTEMENT MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

- | | |
|------------------------------------|---|
| - Cardiologie | Pr. RABEARIVONY Nirina |
| - Hépatogastro-Entérologie | Pr. RAMANAMPAMONJY Rado Manitrana |
| - Maladies Infectieuses | Pr. RANDRIA Mamy Jean de Dieu |
| - Néphrologie | Pr. RANDRIAMAROTIA Harilalaina Willy Franck |
| - Psychiatrie | Pr. RAHARIVELO Adeline |
| | Pr. RAJAONARISON Bertille Hortense |
| - Radiothérapie-Oncologie Médicale | Pr. RAFARAMINO RAZAKANDRAINIA Florine |

DEPARTEMENT MERE ET ENFANT

- | | |
|---------------------------|---|
| - Gynécologie Obstétrique | Pr. ANDRIANAMPANALINARIVO HERY Rakotova |
| - Pédiatrie | Pr. RAOBIJAONA Solofoniaina Honoré |
| | Pr. ROBINSON Annick Lalaina |

DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE

- | | |
|-----------------------------|------------------------|
| - Nutrition et Alimentation | Pr. ANDRIANASOLO Roger |
|-----------------------------|------------------------|

DEPARTEMENT SCIENCES FONDAMENTALES ET MIXTES

- | | |
|--|--|
| - Radiodiagnostic et Imagerie Médicale | Pr. AHMAD Ahmad |
| - Physiologie | Pr. RAKOTOAMBININA Andriamahery Benjamin |

DEPARTEMENT TETE ET COU

- | | |
|---|-----------------------------------|
| - Neuro-Chirurgie | Pr. ANDRIAMAMONJY Clément |
| | Pr. RABARIJAONA Mamiarisoa |
| - Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale | Pr. RAZAFINDRABE John Alberto Bam |

DEPARTEMENT VETERINAIRE

- | | |
|-----------------|-----------------------|
| - Pharmacologie | Pr. RAFATRO Herintsoa |
|-----------------|-----------------------|

B.3. MAITRES DE CONFERENCES

DEPARTEMENT MERE ET ENFANT

- Obstétrique

Dr. RAZAKAMANIRAKA Joseph

DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE

- Santé Publique

Dr. RANDRIAMANJAKA Jean Rémi

DEPARTEMENT VETERINAIRE

- Bactériologie, Virologie, Maladies Infectieuses
- Sciences Ecologiques, Vétérinaires Agronomiques
Et Bioingénieries

Dr. RAJAONARISON Jean Joseph
Dr. RAHARISON Fidiniaina Sahondra

DEPARTEMENT PHARMACIE

- Pharmacologie Générale
- Pharmacognosie
- Biochimie Toxicologie
- Chimie Organique et Analytique

Dr. RAMANITRAHASIMBOLA David
Dr. RAOELISON Emmanuel Guy
Dr. RAJEMIARIMOELISOA Clara
Dr. RAKOTONDARAMANANA Andriamahavola
Dina Louisino

B. 4. ASSISTANTS

DEPARTEMENT VETERINAIRE

-Virologie
-Technologie

Dr. KOKO
Dr. RAHARIMALALA Edwige Marie Julie

DEPARTEMENT PHARMACIE

Procédés de Production, Contrôle et Qualité
des Produits de Santé

Dr. RAVELOJAONA RATSIMBAZAFIMAHEFA
Hanitra Myriam

C. ENSEIGNANTS NON PERMANENTS

C. 1. PROFESSEURS EMERITES

Pr. ANDRIAMBAO Damasy
Pr. ANDRIANANDRASANA Arthur
Pr. ANDRIANJATOVO Joseph
Pr. AUBRY Pierre
Pr. FIDISON Augustin
Pr. GIZY Ratiambahoaka Daniel
Pr. KAPISY Jules Flaubert
Pr. RABARIOELINA Lala
Pr. RABENANTOANDRO Casimir
Pr. RABETALIANA Désiré
Pr. RADESA François de Sales
Pr. RAHARIJAONA Vincent Marie
Pr. RAJAONA Hyacinthe
Pr. RAKOTOMANGA Robert

Pr. RAKOTOMANGA Samuel
Pr. RAKOTO-RATSIMAMANGA Suzanne .U
Pr. RAKOTOZAFY Georges
Pr. RAMAKAVELO Maurice Philippe
Pr. RAMONJA Jean Marie
Pr. RANDRIAMAMPANDRY
Pr. RANDRIAMBOLOLONA Aimée
Pr. RANDRIARIMANGA Ratsiatery Honoré Blaise
Pr. RASOLOFONDRAIBE Aimé
Pr. RATOVO Fortunat
Pr. RATSIVALAKA Razafy
Pr. RAZANAMPARANY Marcel
Pr. ZAFY Albert

C.2. CHARGE D'ENSEIGNEMENT

DEPARTEMENT CHIRURGIE

- Chirurgie Générale

Pr. RAVELOSON Jean Roger

DEPARTEMENT MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

- Cardiologie

Pr. RAKOTOARIMANANA Solofonirina

DEPARTEMENT TETE ET COU

- ORL et Chirurgie Cervico-Faciale

Pr. RAKOTO Fanomezantsoa Andriamparany

VI. SERVICES ADMINISTRATIFS

SECRETAIRE PRINCIPAL

Mme. RASOARIMANALINARIVO Sahondra H.

CHEFS DE SERVICES

SERVICE DES AFFAIRES FINANCIERES

M. RANDRIARIMANGA Henri

LABORATOIRE D'APPUI A LA RECHERCHE
ET TECHNOLOGIE DE L'INFORMATION
ET DE LA COMMUNICATION (LARTIC)

M. RAZAFINDRAKOTO Willy Robin

RESSOURCES HUMAINES

Mme. RAKOTOARIVELO Harimalala F.

SCOLARITE

Mme. SOLOFOSAONA R. Sahondranirina

TROISIEME CYCLE LONG

Mme. RANIRISOA Voahangy

VII. IN MEMORIAM

Pr. RAMAHANDRIARIVELO Johnson
Pr. RAJAONERA Frédéric
Pr. ANDRIAMASOMANANA Veloson
Pr. RAKOTOSON Lucette
Pr. ANDRIANJATOVO RARISOA Jeannette
Dr. RAMAROKOTO Razafindramboa
Pr. RAKOTOBÉ Alfred
Pr. ANDRIAMIANDRA Aristide
Dr. RAKOTONANAHARY
Pr. ANDRIANTSEHENO Raphaël
Pr. RANDRIAMBOLOLONA Robin
Pr. RAMANANIRINA Clarisse
Pr. RALANTOARITSIMBA Zhouder
Pr. RANIVOALISON Denys
Pr. RAKOTOVAO Rivo Andriamiadana
Pr. RAVELOJAONA Hubert
Pr. ANDRIAMAMPIHANTONA Emmanuel
Pr. RANDRIANONIMANDIMBY Jérôme
Pr. RAKOTONIAINA Patrice

Pr. RAKOTO-RATSIMAMANGA Albert
Pr. RANDRIANARISOLO Raymond
Dr. RABEDASY Henri
Pr. MAHAZOASY Ernest
Pr. RATSIFANDRIHAMANANA Bernard
Pr. RAZAFINTSALAMA Charles
Pr. RANAIVOARISON Milson Jérôme
Pr. RASOLONJATOVO Andriananja Pierre
Pr. MANAMBELONA Justin
Pr. RAZAKASOA Armand Emile
Pr. RAMIALIHARISOA Angéline
Pr. RAKOTOBÉ Pascal
Pr. RANAIVOZANANY Andrianady
Pr. RANDRIANARIVO
Pr. RAKOTOARIMANANA Denis Roland
Pr. ANDRIAMANANTSARA Lambosoa
Pr. RAHAROLAHY Dhels
Pr. ANDRIANJATOVO Jean José
Pr. ANDRIANAIVO Paul Armand

JE DEDIE CE MEMOIRE :

. A Dieu l'Eternel

« Heureux ceux qui placent en toi leur appui! Ils trouvent dans leur cœur des chemins tous tracés. » (Psaume 84:5)

Lui qui a toujours été présent,

« Tu es mon secours, Et je suis dans l'allégresse à l'ombre de tes ailes. »
(Psaumes 63:7)

Et qui m'a donné force et courage

« C'est Dieu qui produit en vous le vouloir et le faire, selon son bon plaisir. »
(Philippiens 2:13)

. A Mon Père et à ma Mère

Pour leur amour et leur abnégation inconditionnels.

. A Mes sœurs

Pour leur aide et leurs incommensurables soutiens.

. A Mes beaux-frères

Pour leurs encouragements.

. A mes chères petites nièces

. A toute ma famille

. A tous mes amis

Que Dieu vous bénisse tous.

REMERCIEMENTS

En préambule à ce mémoire, je souhaite adresser ici tous mes remerciements aux personnes qui m'ont apporté leur aide et leur soutien et qui ont ainsi contribué, de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE MEMOIRE

. Monsieur le Professeur RASAMINDRAKOTROKA Andry

Professeur titulaire d'enseignement supérieur et de recherche en Immunologie à la Faculté de Médecine d'Antananarivo.

Directeur Pédagogique du Département de Biologie à la Faculté de Médecine d'Antananarivo.

Ancien ministre de la santé.

Malgré vos multiples fonctions, vous nous avez fait l'immense honneur de présider ce mémoire.

Nous avons eu l'honneur de bénéficier de vos enseignements durant notre cursus et nous avons pu ainsi apprécier vos grandes qualités pédagogiques. Votre confiance à notre égard a été notre plus grand soutien.

Trouver ici, l'expression de notre profonde gratitude.

A NOS MAITRES ET HONORABLES JUGES DE THESE

. Madame le Professeur RAKOTO-ALSON Aimée Olivat

**Professeur d'enseignement supérieur et de Recherche en Hématologie à la
Faculté de Médecine d'Antananarivo.**

Chef de Département de la Biologie à la Faculté de Médecine d'Antananarivo.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail. C'est pour nous une occasion de profiter encore de votre haute compétence. Nous avons beaucoup appris avec vous et votre simplicité et votre facilité d'abord nous ont profondément marquées.

Nous vous prions d'accepter nos remerciements et notre gratitude.

. Monsieur le Professeur RANDRIA Mamy Jean de Dieu

**Professeur d'enseignement supérieur et de recherche en Maladie Infectieuse à la
Faculté de Médecine d'Antananarivo.**

Chef de Service de la Maladie Infectieuse à l'hôpital Befelatanana.

Chef de Département de la Médecine à la Faculté de Médecine d'Antananarivo.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de siéger parmi les membres du jury de ce mémoire, veuillez recevoir l'expression de notre respectueuse admiration et nos vifs remerciements.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
-------------------	---

PREMIERE PARTIE : ETAT DES CONNAISSANCES

I. Bactéries commensales de la muqueuse nasale.....	3
--	----------

I.1. Ecologie de la flore bactérienne nasale.....	3
---	---

I.2. <i>Staphylococcus aureus</i>	4
---	---

I.2.1. Données bactériologiques.....	4
--------------------------------------	---

I.2.2. Virulence et Pathogénie de <i>Staphylococcus aureus</i>	12
--	----

I.2.3. Particularités des souches de SARM.....	15
--	----

I.3. Autres bactéries commensales potentiellement pathogènes.....	19
---	----

I.3.1. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	19
--	----

I.3.2. <i>Haemophilus influenzae</i>	21
--	----

I.3.3. <i>Neisseria meningitidis</i>	22
--	----

II. Moyens de diagnostic biologique des bactéries.....	24
---	-----------

II.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	24
--	----

II.2. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	26
---	----

II.3. <i>Haemophilus influenzae</i>	26
---	----

II.4. <i>Neisseria meningitidis</i>	27
---	----

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL EXPERIMENTAL

I. Matériel et méthodes.....	29
-------------------------------------	-----------

I.1. Critères de sélection des patients.....	29
--	----

I.2. Paramètres étudiés.....	29
------------------------------	----

I.3. Procédures d'identification des bactéries commensales.....	29
---	----

I.3.1. Prélèvements nasaux.....	29
---------------------------------	----

I.3.2. Condition de culture et caractéristiques des géloses.....	30
--	----

I.3.3. Identification des différentes souches bactériennes.....	33
---	----

I.4. Analyse statistique des données.....	36
II. Résultats.....	37
II.1. Portage nasal des germes commensaux non pathogènes.....	37
II.2. Portage nasal de <i>S. aureus</i>	38
II.3. Portage nasal de <i>S. aureus</i> résistant à la méticilline (SARM).....	42
II.4. Analyse des facteurs de risque de portage nasal de <i>S. aureus</i>	45
II.5. Portage nasal de SARM et sensibilité aux autres antibiotiques..	48
II.6. Portage nasal de <i>Streptococcus pneumoniae</i>	49
II.7. Portage nasal de <i>Haemophilus influenzae</i>	51
II.8. Portage nasal de <i>Neisseria meningitidis</i>	51
 TROISIEME PARTIE : REFLEXIONS	
I. Commentaires et discussions.....	52
II. Suggestions et perspectives.....	69
 CONCLUSION.....	 73
 ANNEXES	 75
 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	: Taux de portage nasal en bactéries commensales non pathogènes.....	37
Tableau II	: Distribution des 304 individus en fonction du portage nasal de <i>S. aureus</i> et du sexe.....	38
Tableau III	: Répartition du portage de <i>S. aureus</i> associé aux autres bactéries non pathogènes.....	39
Tableau IV	: Répartition du portage nasal de <i>S. aureus</i> en fonction l'âge...	40
Tableau V	: Distribution des porteurs de <i>S. aureus</i> selon les motifs d'examen.....	41
Tableau VI	: Distribution des 116 souches de <i>S. aureus</i> en fonction du sexe et de la sensibilité à la méticilline.....	43
Tableau VII	: Distribution des 116 souches de <i>S. aureus</i> en fonction de l'âge et de la sensibilité à la méticilline.....	44
Tableau VIII	: Distribution des porteurs de <i>S. aureus</i> en fonction de l'antécédent d'hospitalisation.....	45
Tableau IX	: Distribution des porteurs de <i>S. aureus</i> en fonction de l'antécédent d'antibiothérapie.....	46
Tableau X	: Distribution des porteurs de <i>S. aureus</i> en fonction de l'antécédent d'hospitalisation et d'antibiothérapie.....	47
Tableau XI	: Pourcentage des souches de SARM Intermédiaire et résistante... ..	48
Tableau XII	: Répartition du portage nasal de <i>S. pneumoniae</i> en fonction de l'âge.....	49
Tableau XIII	: Distribution des porteurs de <i>S. pneumoniae</i> en fonction de l'antécédent d'hospitalisation.....	50
Tableau XIV	: Distribution des porteurs de <i>S. pneumoniae</i> en fonction de l'antécédent d'antibiothérapie.....	50
Tableau XV	: Concentrations et diamètres critiques pour <i>S. aureus</i>	77
Tableau XVI	: Comparatif de la résistance des souches de SARM isolées sur portage nasal et sur différents prélèvements bactériologiques...	77

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1	: Cocci à Gram positif disposés en amas ou en « grappe » caractéristique des Staphylocoques.....	5
Figure 2	: Aspect en « flamme de bougie » avec présence de capsule de <i>S. pneumoniae</i>	20
Figure 3	: Aspect coccobacillaire à Gram négatif d'un <i>H. influenzae</i>	22
Figure 4	: Aspect en « grain de café » des méningocoques.....	24
Figure 5	: Gélose Columbia supplémenté de 5 % de sang de mouton.....	31
Figure 6	: Gélose MRSA Agar CONDA avec des colonies bleues de SARM.....	32
Figure 7	: Antibiogramme des souches de <i>S. aureus</i> sur milieu Mueller Hinton.....	33
Figure 8	: Mise en évidence de la production de β -lactamase par un test chromogénique.....	36
Figure 9	: Taux de portage nasal en <i>S. aureus</i> selon la tranche d'âge.....	41
Figure 10	: Répartition du portage nasal en <i>Staphylococcus aureus</i> selon la sensibilité à la méticilline.....	42
Figure 11	: Histogramme de répartition des souches selon le sexe et la sensibilité à la méticilline.....	43
Figure 12	: Représentation du taux de portage nasal de SARM selon la tranche d'âge.....	44
Figure 13	: Comparaison SARM homogène et SARM hétérogène.....	65

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

ADN	: Acide désoxyribonucléique
ARNr	: Acide ribonucléique ribosomique
CA-SFM	: Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie
C-CLIN	: Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales
CMI	: Concentration Minimale Inhibitrice
IPM	: Institut Pasteur de Madagascar
LBM	: Laboratoire de Formation et de Recherche en Biologie
LCR	: Liquide Céphalo-Rachidien
LPV	: Leucocidine de Panton et Valentine
MSCRAMM	: Microbial Surface component Recognizing Adhesive Matrix Molecule
NAD	: Nicotinamide Adénine Dinucléotide
NADP	: Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
ONERBA	: Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne
ORL	: Otorhinolaringée
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PLP	: Protéine liant la pénicilline
PSDP	: Pneumocoque de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline
SARM	: <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
SASM	: <i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline
SCC	: Staphylococcal cassette chromosome
SCN	: Staphylocoques coagulases négatifs
SIDA	: Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise
TSST	: Toxic-Shock Syndrom Toxin
VIH	: Virus d'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La fosse nasale héberge un nombre important de bactéries commensales pour l'organisme, toutefois elle est également le réservoir de prédilection de *Staphylococcus aureus* dont le portage constitue un facteur de risque avéré d'infection aussi bien en milieu hospitalier (1, 2, 3, 4, 5) qu'en milieu communautaire (6, 7, 8, 9, 10). En dehors de cette espèce, d'autres bactéries potentiellement pathogènes telles que *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Neisseria meningitidis* peuvent également se nicher dans la muqueuse nasale alors qu'elles peuvent entraîner des pneumonies et des méningites graves.

Bien que dans un état de commensalisme, ces bactéries peuvent donc représenter une menace pour la santé à long terme, d'autant plus que certaines espèces comme *S. aureus* développent facilement une résistance contre les antibiotiques. En effet, *S. aureus* est une bactérie normalement très sensible aux β -lactamines mais elle est devenue petit à petit résistante à la pénicilline puis à la méticilline à cause de la forte pression de sélection liée à l'usage de l'antibiotique (11). Depuis son émergence dans les années 60, les souches de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) sont devenues au fil des décennies l'une des causes majeures d'infection liées aux soins, aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement (12). Dernièrement, les infections à SARM semblent s'étendre également dans la population communautaire constituant un problème de santé publique et suscitant l'intérêt grandissant d'une étude sur sa diffusion dans la communauté pour une stratégie de lutte ciblée (12).

Une étude multicentrique entreprise par l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) au début du troisième millénaire, a estimé une prévalence de l'infection due à SARM à 7 % chez les malades hospitalisés (archives non publiées de l'IPM). Cependant, à notre connaissance aucune étude publiée n'a été réalisée sur le portage nasal de ces bactéries dans la population malgache qui, pourtant, ne semble pas être épargnée par cette menace.

À cet égard, il convient d'apporter une documentation solide sur le portage nasal des bactéries potentiellement pathogènes pour l'organisme. Cette documentation permettra de situer le niveau de portage dans la communauté malgache mais pourra également servir de base pour des études de diffusion des souches bactériennes dans cette même communauté.

Afin d'atteindre ces objectifs, nous avons entrepris une étude transversale descriptive sur le portage nasal de ces quatre bactéries majeures, en réalisant des séances d'écouvillonnage nasal durant 2 mois sur les patients venant faire des analyses biologiques au Laboratoire de Formation et de Recherche en Biologie Médicale (LBM).

Pour faciliter la compréhension de notre travail, nous avons divisé notre manuscrit en trois parties. Ainsi, la première partie aborde l'état des connaissances actuelles sur ces bactéries avec un point d'orgue sur *S. aureus*, en retraçant leurs caractères bactériologiques, leurs pathogénies et virulences, leurs épidémiologies et leurs diagnostics bactériologiques. La deuxième partie traite des matériels et méthodes d'étude et de nos résultats tandis que la troisième partie relate nos commentaires et discussions ainsi que nos suggestions et nos perspectives.

PREMIERE PARTIE : ETAT DES CONNAISSANCES

I. Bactéries commensales de la muqueuse nasale

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.

I. 1. Ecologie de la flore bactérienne nasale (13)

Grossièrement, la flore bactérienne nasale est composée par des bactéries provenant de la flore cutanée et de la flore oropharyngée. Le séquençage de l'ARNr de bactéries obtenues à partir des prélèvements nasaux a permis de démontrer la prédominance de deux Phyla dans le domaine des bactéries. Toutefois la distribution ne semble pas être la même chez les personnes saines et les personnes hospitalisées. En effet, chez les individus considérés comme sains, 68 % des séquences d'ARNr identifiées appartiennent au phylum des Actinobactéries représentés par les bactéries à Gram positif (telles que les *Corynebacterium* spp. et les *Propionibacterium* spp.) et 27 % appartiennent aux Firmicutes dans lesquels on retrouve les cocci Gram positif (*Staphylococci*). Les 6 % restant sont partagés entre les Proteobactéries (entérobactéries), les Bactériodes, les Fusobactéries et les Cyanobactéries.

Chez les personnes hospitalisées, la répartition est dominée à 71 % par les Firmicutes tandis que les Actinobactéries ne représentent que 20 %. Cette différence de répartition est principalement due à l'augmentation de deux espèces, *Staphylococcus aureus* et *S. epidermidis* qui à elles seules représentent plus de 50 % des Firmicutes chez les personnes malades. Parallèlement, la diminution des Actinobactéries est liée à une diminution des *Propionibacterium acnès*.

Ainsi, plusieurs bactéries aérobies et anaérobies colonisent de façon commensale la muqueuse nasale. Malheureusement, certaines de ces bactéries sont potentiellement pathogènes pour l'organisme car elles peuvent profiter d'une faiblesse de l'état immunitaire de l'organisme pour exprimer leur pathogénicité. Parmi elles, *Staphylococcus aureus* est la plus fréquemment rencontrée mais *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Neisseria meningitidis*, peuvent être également isolés de façon commensale.

I.2. *Staphylococcus aureus*

I.2.1. Données bactériologiques

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

I.2.1.1. Habitat

Très fréquemment isolés en pathologie humaine et particulièrement au cours des suppurations, les staphylocoques sont des germes ubiquitaires : on les trouve en effet dans l'air, les sols et les eaux et ils appartiennent à la flore commensale de la peau et des muqueuses de l'homme et des animaux. Bien qu'il puisse coloniser de multiples sites du corps, les narines antérieures représentent le site de portage privilégié de *S. aureus* bien avant la peau et le périnée.

Une étude longitudinale a permis de distinguer 3 types de portage nasal de *S. aureus* chez les individus sains : les porteurs permanents, les porteurs intermittents et les non porteurs. Il est important de les séparer car les porteurs permanents sont les personnes qui ont une charge élevée de *S. aureus* et donc un haut risque de contracter une infection à *S. aureus*. Les porteurs intermittents peuvent être considérés comme non porteurs au moment d'un unique prélèvement négatif alors qu'ils n'étaient que temporairement non porteurs. Malheureusement aucun consensus n'a été établi afin de déterminer la définition exacte d'un porteur intermittent bien que tous s'accordent à dire qu'il faut au moins 7 prélèvements pour différencier un non porteur d'un porteur intermittent.

Une autre étude longitudinale a montré un taux de 20 % (moyenne 12-30 %) de portage nasal permanent, approximativement 30 % (moyenne de 16-70 %) de porteur intermittent et 50 % (moyenne de 16-69 %) de non porteur. (14, 15, 16)

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. (17)

Une étude transversale hollandaise sur la population saine adulte a montré un taux de 27 % de portage nasal depuis 2000 alors que l'estimation de la prévalence était à 35 % en 1934 (18). Ce déclin conséquent est attribué à l'amélioration de l'hygiène personnelle, le changement de la classe socioéconomique et la diminution du nombre d'individu par famille.

I.2.1.2. 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 (Figure 1). 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).

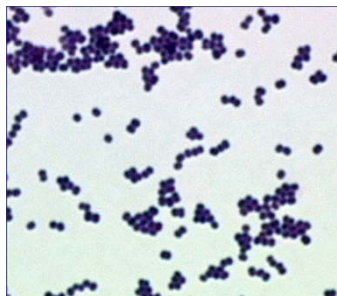


Figure 1 : Cocci à Gram positif disposés en amas ou en « grappe » caractéristique des Staphylocoques

I.2.1.3. Caractères de culture

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).

I.2.1.4. Equipements enzymatiques et substances élaborées

Outre ceux nécessaires aux fonctions métaboliques décrites ci-dessus, diverses enzymes peuvent être mises en évidence chez *Staphylococcus aureus* : Ainsi on y retrouve la **catalase** qui existe chez tous les *Micrococacceae*, la **coagulase**, la **désoxyribonucléase**, la **phosphatase**, la **hyaluronidase**, la **fibrinolysine (staphylokinase)**, la **lipase** et les **protéolysines**.

La présence d'une coagulase identifie en pratique courante l'espèce *aureus*. Il existe une coagulase libre et une coagulase liée.

- ✓ La coagulase libre est une protéine diffusible, réagissant comme la prothrombine en coagulant, en quelques heures, le plasma citraté de l'homme ou du lapin.
- ✓ La forme liée, ou « clumping factor » réagit directement avec le fibrinogène, entraînant l'agglutination des staphylocoques quand on les mélange à un plasma.

L'activité de toutes ces enzymes explique, en partie, la physiopathologie de l'infection staphylococcique mais le pouvoir pathogène de *Staphylococcus aureus* tient également à la production d'un grand nombre de substances diffusibles telles que les hémolysines, la leucocidine de Panton et Valentine, les enterotoxines, les exfoliatines (epidermiolysine), et la toxine du syndrome de choc toxique :

- Quatre hémolysines différentes (α -, β -, γ -, δ -hémolysine) ont été identifiées et elles produisent toutes une bête-hémolyse claire. Une souche va produire plus d'un type d'hémolysine qui vont s'attaquer aux cellules tissulaires entraînant ainsi une nécrose locale et la mort des animaux de laboratoire.
- La leucocidine de Panton et Valentine agit sur les granulocytes, les macrophages et les basophiles et provoque leur immobilisation puis leur dégranulation et leur lyse. Elle est antigénique et est donc inductrice de la synthèse d'anticorps chez les sujets contaminés.
- Les entérotoxines élaborées par certaines souches de *Staphylococcus aureus* sont responsables de toxi-infections alimentaires et d'entérocrites pseudomembraneuses par leur activité de superantigénique.
- La toxine du syndrome de choc toxique ou TSST-1 (Toxic-Shock Syndrom Toxin) est produite par quelques 15 % des souches d'origine humaine et se comporte aussi comme un superantigène, fortement protéolytique mais peu ou pas hémolytique.
- Les epidermiolysines sont responsables de staphylococcies cutanées bulleuses dues à des lésions histologiques caractérisées par un décollement intra-épidermique donnant lieu au syndrome de la "peau ébouillante" ou syndrome de Ritter.

I.2.1.5. Antigènes pariétaux

En dehors des antigènes pariétaux représentés par le peptidoglycane et l'acide teichoïque (constituants normaux de la paroi bactérienne), *Staphylococcus aureus* possède également une protéine de paroi « **la protéine A** » qui a la propriété de fixer les immunoglobulines de classe G par leur fragment Fc. Cette propriété est mise à profit, au laboratoire, dans des réactions de « co-agglutination ». Enfin, Les souches de *S. aureus* peuvent posséder soit une capsule vraie, soit une pseudocapsule ou microcapsule. La capsule vraie est visible en microscopie optique après coloration négative par l'encre de chine tandis que la pseudocapsule qui est une fine couche polysaccharidique externe dénommée « Slime » n'est pas visible en microscopie optique.

I.2.1.6. Antibiorésistance (19, 20)

I.2.1.6.1. Résistance naturelle

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.2.1.6.2. Résistance 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

❖ ***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.

❖ ***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 3^{ème} génération et à l'imipénème. De plus, toutes ces souches produisent la pénicillinase staphylococcique et sont généralement résistantes aux autres familles d'antibiotiques (souches polyrésistantes).

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* (21, 22). 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 (23).

- *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 d'un β -lactamase et de P.L.P.2a qui deviendra elle aussi inductible.

I.2.6.3. Résistance acquise aux autres familles d'antibiotiques

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, même s'ils sont presque toujours actifs.

I.2.2. Virulence et pathogénie de *Staphylococcus aureus*

I.2.2.1. 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.

❖ *Les facteurs de colonisation*

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 cutanéo-muqueuse.

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 (24).

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 intra-vasculaire ;
- ✓ 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.

❖ ***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.2.2.2. Pouvoirs Pathogènes

I.2.2.2.1. Les infections suppuratives

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.

I.2.2.2.2. Les infections associées à la diffusion de toxines spécifiques

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.

I.2.3. Particularités des souches de SARM

I.2.3.1. 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 (25). 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 % (8, 9, 14, 25). 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 (25). 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).

I.2.3.2. 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 si il a été établi qu'elles n'étaient ni présente, ni en incubation (> 48h) au début de la prise en charge.

I.2.3.3. 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 co-morbidités, issus des populations à faible niveau socio-économique (26, 27).

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 (25).

I.2.3.4. 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 (28). 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 (29).

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 (30, 31). 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 (29).

I.3. Autres bactéries commensales potentiellement pathogènes

I.3.1. *Streptococcus pneumoniae* (32, 33, 34, 35, 36)

Streptococcus pneumoniae appartenant à la famille des *Streptococcaceae*, a été isolé pour la première fois par Pasteur en 1881. Il est responsable de fréquentes et sévères infections frappant tant l'enfant que l'adulte (ou le sujet âgé). Les pneumocoques sont des hôtes normaux des voies respiratoires supérieures de l'homme. Le réservoir est représenté essentiellement par le rhinopharynx des porteurs asymptomatiques. Ceux-ci contribuent davantage à la transmission du pneumocoque que les malades. Ils se transmettent d'homme à homme par voie aérienne. On ne les trouve pas dans la nature et très rarement chez l'animal qui est, dans ce cas, contaminé par l'homme.

❖ Pathogénie

Le pouvoir pathogène des pneumocoques dépend de la présence de la capsule qui les rend résistants à la phagocytose.

La pneumonie franche lobaire aiguë est la plus classique des pneumococcies; elle cède bien aux traitements antibiotiques mais reste redoutable chez le sujet âgé ou immunodéprimé. Parfois l'infection respiratoire à pneumocoques est une bronchite catarrhale grave chez le nourrisson (bronchite capillaire), le vieillard ou l'immunodéprimé (32).

Les séreuses peuvent être infectées entraînant une pleurésie avec risque d'empyème, une péricardite, une synovite ou une péritonite.

Les pneumocoques sont également responsables d'infections ORL (otites, mastoïdites, sinusites, angines, pharyngites ou laryngites) lesquelles sont plus fréquentes chez l'enfant.

Enfin, les bactéries peuvent atteindre les méninges par contiguïté ou par voie hématogène provoquant une méningite purulente d'évolution souvent sévère ou compliquée par la survenue de cloisonnements de l'espace sous-arachnoïdien (33).

❖ *Caractères bactériologiques*

Les pneumocoques sont des diplocoques à Gram positif en forme de "flamme de bougie" ou de "8" et parfois associés en courtes chaînes (Figure 2). Les formes virulentes sont capsulées. Sa culture exige des milieux riches et sur gélose au sang, ils forment de petites colonies entourées d'une zone d'hémolyse. Une atmosphère anaérobie est préférable mais non indispensable et comme tous les streptocoques, ils sont dépourvus de catalase et d'oxydase.

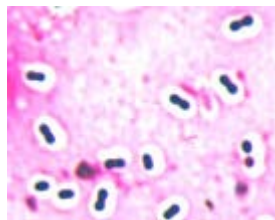


Figure 2 : Aspect en « flamme de bougie » avec présence de capsule de *S. pneumoniae*.

Les pneumocoques étaient encore récemment réputés sensibles à tous les antibiotiques sauf les **aminosides** toutefois, depuis quelques années, on assiste à l'émergence de souches "de sensibilité diminuée à la pénicilline" sur lesquelles les β -lactamines ont une faible efficacité.

La résistance aux β -lactamines résulte de modifications qualitatives et quantitatives des P.L.P. Les modifications touchent essentiellement les P.L.P 1a, 2x et 2a. Une résistance significative à la pénicilline G implique souvent au moins trois P.L.P altérées. Pour les céphalosporines, une seule P.L.P altérée peut suffire.

Ces modifications sont d'origine chromosomique. Les souches de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) possèdent des gènes « mosaïques ». Ces gènes mosaïques sont obtenus par recombinaison de séquences « résistantes » qui proviennent de gènes homologues d'espèces voisines (*S. mitis*, *S. sanguis*, *S. oralis*), ou de transferts entre pneumocoques sensibles et résistants, mais aussi par mutations sous la pression de sélection.

Les substitutions d'acides aminés se déroulent en étapes successives. Les P.L.P ainsi modifiées sont caractérisées par une grande diversité de profils de mobilité

électrophorétique et d'affinité. La résistance à la pénicilline est croisée avec toutes les β -lactamines, mais l'expression de cette résistance varie selon les molécules (36).

I.3.2. *Haemophilus influenzae* (37, 38, 39)

Haemophilus influenzae (ou bacille de Pfeiffer) appartient à la famille des *Pasteurellaceae*. C'est un hôte exclusif de l'espèce humaine et sa transmission est donc interhumaine. Les enfants sont presque obligatoirement contaminés après l'âge de 2 mois car le portage est très fréquent dans la population. Ce sont surtout des souches capsulées que l'on isole chez les nourrissons qui sont démunis d'anticorps anticapsulaires tandis que les adultes et les grands enfants sont porteurs de souches commensales non capsulées.

L'organisme ne peut pas empêcher le commensalisme des *Haemophilus* mais s'oppose à la généralisation de l'infection grâce à ces anticorps anticapsulaires (IgA sécrétoires) à effet opsonisant et au système du complément.

❖ Pathogénie

Les infections à *Haemophilus influenzae* commencent par une colonisation de la muqueuse pharyngée ou des voies respiratoires supérieures souvent favorisées par une infection virale intercurrente. Survient alors une extension locale avec réaction inflammatoire. Si les défenses sont efficaces et la souche peu virulente, l'infection reste localisée, sinon les ganglions lymphatiques sont envahis, entraînant une propagation bactériémique et systémique.

Haemophilus influenzae sera alors responsable d'infections variées, plus sévères chez l'enfant ou les sujets fragiles. Il convient de distinguer des infections aiguës avec bactériémie occasionnées par des souches invasives, capsulées, (du sérovar b, biotype I le plus souvent) et des infections aiguës ou chroniques, sans bactériémie, provoquées par des souches non capsulées :

Ainsi, les souches capsulées sont responsables de méningites, d'épiglottites et d'états septicémiques fébriles accompagnés ou non de signes de localisations (arthrite,

otite, ostéite, ostéomyélite, cellulite, péricardite, pneumonie, orchi-épididymite), tandis que les souches non capsulées, réputées non invasives, sont isolées au cours d'infections diverses : otites moyennes aiguës (deuxième rang, après *Streptococcus pneumoniae*) et autres infections de la sphère oto-rhino-laryngologique, infections broncho-pulmonaires et conjonctivites mais aussi d'une infection néonatale généralisée sévère et d'infections puerpérales.

❖ *Caractères bactériologiques*

C'est un coccobacille à Gram négatif souvent polymorphe (Figure 3), immobile, non sporulé, parfois capsulé, aéro-anaérobie facultatif et ayant la particularité de ne se multiplier qu'en présence de facteurs X et V.

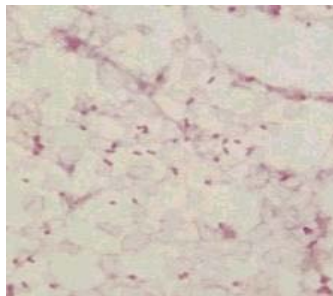


Figure 3 : Aspect coccobacillaire à Gram négatif d'un *H. influenzae*

Le fait le plus marquant concernant l'effet des antibiotiques sur *Haemophilus influenzae* est l'émergence de souches résistantes à l'ampicilline par production de β -lactamase. La sensibilité est conservée pour les pénicillines A associées à un inhibiteur de β -lactamase, les céphalosporines de deuxième et troisième génération, les quinolones fluorées et la gentamicine. Toutefois, des résistances aux tétracyclines, chloramphénicol et kanamycine sont souvent associées et, en testant ces quatre antibiotiques, on détermine une douzaine de phénotypes de résistance.

De rares souches résistent aux cotrimoxazoles et les lincosamides sont généralement inactives tandis que les macrolides sont irrégulièrement efficaces.

I.3.3. *Neisseria meningitidis* (40)

Isolé du LCR par Weichselbaum en 1897, *Neisseria meningitidis* (ou familièrement **méningocoque**) est l'agent responsable de la méningite cérébrospinale.

Le méningocoque résiste très peu dans le milieu extérieur. C'est une bactérie strictement humaine dont la transmission est interhumaine directe par voie aérienne.

Le portage pharyngé sans maladie est très fréquent, les porteurs sains seraient immunisés. C'est dans les tranches d'âge où les taux d'anticorps circulants sont les plus faibles que la maladie est la plus fréquente (6 à 24 mois). L'immunisation naturelle se produirait par la colonisation du rhino-pharynx par des méningocoques ou par des commensales proches telle que *Neisseria lactamica*.

❖ *Pathogénie*

Les méningocoques pénètrent par voie aérienne et se fixent sur la paroi du pharynx où ils adhèrent grâce à leurs pili. Cette fixation est facilitée par l'IgA protéase. Ils pénètrent ensuite dans les cellules épithéliales et de là disséminent dans l'organisme par voie sanguine.

Ils peuvent être à l'origine de différentes manifestations cliniques : principalement on retrouve une méningite cérébro-spinale dont la mortalité est estimée de 2 à 4 % et un *purpura fulminans* dont la mortalité est élevée (30 %). Cette dernière est un choc septique d'apparition brutal dans lequel le malade présente des lésions purpuriques. Il existe toutefois des formes cliniques moins fréquentes comme les infections pulmonaires, les ostéomyélites, les arthrites, les cellulites, les péricardites et les péritonites.

❖ *Caractères bactériologiques*

Les méningocoques sont des diplocoques à Gram négatif de 0,6 à 0,8 µm disposés en « grain de café » apparaissant parfois capsulés et en situation intraleucocytaire dans le liquide céphalo-rachidien purulent. Ils sont des aérobies stricts, immobiles, non sporulés, **oxydase +** et catalase +.

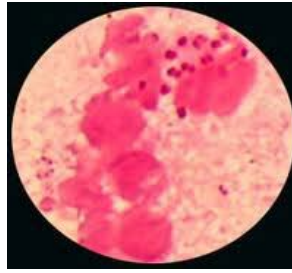


Figure 4 : Aspect en « grain de café » des méningocoques

Enfin, les méningocoques sont sensibles aux antibiotiques mais de rares souches produisent une pénicillinase. Depuis peu, on commence à isoler des souches de sensibilité diminuée aux β -lactamines. Les Céphalosporines de 3^{ème} Génération (cefotaxime, ceftriaxone) sont recommandées pour le traitement des méningites cérébro-spinales.

II. Les moyens de diagnostic biologique des bactéries

II.1. *Staphylococcus aureus* (41)

❖ Isolement et identification

La morphologie (cocci Gram + en amas ou en grappe de raisin) est très évocatrice dès l'examen microscopique. *Staphylococcus aureus* peut être facilement cultivé sur des milieux ordinaires mais il existe des techniques de culture sur milieux sélectifs pour permettre d'évaluer la présence de *S. aureus* à partir des prélèvements plurimicrobiens. Il s'agit principalement des milieux suivants :

- Le milieu hypersalé de Chapman (à 75 % de NaCl) est généralement sélectif pour *S. aureus* et les staphylocoques qui hydrolysent le Mannitol. Ces bactéries font virer le milieu de rouge au jaune. Certains micro-organismes et les entérocoques du groupe D, en particulier, peuvent produire la même réaction sur le milieu ; il est donc nécessaire de vérifier la catalase qui est négative pour les streptocoques.
- Le milieu de Baird-Parker à l'œuf (contenant du Tellurite de potassium et du Chlorure de Lithium comme agents sélectifs) est utilisé pour isoler et dénombrer

les staphylocoques à coagulase positive dans les produits alimentaires et permet de mettre en évidence l'activité lécithinase. Sur ce milieu les colonies de *S. aureus*, et d'autres espèces à coagulase positive apparaissent avec un centre noir entouré d'un halo opaque.

A partir des colonies isolées, des épreuves enzymatiques simples (oxydase -, catalase +) permettent de reconnaître le genre. Pour l'identification d'espèce, les méthodes traditionnelles pour différencier *S. aureus* de *Staphylococcus* « *non aureus* » reposent sur la recherche de la coagulase libre, de la DNase et sur l'obtention d'une agglutination sur latex visant à mettre en évidence la présence du facteur d'affinité pour le fibrinogène, de la protéine A et d'antigènes capsulaires.

En bactériologie médicale, il est classique d'opposer l'espèce *S. aureus*, caractérisée par la production d'une coagulase, aux autres espèces dites à coagulase négative.

❖ **Recherche de la résistance aux antibiotiques**

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

Pour favoriser l'expression de la résistance à la méticilline sur un antibiogramme, il est nécessaire de placer un disque de méticilline (ou d'oxacilline qui est plus stable) dans des conditions spéciales où la résistance hétérogène se traduit par la présence de petites colonies dans la zones d'inhibition autour du disque. Ces colonies sont mieux visibles après une incubation de 48 heures.

Récemment, l'agglutination de particules de latex sensibilisées avec des anticorps anti-PLP2a a été proposée pour détecter les souches **meti-R**, et dont la sensibilité est voisine de 100 %. De plus, certains laboratoires proposent des géloses imprégnées d'antibiotique pour permettre la détection rapide de ces souches.

La biologie moléculaire peut être sollicitée, non pas pour l'identification d'espèce mais surtout pour la détection des gènes de résistance à l'antibiotique et des gènes d'expression des facteurs de virulence (*mecA*, PVL). Ainsi la recherche peut se faire principalement par *polymerase chain reaction* (PCR) conventionnelle ou en temps réel ou encore par sonde d'hybridation.

II.2. *Streptococcus pneumoniae* (33, 34)

L'examen direct, en particulier dans les prélèvements monomicrobiens est très évocateur du diagnostic car la morphologie en diplocoques capsulés à Gram positif en forme de "flamme de bougie" ou de "8" est très caractéristique.

La culture sur gélose au sang donne naissance à des petites colonies, parfois formant un cratère et entourées d'une zone d'hémolyse α .

Les caractères d'identification bactériologique sont :

- la sensibilité à l'optochine,
- la lyse par les sels biliaires,
- le « gonflement de la capsule » en présence de sérums anti-pneumococciques.
- l'agglutination de la souche par un sérum antipneumococcique polyvalent.

On peut détecter l'antigène capsulaire (antigène soluble) dans le LCR, le sérum, les urines ou toute autre sérosité en utilisant une suspension de particules de latex recouvertes de sérum antipneumococcique.

Enfin, les techniques de biologie moléculaire comme la PCR permettent une détection rapide et simultanée des pneumocoques et de leurs résistances, mais ces techniques ne sont pas encore utilisées en routine diagnostique.

II.3. *Haemophilus influenzae* (37, 38)

L'examen direct du produit pathologique est souvent évocateur grâce à la morphologie particulière du germe (coccobacille à Gram négatif souvent polymorphe, immobile, non sporulé, parfois capsulé).

On doit ensemencer le prélèvement sur gélose au sang cuit ou gélose chocolat, parfois sur milieux d'isolement contenant des antibiotiques, qu'on incube ensuite à 37°C. Les colonies, obtenues après 24 heures, sont petites, blanc grisâtres et luisantes si la souche est capsulée.

L'identification d'espèce repose sur la morphologie et sur les exigences en facteur X et V qu'on met en évidence par exemple par le test du satellitisme ou par culture en présence de NAD et d'hémine. On emploie souvent des disques de papier-buvard imprégnés de substance X ou V ou X+V, et on observera qu'*Haemophilus influenzae* ne se développe qu'autour du disque X+V.

L'étude des caractères biochimiques (uréase, ornithine décarboxylase et production d'indole) permet de reconnaître le biotype et des réactions d'agglutination sur lame en présence de sérums spécifiques permettent de reconnaître le sérotype si la souche est capsulée (e.g : *Hib*).

Un diagnostic rapide peut être également obtenu grâce à la mise en évidence d'antigènes solubles dans les humeurs du malade (LCR, sérum, urines) à l'aide d'un réactif constitué de particules de latex recouvertes d'anticorps antipolysaccharidiques.

Enfin, La recherche de génome d' *Haemophilus influenzae* par PCR est possible en cas de prélèvement pauci microbien comme le LCR et sérum.

II.4. *Neisseria meningitidis* (40)

Dans un LCR purulent on peut observer, en situation intra ou extracellulaire, des diplocoques à Gram négatif ; ils sont parfois très rares et l'examen direct peut être négatif.

La culture du méningocoque nécessite des milieux enrichis et souvent sélectifs. On ensemence abondamment sur milieux riches (gélose au sang cuit) et on incube à 37°C en aérobiose avec 5 à 10 % de CO₂. Les colonies grisâtres à bords réguliers apparaissent alors en 24 heures.

L'identification doit être complète car la présence dans la gorge de *Neisseria* commensales est fréquente.

Elle est fondée sur les caractères biologiques (oxydase +, catalase +, glucose +, maltose +, saccharose -, lactose -, nitrates -) et sur les caractères antigéniques : agglutination sur lame d'une suspension de la souche par des antisérums anti méningocoques.

On peut également mettre en évidence dans le LCR, le sérum ou les urines l'antigène du méningocoque à l'aide de réactifs au latex sensibilisés par un antisérum ou par contre-immuno-électrophorèse.

Due également à sa grande fragilité et ses exigences de culture, la biologie moléculaire est souvent sollicitée pour la détection de *Neisseria meningitidis* dans les prélèvements de LCR compte tenu de l'urgence. On peut ainsi avoir recours à la PCR en temps réel afin de devancer l'apparition lente et difficile des colonies sur gélose.

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL EXPERIMENTAL

I. MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude descriptive prospective transversale portée sur le portage nasal en bactérie commensale potentiellement pathogène pour l'organisme, d'une partie de la population malgache venant en consultation pour analyses médicales 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.

I.1. Critères de sélection des patients

La population d'étude est représentée par les patients venant effectuer une analyse médicale au laboratoire, sans considération du type d'analyse, et ceci après un échantillonnage aléatoire systématique durant une période de deux mois.

Les patients refusant 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 sont le sexe et l'âge des patients, ainsi que leur antécédent d'antibiothérapie et d'hospitalisation lesquels représentent les principaux facteurs de risques potentiels de colonisation. La variable secondaire concerne l'antibiorésistance des souches retrouvées.

I.3. Procédures d'identification des bactéries commensales

I.3.1. Prélèvements nasaux

Les prélèvements par écouvillonnage nasal des patients ont été réalisés contemporanément aux autres prélèvements. La procédure de prélèvement adoptée est celle qui est recommandée par le centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales français C-CLIN (Annexe I). Brièvement, l'écouvillonnage a été réalisé

au niveau des deux narines antérieures par un seul écouvillon, en prenant soin de faire 5 rotations dans chaque narine. Les prélèvements sont ensuite directement acheminés à la paillasse technique dans un étui de transport.

Pour le respect de l'éthique, un consentement éclairé a été sollicité pour chaque patient.

I.3.2. Condition de culture et caractéristiques des géloses

Les écouvillons 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* et *Streptococcus pneumoniae* on a utilisé une gélose Columbia additionnée de 5 % de sang de mouton défibriné tandis que pour faciliter la pousse de *Haemophilus influenzae* et *Neisseria meningitidis* une gélose Columbia additionnée de 5 % de sang de mouton supplémenté en VCF (Vancomycine, colistine, Fuzizone) Bio-rad ® a été préféré.

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*.

I.3.2.1. Gélose Columbia Agar CONDA®

La gélose Columbia Agar a servi de gélose de base à la préparation de gélose au sang de mouton défibriné à 5 % et de gélose au sang cuit de mouton à 5 % (Figure 5).

L'addition de sang au milieu de base peut avoir plusieurs buts :

- apporter des facteurs de croissance nécessaires aux microorganismes étudiés
- neutraliser certains inhibiteurs contenus dans les peptones des milieux
- neutraliser, du fait de l'action peroxydasique et catalasique de l'hémoglobine, des ions superoxydes ou des peroxydes toxiques produits par le micro-organisme (intéressant en particulier pour les bactéries catalase – comme les *Streptococcaceae*)

Par ailleurs, il permet la lecture d'un caractère important lors de la détermination du germe qui est l'hémolyse, laquelle est particulièrement nette sur la gélose de base Columbia.

Le sang est à ajouter à raison de 5 % au milieu de base. Ainsi, la gélose au sang de mouton défibriné permet d'isoler les principaux germes peu exigeants de la flore nasale tels que *Staphylococcus aureus* et *Corynebacterium* spp. tandis que la gélose au sang cuit de mouton va permettre l'isolement des germes plus exigeants (*Haemophilus influenzae* et *Neisseria meningitidis*) et ceci grâce à la libération en grande quantité de facteur de croissance (NAD et NADP) lors de la cuisson du sang.

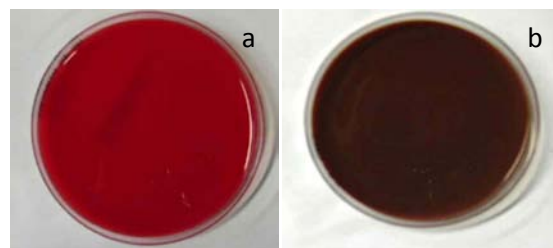


Figure 5 : Gélose Columbia supplémenté de 5 % de sang de mouton (a) ; Gélose Columbia supplémenté de 5 % de sang de mouton cuit (b)

I.3.2.2. Gélose Baird Parker Agar CONDA®

Le milieu de Baird-Parker + RPF (plasma de lapin + fibrinogène bovin) est généralement utilisé pour isoler et dénombrer les staphylocoques à coagulase positive dans les produits alimentaires, et permet 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 (Annexe II, 42). 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.

I.3.2.3. Gélose MRSA Agar CONDA®

Ce milieu chromogénique est adapté pour le dépistage en routine de *Staphylococcus aureus*. La particularité de la gélose est de contenir un substrat chromogénique clivable par l'alpha-glucosidase produit par *Staphylococcus aureus*. Ainsi les colonies de *S. aureus* prendront une coloration bleu sur la gélose MRSA CONDA® (Figure 6). 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 gélose imprégné d'antibiotique (43).

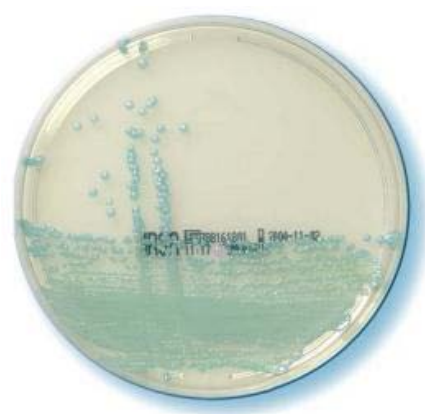


Figure 6 : Gélose MRSA Agar CONDA avec des colonies bleues de SARM

I.3.2.4. Gélose Mueller Hinton BIO-RAD®

Ce milieu riche est la gélose 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 (44, 45). Il permet la pousse de nombreux micro-organismes.



Figure 7 : Antibiogramme des souches de *S. aureus* sur milieu Mueller Hinton

La gélose Mueller Hinton a été utilisée pour rechercher la sensibilité de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques (Figure 7), 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 (Tableau XV, Annexe III).

I.3.3. Identification des différentes 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. N'étant pas pathogènes, aucune identification d'espèce n'a été effectuée sur ces bactéries (*Corynebacterium* spp., *Proteus* spp., *Bacillus* spp., Staphylocoques à Coagulase Négative).

I.3.3.1. Souches de *Staphylococcus aureus*

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.

→ Ces colonies ont été alors réisolées sur la gélose Baird Parker + RPF afin d'identifier la présence d'une activité coagulase, laquelle est déterminée par la présence d'un halo de précipitation claire autour des colonies à centre noir. Celles qui ne présentaient pas d'halo de précipitation ont été classées comme Staphylocoques Coagulases Négatives.

Les *Staphylococcus aureus* identifiés ont été réisolés sur la gélose MRSA Agar® pour détecter la présence d'une méticillino-résistance. 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 les *Staphylococcus aureus* Résistant à la méticilline, un antibiogramme complet a été réalisé pour confirmer et identifier les résistances associées aux autres antibiotiques.

- ❖ Pour les *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline, seules la sensibilité vis-à-vis de la pénicilline G et de l'amoxicilline + acide clavulanique (AMC) ainsi que la recherche de la pénicillinase par le test à la céfinase, ont été effectuées.

I.3.3.2. Souches de *Streptococcus pneumoniae*

Les colonies suspectes de *Streptococcus pneumoniae* sont celles qui présentent une α -hémolyse sur gélose au sang et une catalase négative, associées à la présence de diplocoques à Gram positif, lancéolés et capsulé en forme de 8 ou idéalement « en flamme de bougie » à l'examen direct.

Leur sensibilité à l'optochine permet une identification présomptive des pneumocoques qui sera confirmée par le test de solubilité à la bile. En effet, parmi les streptocoques seuls les pneumocoques sont solubles dans la bile (en présence de désoxycholate de sodium à 10 %).

L'espèce identifiée a fait l'objet d'un test de sensibilité au disque d'oxacilline 5 μ g pour rechercher une diminution de la sensibilité à la pénicilline.

I.3.3.3. Souches d'*Haemophilus influenzae*

L'identification des souches *Haemophilus influenzae* est effectuée par la réalisation du test au facteur V et X. Ainsi, les colonies suspectées d'être des *Haemophilus* (colonies transparentes sur la gélose au sang cuit uniquement et se présentant en bacille ou coccobacille Gram négatif à l'examen direct) sont réisolées sur gélose Columbia avec mise en présence des disques V, X et XV. La double exigence en facteur X et V permet l'identification d'espèce d'*Haemophilus influenzae*.

L'espèce identifiée a ensuite fait l'objet d'un test à la céfinase pour rechercher la présence d'une β -lactamase (Figure 8).



Figure 8 : Mise en évidence de la production de β -lactamase par un test chromogénique (négatif à gauche, positif à droite).

I.3.3.4. Souches de *Neisseria meningitidis*

Les souches du genre *Neisseria* sont suspectées sur les colonies transparentes oxydase positifs à partir de la gélose au sang cuit se présentant à l'examen direct comme des cocci à Gram négatif en diplocoques avec fréquemment un aspect caractéristique en « grain de café ». La confirmation de l'espèce *Neisseria meningitidis* est effectuée par le test d'acidification du glucose et de la matlose positif et la présence de gamma-glutamyl transférase (γ GT).

L'espèce identifiée fera ensuite l'objet d'un test de sensibilité au disque d'oxacilline pour rechercher une diminution de la sensibilité à la pénicilline.

I.4. Analyse statistique des données

La saisie et l'exploitation informatique des données ont été faites à l'aide du logiciel Excel 2007 de Windows. Le test de χ^2 ou le test exact de Fisher (selon la distribution) ont été utilisés pour la comparaison de nos proportions avec l'aide du logiciel d'analyse statistique et de mise en graphe GraphPad Prism 5®. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

II. RESULTATS

Le laboratoire a reçu 1430 patients en l'espace de deux mois, notre échantillonnage aléatoire systématique a permis de collecter des prélèvements nasaux chez 304 individus, dont 188 de sexe féminin et 116 de sexe masculin (Sex-ratio M/F : 0,61).

II.1. Portage nasal des germes commensaux non pathogènes

Tableau I : Taux de portage nasal en bactéries commensales non pathogènes

	Effectifs (n=304)	Fréquence (%)
Porteurs de <i>Corynebacterium</i> spp.	191 ^{ns}	62,83
Porteurs de Staphylocoques à Coagulase Négative (SCN)	208	68,42
Porteurs de <i>Bacillus</i> spp.	15	4,93
Porteurs de <i>Proteus</i> spp.	7	2,30

^{ns} : différence non significative ($\chi^2=2.107$; d.l.l.=1 ; p =0,1466)

Une évaluation qualitative des bactéries isolées après la mise en culture des prélèvements a permis de dépister, 208 porteurs de *Corynebacterium* spp., 191 porteurs de Staphylocoques à Coagulase Négative (SCN), 15 *Bacillus* spp., 7 *Proteus* spp. (Tableau I).

II.2. Portage nasal de *Staphylococcus aureus*

✕ *Portage nasal de Staphylococcus aureus selon le sexe*

Tableau II : Distribution des 304 individus en fonction du portage nasal de *Staphylococcus aureus* et du sexe

	Porteurs de <i>S. aureus</i> No (%)	Non porteurs de <i>S. aureus</i> No (%)
Sexe masculin (n=116)	46 (39,65) ^{ns}	70 (60,34)
Sexe féminin (n=188)	70 (37,24)	118 (62,76)
Total (n=304)	116 (38,16)	188 (61,84)

^{ns} : différence non significative ($\chi^2=0,178$; d.l.l.=1 ; p =0,673)

Cent seize (116) porteurs de *S. aureus* dont 47 (40,17 %) de sexe masculin et 69 (36,90 %) de sexe féminin ont été identifiés. Le portage nasal de *S. aureus* est donc estimé à **38,16 %** avec un intervalle de confiance compris entre **[32,70 % et 43,62 %]** pour 95 % de certitude. La différence de portage entre les deux sexes n'est pas significative (Tableau II).

*** Portage nasal de *S. aureus* associé aux autres bactéries non pathogènes**

Tableau III : Répartition du portage de *Staphylococcus aureus* associé aux autres bactéries non pathogènes

	Effectifs (n=304)	Fréquence (%)
<i>Corynebacterium</i> spp.+ <i>Staphylococcus aureus</i>	19	6,25
Staphylocoques à Coagulase Négative (SCN) + <i>Staphylococcus aureus</i>	45*	14,80
<i>Corynebacterium</i> spp.+ SCN + <i>Staphylococcus aureus</i>	30	9,87
<i>Proteus</i> spp.+ <i>Staphylococcus aureus</i>	4	1,32
<i>Bacillus</i> spp.+ <i>Staphylococcus aureus</i>	0	0
Total	98	32,24

* : différence significative ($\chi^2=12.39$; d.l.l.=4 ; p = 0,0147)

Le portage isolé de *Staphylococcus aureus* a été retrouvé chez 18 (5,92 %) individus tandis que le portage associé aux autres bactéries commensales non pathogènes chez 98 (32,24%) patients. Le portage associé aux Staphylocoques à Coagulase Négative (24,67 % $\pm$ 4,85 %) est significativement le plus fréquent (Tableau III).

✕ *Portage nasal de S. aureus en fonction de l'âge*

Tableau IV : Répartition du portage nasal de *Staphylococcus aureus* en fonction de l'âge

Tranches d'âge (moyenne)	Porteurs de <i>S. aureus</i> No (%)	Non porteurs de <i>S. aureus</i> No (%)
< 15 ans (10)	15 (31,25) ^{ns}	33 (68,75)
15-30 ans (21)	33 (37,50)	55 (62,50)
31-45 ans (36)	31 (38,75)	49 (61,25)
46- 60 ans (50)	25 (40,32)	37 (59,68)
>60 ans (69)	12 (46,15)	14 (53,85)
Total	116 (38,16)	188 (61,84)

^{ns} : différence non significative ($\chi^2=1.826$; d.l.l.=4 ; p =0,7677)

La moyenne d'âge de la population d'étude (subdivisée en 5 tranches d'âge pour les besoins de l'étude) est de $33,47 \pm 17,55$ ans.

La prévalence du portage nasal a été plus basse (31,25 % $\pm$ 5,21 %) chez les individus de moins de 15 par rapport aux autres tranches d'âge (Figure 5). Cependant, cette différence n'est pas significative (Tableau IV).

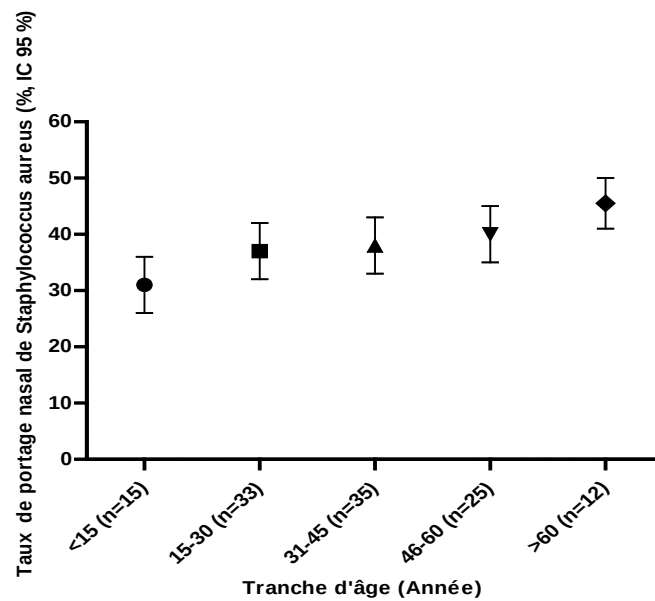


Figure 9 : Taux de portage nasal en *Staphylococcus aureus* selon la tranche d'âge

✱ **Portage nasal de *Staphylococcus aureus* selon les motifs d'examen**

Tableau V : Distribution des porteurs de *S. aureus* selon les motifs d'examen

Motif d'analyse	Porteurs de <i>S. aureus</i>	Non porteurs de <i>S. aureus</i>
	No (%)	No (%)
Céphalée (n=58)	28 (48,28) ^{ns}	30 (51,72)
Contrôle (n=47)	20 (42,55)	27 (57,45)
Autres (n=199)	68 (34,17)	131 (65,83)
Total (n=304)	116 (38,16)	188 (61,84)

^{ns} : différence non significative ($\chi^2=4,242$; d.l.l.=2 ; p =0,1199)

Plus de 30 motifs d'examens différents ont été répertoriés, la céphalée (58 individus) et le contrôle (47 individus) sont de loin les motifs les plus retrouvés. Sur les porteurs de *S. aureus*, 28 ont mentionné la présence d'une céphalée tandis que 20 porteurs venaient pour un contrôle dont la nature n'a pas été spécifiée.

II.3. Portage nasal de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)

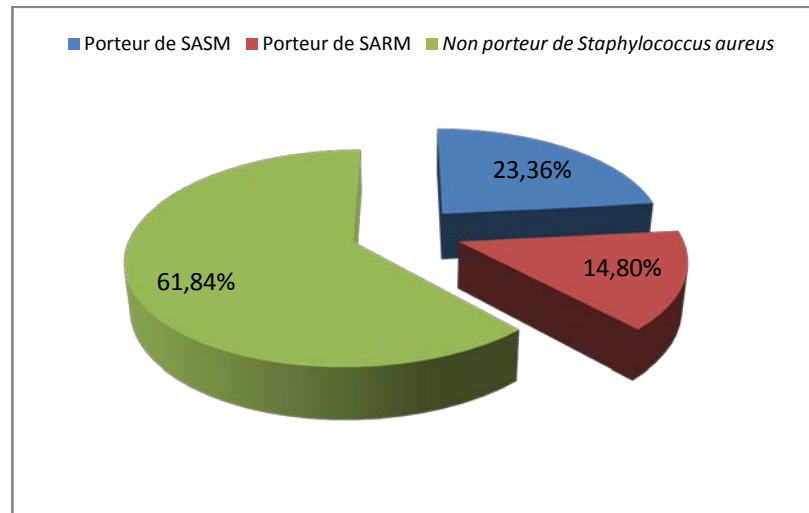


Figure 10 : Répartition du portage nasal en *Staphylococcus aureus* selon la sensibilité à la méticilline

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 donc estimée à **14,80 %** avec un intervalle de confiance compris entre **[10,81 % et 18,79 %]** pour 95 % de certitude.

✕ *Portage nasal de SARM selon le sexe*

Tableau VI : Distribution des 116 souches de *S. aureus* en fonction du sexe et de la sensibilité à la méticilline

	Porteurs de souche de SASM	Porteurs de souche de SARM
	No (%)	No (%)
Sexe masculin (n=46)	32 (69,57)	14 (30,43) ^{ns}
Sexe féminin (n=70)	39 (55,72)	31 (44,28)
Total (n=116)	71 (61,21)	45 (38,79)

^{ns} : différence non significative ($\chi^2=2,24$; d.l.l.=1 ; p =0,134)

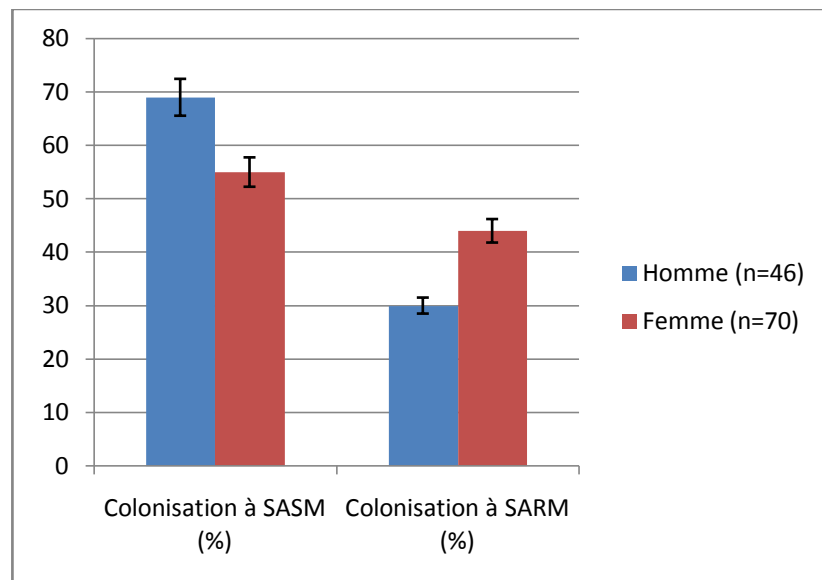


Figure 11 : Histogramme de répartition des souches selon le sexe et la sensibilité à la méticilline

La répartition montre une prédominance de portage de souche SARM chez la femme mais statistiquement non significative (Tableau VI).

✱ *Portage nasal de SARM selon les tranches d'âge*

Tableau VII : Distribution des 116 souches de *S. aureus* en fonction de l'âge et de la sensibilité à la méticilline

Tranches d'âge (moyenne)	Porteurs de souche de SASM No (%)	Porteurs de souche de SARM No (%)
< 15 ans (10)	10 (66,67)	5 (33,33) ^{ns}
15-30 ans (21)	19 (57,58)	14 (42,42)
31-45 ans (36)	20 (64,52)	11 (35,48)
46- 60 ans (50)	15 (60,00)	10 (40,00)
>60 ans (69)	7 (58,33)	5 (41,67)
Total (n=116)	71 (61,21)	45 (38,79)

^{ns} : différence non significative ($\chi^2=1,746$; d.l.l.=4 ; p =0,7824)

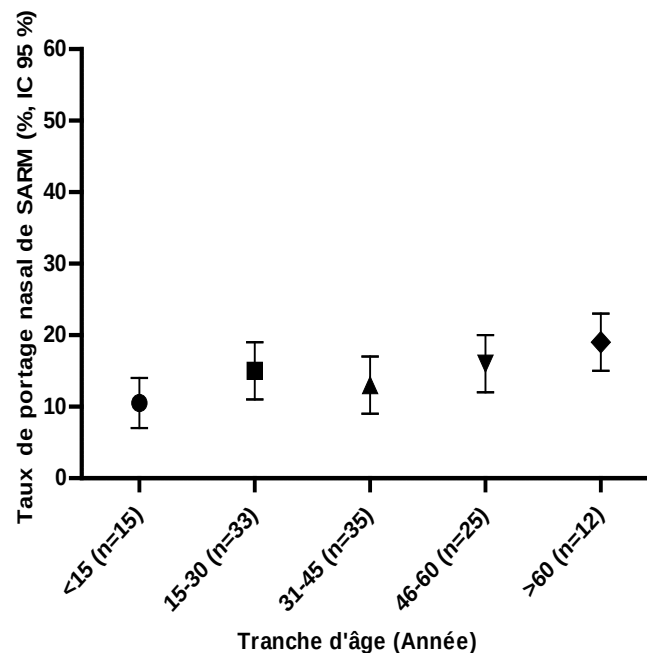


Figure 12 : Représentation du taux de portage nasal de SARM selon la tranche d'âge

Les résultats montrent un taux de portage faible statistiquement non significatif chez les personnes de moins de 15 ans.

II.4. Analyse des facteurs de risque de portage nasal de *Staphylococcus aureus*

La relation entre le portage et l'antécédent d'hospitalisation et ou d'antibiothérapie a été étudiée. Une notion d'hospitalisation a été retrouvée chez 106 individus tandis que 90 patients ont reconnu avoir pris des antibiotiques sans spécifier la nature de l'antibiotique et la durée de la prise.

Tableau VIII : Distribution des porteurs de *S. aureus* en fonction de l'antécédent d'hospitalisation

Notion d'hospitalisation	Absence de Colonisation à <i>S. aureus</i> No (%)	Colonisation à <i>S. aureus</i> (n=116)	
		Souche SASM No (%)	Souche SARM No (%)
Oui (n=106)	57 (53,77)	33 (31,14)	16 (15,09)
Non (n=198)	131 (66,17)	38 (19,19)	29 (14,64)
Total (n=304)	188 (61,84)	71 (23,36)	45 (14,80)

☞ Sur la notion d'hospitalisation, la présence de *S. aureus* est plus fréquemment retrouvée dans la population présentant une notion d'hospitalisation (46,22 % contre 33,83% ; $p=0,03$). Cependant, dans cette même population il n'existe pas de différence significative sur le portage de souche de *S. aureus* méticillino-résistant (15,09 % contre 14,64 % ; $p=0,91$).

Tableau IX : Distribution des porteurs de *S. aureus* en fonction de l'antécédent d'antibiothérapie

Notion d'antibiothérapie	Absence de Colonisation à <i>S. aureus</i> No (%)	Colonisation à <i>S. aureus</i> (n=116)	
		Souche SASM No (%)	Souche SARM No (%)
Oui (n=90)	48 (53,34)	23 (25,55)	19 (21,11)
Non (n=214)	140 (64,43)	48 (22,43)	26 (12,14)
Total (n=304)	188 (61,84)	71 (23,36)	45 (14,80)

☞ 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* méticillino-résistante (21,11 % vs 12,14 % ; $p=0,04$).

Tableau X : Distribution des porteurs de *S. aureus* en fonction de l'antécédent d'hospitalisation et d'antibiothérapie

Notion d'hospitalisation et d'antibiothérapie	Absence de Colonisation à <i>S. aureus</i> No (%)	Colonisation à <i>S. aureus</i> (n=116)	
		Souche SASM No (%)	Souche SARM No (%)
Oui (n=34)	15 (44,12)	15 (44,11)	4 (11,77)
Non (n=270)	173 (64,08)	56 (20,74)	41(15,18)
Total (n=304)	188 (61,84)	71(23,36)	45 (14,80)

☞ Dans la population qui présente une notion conjointe d'hospitalisation et d'antibiothérapie, la présence de *S. aureus* est retrouvée dans 55,88 %. Un résultat significativement élevé par rapport au porteur sans antécédent et avec seulement un antécédent (35,92 % ; $p=0,02$). Cette différence n'est pas ressentie dans les souches SARM (11,77 % contre 15,18 % ; $p=0,6$).

II.5. Portage nasal de *S. aureus* et sensibilité aux autres antibiotiques

Tableau XI : Pourcentage des souches de SARM Intermédiaire et Résistante (I+R)

Antibiotiques	Méti-S (n=71)	Méti-R (n=45)
	No (%)	No (%)
Pénicilline G	64 (90,14)	45 (100)
Amoxicilline+ Acide clavulanique	0 (0)	nt
Oxacilline	nt	45 (100)
Gentamycine	nt	2 (4,44)
Erythromycine	nt	30 (66,67)
Lincomycine	nt	14 (31,11)
Tétracycline	nt	32 (71,11)
Ofloxacin	nt	24 (53,33)
Cotrimoxazole	nt	31 (68,89)

nt : non testé

Parmi les 71 souches de *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, 91 % $\pm$ 5 % sont résistantes à la pénicilline G avec présence de pénicillinase mais l'activité des β -lactamines est restaurée en présence d'acide clavulanique.

Pour les souches SARM, en dehors du taux de résistance à 100 % pour la pénicilline G et l'oxacilline, le taux de résistance à la tétracycline est le plus élevé (71,11 %) tandis que la gentamycine a le taux de résistance le plus bas (4,44 %).

II.6. Portage nasal de *Streptococcus pneumoniae*

Tableau XII : Répartition du portage nasal de *S. pneumoniae* en fonction de l'âge

Tranches d'âge (moyenne)	Porteurs de <i>S. pneumoniae</i> No (%)	Non porteurs de <i>S. pneumoniae</i> No (%)
< 15 ans (10)	10 (20,83) *	38 (79,17)
15-30 ans (21)	3 (3,41)	85 (96,59)
31-45 ans (36)	0 (0)	80 (100)
46- 60 ans (50)	3 (4,84)	59 (95,16)
>60 ans (69)	(0)	26 (100)
Total (n=304)	16 (5,26)	288 (94,74)

* : différence significative ($\chi^2=13,97$; d.l.l.=2 ; p =0,0009)

En tout, 16 (5,26 % $\pm$ 2,75 %) souches de *Streptococcus pneumoniae* ont été isolées dont 10 souches chez les moins de 15 ans, trois souches chez les 45- 60 ans et trois souches chez les 16-30 ans, avec un Sex-ratio M/F de 1,0. 8 porteurs ont mentionné un antécédent d'hospitalisation tandis que deux porteurs ont noté l'utilisation antérieure d'antibiotique. Cette prédominance dans la première tranche d'âge est statistiquement significative.

La présence de capsule a été identifiée sur 4 souches à l'examen microscopique, tandis que toutes les souches sont sensibles à la pénicilline.

Enfin, aucune souche de *Streptococcus pneumoniae* n'a été associée à du *S. aureus*.

Tableau XIII : Distribution des porteurs de *S. pneumoniae* en fonction de l'antécédent d'hospitalisation

Notion d'hospitalisation	Porteurs de <i>S. pneumoniae</i> No (%)	Non porteurs de <i>S. pneumoniae</i> No (%)
Oui (n=106)	6 (5,66)	100 (94,34)
Non (n=188)	10 (5,31)	178 (94,69)
Total (n=304)	16 (5,26)	288 (94,74)

☞ Il n'existe pas de différence significative dans le portage de *S. pneumoniae* rapporté à l'hospitalisation (5,66 % contre 5,31 % ; p=0,90).

Tableau XIV : Distribution des porteurs de *S. pneumoniae* en fonction de l'antécédent d'antibiothérapie

Notion d'antibiothérapie	Porteurs de <i>S. pneumoniae</i> No (%)	Non porteurs de <i>S. pneumoniae</i> No (%)
Oui (n=90)	1 (1,11)	89 (98,89)
Non (n=214)	15 (7,01)	199 (92,99)
Total (n=304)	16 (5,26)	288 (94,74)

☞ Le portage de *S. pneumoniae* est significativement faible chez les individus présentant une notion d'antibiothérapie (1,11 % contre 7,01 % ; p=0,03).

II.7. Portage nasal de *Haemophilus influenzae*

Sur 304 individus, 3 (0,98 % $\pm$ 1,11 %) *Haemophilus influenzae* non capsulés ont été isolés chez 3 femmes entre 16 et 30 ans (19, 23, 27) sans antécédents d'hospitalisation ni d'antibiothérapie.

Le test à la céfinase a été négatif pour les trois souches, affirmant l'absence de β -lactamases. Enfin, aucun des portages n'ont été associés à du *S. aureus*.

II.8. Portage nasal de *Neisseria meningitidis*

Aucun portage de *Neisseria meningitidis* n'a été isolé

TROISIEME PARTIE : REFLEXIONS

I. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

❖ Sur portage nasal des bactéries non pathogènes

Le taux de portage de *Corynebacterium* spp. et de SCN (62,83 % et 68,42 %) ne présentent pas de différence significative ($p > 0,10$). La littérature nous renseigne que le portage nasal en *Corynebacterium* spp. est largement plus élevé par rapport au *Staphylococcus* spp. dans la population saine (69 % contre 25,6 %). Toutefois cette proportion est inversée dans la population malade (66,5 % contre 14,9 %) (13).

Notre population d'étude ne peut être considérée comme « population saine » car la plupart des patients viennent au laboratoire suite à un symptôme, cette population est donc considérée comme « potentiellement malade » et même malade. Ceci pourrait expliquer l'absence de différence significative entre les deux genres.

❖ Sur portage nasal de *Staphylococcus aureus*

☞ Portage global de *Staphylococcus aureus*

La prévalence de colonisation nasale par *Staphylococcus aureus* (**38,16 % $\pm$ 5,46 %**) rapportée dans notre étude est superposable avec les différentes études qui rapportent un portage nasal entre 20 % - 50 % dans la population générale (46, 47, 48, 49, 50).

Il est difficile d'évaluer sur un seul prélèvement le caractère permanent ou intermittent du portage. Toutefois, différentes études soutiennent que la proportion de *Staphylococcus aureus* est significativement élevée voire exclusive chez les porteurs permanents (47, 48). Cette considération peut nous permettre d'estimer le portage permanent de *Staphylococcus aureus* à 5,92 % puisque nous avons notifié la prédominance de cette espèce chez 18 individus. Ceci est logiquement en-deçà des valeurs rapportées par les études occidentales qui évaluent le portage permanent à 10-20 % puisque nous n'avons pas été en mesure d'évaluer le caractère permanent ou intermittent des autres porteurs faute de prélèvement répété (46).

Un portage associé aux Staphylocoques à Coagulase Négative (24,67 % $\pm$ 4,85 %) est significativement le plus fréquent ($p=0,0147$). Cette prédominance d'association entre *Staphylococcus aureus* et SCN peut s'expliquer par le fait qu'il est plus difficile pour *Staphylococcus aureus* de coloniser un environnement déjà colonisé au préalable par des souches de *Corynebacterium* spp. En effet, la présence de *Corynebacterium* spp. aurait un impact négatif sur la prolifération de *Staphylococcus aureus*. Cette propriété a d'ailleurs été exploitée dans une étude scientifique pour éradiquer le portage de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline de la muqueuse nasale (51).

☞ **Portage nasal de *Staphylococcus aureus* selon le sexe**

Dans notre étude, il n'existe pas de différence significative en terme de répartition des porteurs de *Staphylococcus aureus* selon le sexe (39,32 % contre 36,90 % ; $p=0,567$). Pourtant la littérature présente le plus souvent une prédominance de portage chez les hommes (52). Cependant, une étude de portage nasal chez les médecins et leur famille n'a montré aucune différence significative (53).

☞ **Portage nasal de *Staphylococcus aureus* selon l'âge**

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre nos différentes tranches d'âge ($p=0,7677$). La plupart des études évoquent un portage nasal élevé chez les nouveaux nés (70 %), les enfants et les adolescents (30 %) pour régresser progressivement avec l'âge (52, 54, 55). Notre étude montre plutôt une courbe ascendante mais non significative laissant évoquer une augmentation du portage chez les personnes âgées.

Une étude menée en Turkey 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 % (56), en sélectionnant cette même tranche d'âge notre étude rapporte un seul cas. 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 (57), 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 quelque soit le choix de la tranche d'âge.

❖ **Sur le portage de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline**

☞ **Portage globale de SARM**

Le taux de portage nasal de SARM (**14,80 % $\pm$ 3,99 %**) que nous avons retrouvé est significativement élevé par rapport aux taux rapportés dans une étude américaine et canadienne (0,98 % et 3,2 %). Cependant ces études ont été effectuées sur la population saine et ne présentant apparemment pas de facteurs de risques de portage nasal (58, 59).

Si on considère le fait que notre population d'étude est potentiellement malade et dont la plupart présentent des notions d'hospitalisation et d'antibiothérapie, nos résultats sont superposables à d'autres études canadiennes qui se sont focalisées sur les populations à haut risque. Ces taux de portage vont de 7,2 % jusqu'à 32 % chez les individus hospitalisés (60), les toxicomanes (61), les vétérinaires (62) et les sans domiciles fixes consommateurs d'antibiotiques (63).

Enfin, une étude palestinienne permet d'évoquer l'influence de l'hospitalisation sur le portage nasale en SARM car elle retrouve un taux de 2,0 % chez des individus ne présentant aucun antécédent d'hospitalisation (48.)

☞ **Portage nasal de SARM selon le sexe et l'âge**

Le portage de SARM chez la femme est plus élevé que chez l'homme mais non significatif (45,71 % contre 30,43 % ; $p=0,0998$), alors qu'aucune différence significative n'est retrouvée selon l'âge. Une étude américaine a pourtant mentionnée la probabilité d'avoir un portage de souche de SARM élevé chez les personnes âgées de plus de 65 ans et chez les femmes (64) tandis qu'une autre étude canadienne n'a retrouvé aucune prédominance significative (59). D'autres paramètres

environnementaux comme la notion d'hospitalisation et de fréquentation des centres de soins, sont probablement impliquées dans ce processus de colonisation indépendamment du sexe et de l'âge.

❖ **Sur l'origine communautaire ou hospitalière du portage de *S. aureus***

L'acquisition de *S. aureus* communautaire est suspectée par l'absence d'hospitalisation et l'absence de pathologie chronique. En effet nous estimons que les pathologies chroniques induisent une forte probabilité de traitement ambulatoire, celles-ci constituent donc des critères présomptifs.

Un portage de *S. aureus* d'acquisition hospitalière est à considérer par la présence d'antécédent hospitalier, cependant l'interrogatoire n'a pas été assez poussée pour évaluer la durée de cette hospitalisation ni l'unité dans laquelle le patient a été hospitalisé.

5 individus porteurs de *S. aureus* présentent des motifs d'analyses (hypertension artérielle, épilepsie, diabète, rhumatisme articulaire aiguë) suggérant une maladie chronique nécessitant un suivi ambulatoire (« check-up » régulier), ainsi tous ces individus ont une forte probabilité d'acquisition de *S. aureus* hospitalier même s'ils n'ont pas évoqué d'hospitalisation.

❖ **Sur l'analyse des facteurs de risque de portage de *S. aureus***

Il existe des facteurs favorisant la colonisation nasale et des facteurs favorisant la diffusion de *S. aureus* qui permettent d'expliquer l'influence de la notion d'hospitalisation et d'antibiothérapie dans le portage nasal en *S. aureus* et en SARM. Nous aimerions rappeler ces notions afin de mettre en exergue l'importance de cette analyse.

☞ Facteurs favorisant la colonisation nasale (54)

La colonisation nasale par *S. aureus* nécessite 4 conditions préalables. La première concerne bien évidemment, le contact du nez avec la bactérie tandis que la seconde concerne l'adhésion de *S. aureus* à certains récepteurs dans la niche nasale. La troisième est la capacité de la bactérie à passer outre la défense nasale de l'organisme et la dernière implique la capacité de la souche à se propager dans la muqueuse nasale en dépit des souches bactériennes préexistantes. Ainsi la présence d'une pression de sélection par antibiothérapie va entraîner le tarissement de la flore nasale bactérienne comme celles des *Corynebacterium* spp. et la prolifération des souches de *S. aureus* résistantes. Les deux dernières conditions sont réunies lors de l'usage d'antibiotique et lorsque la personne présente une baisse de l'immunité. Les deux premières sont intimement liées aux facteurs de diffusion de *S. aureus*.

☞ Les facteurs favorisant la diffusion de *S. aureus*

S. aureus peut vivre pendant des mois sur n'importe quel type de surface et son principal vecteur de transmission de la surface vers le nez est représenté par la main (65). Ainsi, *S. aureus* est principalement retrouvé au niveau des narines antérieures (vestibule) car c'est l'endroit où l'on met le plus souvent le doigt pour se gratter le nez « pick-nose » (66). Toutefois, *S. aureus* peut également atteindre le nez directement par voie aérienne (67), les personnes présentant des rhinites peuvent donc disperser plus abondamment *S. aureus* dans l'environnement représentant ainsi une source d'épidémie d'infection à *S. aureus* (68). Les porteurs permanents constituent à cet effet, un réservoir important de diffusion du portage nasal.

Des facteurs environnementaux influencent également le portage nasal en *S. aureus*. En effet, une étude récente de Peacock and col (65) a montré une corrélation entre mère et enfant avec la présence de la même souche indiquant que la transmission est liée à un contact étroit entre les individus. Toutefois il n'y aucune relation entre le taux de portage et la saison, la température et l'humidité (69, 70, 71).

La diffusion de personnes à personnes se fait le plus souvent chez des patients hospitalisés ou ayant des soins à domicile. L'hospitalisation est donc un risque

important de portage de *S. aureus* (72). Toutefois, la transmission directe d'un patient à l'autre est rare. La transmission indirecte est beaucoup plus fréquente : équipe soignante, environnement, matériel. Enfin, le transfert de patient d'un service ou d'un établissement à un autre pour raisons médicales ou administratives contribue à cette diffusion.

Les infections nosocomiales à SARM sont particulières par leur risque élevé de transmission. Bien que la résistance à la méticilline de novo apparaisse parfois à l'occasion d'une antibiothérapie, les porteurs de SARM sont la principale source de diffusion de ce pathogène entre patients.

Un nombre important de facteurs de risque a été suggéré (73,74) :

- Utilisation fréquente d'antibiotique large spectre
- Hospitalisation prolongée
- Notion d'hospitalisation antérieure
- Surpopulation hospitalière
- Hygiène insuffisante et échec des pratiques de contrôle des infections.
- Manque de personnel soignant

Pour toutes ces raisons, nous avons voulu essayer d'analyser la relation entre le portage de *S. aureus*, de *S. aureus* résistant à Métilcilline et la notion d'hospitalisation et d'antibiothérapie, en estimant le risque relatif de ces deux facteurs de risque par le calcul de l'*odds ratio* étant donné que nous n'avons pas la prévalence réelle du portage en *S. aureus* dans la population générale.

☞ **Notion d'antibiothérapie isolée**

Dans notre population d'étude, la notion d'antibiothérapie est significativement élevée chez les porteurs de *S. aureus*. Avec un *odds ratio* de **1,65 [IC 95 %, 1.00-2.73 ; p=0,04]** on peut dire que l'antibiothérapie augmente légèrement le risque de portage nasal ; une étude sur le portage nasal des ménages aux Etats-Unis a pourtant montré une

corrélation significative ($p=0,002$) sur l'utilisation récente d'antibiotique et le portage nasale. Dans le même sens, l'antibiothérapie semble augmenter encore plus le portage de SARM avec un *odds ratio* de **1,93 [IC 95 %, 1.01-3.71 ; $p=0,04$]**.

☞ **Notion d'hospitalisation isolée**

La notion d'hospitalisation est significativement élevée chez les porteurs de *S. aureus* avec un *odds ratio* de **1,68 [95% IC, 1.04-2.72 ; $p=0,03$]**. On peut dire que l'hospitalisation augmente légèrement le risque de portage nasal. Malheureusement, nous ne pouvons pas estimer la force de liaison entre l'hospitalisation et le taux de portage nasal en SARM car les résultats sont statistiquement non significatifs OR : **1,03 [IC 95 %, 0.53-2.00 ; $p=0,91$]**.

☞ **Notion d'hospitalisation associée à la notion d'antibiothérapie**

C'est la notion conjointe d'hospitalisation et d'antibiothérapie qui révèle un risque élevé de portage de *S. aureus* avec un *odds ratio* de **2,25 [IC 95 %, 1.09-4.64 ; $p=0,02$]** pour les raisons que nous avons déjà développées précédemment. Il faut cependant souligner que nous n'avons pas pu distinguer l'utilisation itérative d'antibiotique, d'une utilisation exceptionnelle mais récente, et nous n'avons pas pu préciser la nature de l'antibiotique. De même, nous n'avons pas pu préciser la fréquentation hospitalière (court séjour ou de long séjour). Enfin, la force de liaison de ces deux facteurs de risque sur portage nasal en SARM n'est statistiquement pas significative OR : **0,74 [IC 95 %, 0.24-2.22 ; $p=0,56$]**.

❖ Sur l'évaluation du portage en tant que facteur de risque d'infection

Rappelons que le portage de *S. aureus* est un important facteur de risque d'infection spécialement dans les infections profondes et les septicémies (75, 76). En effet, les souches de colonisations sont souvent similaires à celles isolées dans les infections tissulaires. Le portage nasal augmenterait le risque d'infection de 2 à 3 fois chez les soldats (77) et chez les sans domiciles fixes (63). De plus, un taux de portage même assez bas de SARM communautaire peut conduire à une dissémination des infections aux SARM chez les athlètes (78) et la population pédiatrique (79). Enfin, le risque d'infection passe à 5 fois dans la population VIH positive (80).

Rappelons également que le risque d'infection en milieu hospitalier est particulièrement élevé. En effet, le portage de *S. aureus* mais aussi de SARM augmente de 10 fois le risque d'infection d'une cirrhose (péritonites, infections urinaires, bactériémies) (81, 82). En moyenne, les études évoquent un risque relatif de 4 à 12 de bactériémie chez les porteurs nasals en service chirurgicale (83, 84).

Notre étude n'est nullement adaptée pour évaluer la côte du risque infectieux en cas de portage car elle n'a permis de collecter que des symptômes cliniques souvent subjectifs sans lien directs avec une infection probable à *S. aureus*.

L'observation de la relation entre le portage nasal et les motifs d'analyses nous a montré une prédominance de la céphalée et le contrôle. Toutefois, il est difficile d'accorder de l'importance sur la relation entre céphalée et portage de *S. aureus* étant donné que c'est un symptôme très facile à évoquer pour le malade et sans aucune spécificité. Par contre, le contrôle peut supposer une fréquentation élevée des centres de santé et d'analyse médicale, augmentant ainsi le risque de colonisation nasale par le *S. aureus*. Quoiqu'il en soit, une étude hospitalière est à notre avis plus adaptée pour évaluer ces risques d'infections.

❖ Sur l'évaluation de l'antibiorésistance des souches de *S. aureus*

☞ Antibiorésistance des souches de SASM

L'étude de la sensibilité des souches de SASM vis-à-vis de la pénicilline G nous a montré une résistance très importante à 90,14 %. Toutefois ce taux de résistance rejoint parfaitement les taux évoqués par les diverses publications surtout rapportées en France (85). Forte heureusement, l'activité des β -lactamines est restaurée sur la totalité des souches grâce aux inhibiteurs de β -lactamases.

☞ Antibiorésistance des souches de SARM

Cette étude nous montre que la résistance associée aux souches de SARM est très importante, en effet nous avons retrouvé un taux de résistance élevé vis-à-vis de la tétracycline (71,11 %), de la cotrimoxazole (68,89 %), de l'érythromycine (66,67 %), de l'ofloxacine (53,33 %) et de la lincomycine (31,11 %).

✕ *La résistance aux aminosides*

Dans la famille des aminosides, la gentamycine présente un taux de résistance faible (4,44 %) lequel rejoint le taux de résistance à la gentamycine rapporté dans une étude réalisée à Bamako (2 %) qui s'est attachée à étudier le portage nasal des patients hospitalisés en chirurgie. Ce taux est toutefois moins élevé que celui retrouvé en Iran (26 %) lors d'une étude sur le portage nasal des personnes hémodialysés (86, 87). Ceci s'explique par le fait que la résistance à la gentamycine est rare dans les souches de SARM communautaire tandis que les souches hospitalières présentent une résistance plus élevée bien que moins spectaculaires (88). Enfin, il est également plus fréquent de retrouver des résistances dans les souches de SARM isolées à partir des produits pathologiques comme celles retrouvées dans l'étude française (88). Cependant, depuis le début des années 1990, la fréquence de résistance à la gentamicine en France a diminuer de 50-60 % dans les années 1995-1998, de 11 à 20 % en 1999 et 2000, et aussi

basse que 4 % en 2002 (89). Le mécanisme de résistance des souches étant lié à l'acquisition d'enzymes inactivant ces antibiotiques.

✱ *La résistance aux macrolides et apparentés*

Il est étonnant de retrouver une résistance élevée pour les macrolides et apparentés (l'érythromycine à 66,67 % et la lincomycine à 31,11 %). En effet, ces taux sont significativement plus élevés par rapport à ceux rapportés dans les études menées à Bamako (6 % et 1 %), en Palestine (18,5 % et 11,1 %) et en Iran (12,9 % et 7 %) et en Chine (22 % et 11 %). (48, 86, 87, 90). En France, environ 50 à 60 % des souches hospitalières de *Staphylococcus* spp. sont sensibles à l'érythromycine, et environ 30 % sont résistantes à la lincomycine (91).

Chez *S. aureus*, le mécanisme de résistance aux macrolides la plus fréquemment retrouvé est la modification de la cible par méthylation de l'ARNr 23S. Elle est liée à l'expression du gène *erm* qui peut être constitutive ou inductible et qui va produire une méthylase responsable d'une diméthylation spécifique de l'adénine de ARNr 23S (19, 20).

✱ *La résistance aux fluoroquinolones*

La résistance de nos souches aux fluoroquinolones est significativement élevée par rapport aux taux rapportés à Bamako (1 %), en Palestine (29,6 %) et en Iran (9,7 %). Seules les souches provenant des prélèvements pathologiques rapportées dans une étude française présentent des taux de résistance plus élevés à 92 % (88).

Cette résistance est en majorité due à la mauvaise affinité par modification de la cible (l'ADN gyrase). L'apparition de la résistance à la fluoroquinolone peut être expliquée par le fait que cet antibiotique entraîne un taux de mutation élevé aux seins des souches bactériennes induites permettant la sélection de mutants résistants. En France, la sensibilité de *Staphylococcus* spp. aux fluoroquinolones concerne actuellement environ 60 à 70 % des souches, et principalement les souches résistantes à la méticilline (85).

✱ *La résistance aux cotrimoxazoles et à la tétracycline*

Le taux de résistance des souches à l'endroit de la cotrimoxazole est étonnamment plus élevé que celui retrouvé à Bamako (2 %), en Iran (19,3 %) ainsi que en par rapport aux souches françaises (0 %).

De même, la résistance des souches face 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 de la cotrimoxazole est liée à une diminution de la perméabilité et à la production de synthétase additionnelle (19, 20).

Contrairement aux fluoroquinolones, la mutation entraînée par la 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 (92). 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 endommagées de subsister et de matérialiser une résistance adaptative.

✱ *La résistance de nos souches de SARM par rapport aux souches de l'IPM*

En comparant nos résultats aux souches provenant des différents prélèvements pathologiques rapportées dans une étude menée par l'Institut Pasteur de Madagascar (93), on remarque qu'il existe une différence significative dans la résistance des souches collectées. En effet, nos souches présentent un taux de résistance significativement élevé pour la cotrimoxazole (68,89 % contre 38,88 %), l'érythromycine (66,67 % contre 33,33 %) et ofloxacine (53,33 % contre 13,88 %). Toutefois, la résistance à la tétracycline est tout aussi élevée dans les deux études (71,11 % contre 75 %) (Tableau XVI, annexe III).

Les données publiées concernant l'évolution de la résistance des souches de *S. aureus* sont rares à Madagascar hormis les études entreprises par l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM). En tenant compte des seules données de l'IPM, nous ne pouvons que malheureusement constater la grande progression des souches résistantes à la méticilline. En effet, le premier rapport de l'IPM n'a révélé aucune souche de SARM en 1997-1998 tandis qu'une collecte de souche de *S. aureus* (36 souches) durant l'année 2001 jusqu'à 2005 a montré un taux de 5,75% de SARM (92, 95). Enfin une autre étude transversale multicentrique réalisée en 2008 par l'IPM a montré un taux de SARM à 7 % dans différents prélèvements pathologiques provenant des hôpitaux de la capitale (archives non publiées de l'IPM).

Il existe encore trop peu de données exploitables pour pouvoir réaliser une étude de régression linéaire et ainsi estimer l'évolution du portage de SARM dans notre population. Toutefois, en compilant ces données avec les nôtres, une tentative d'analyse de régression linéaire montre que l'augmentation du taux de SARM est estimée à 17 % en 2014 ($p=0,04$), alors que ce taux de SARM régresse ou se stabilise en France. Il en est de même pour l'évolution de la résistance aux autres antibiotiques selon les données publiées par l'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne (ONERBA) en France. En effet, nos souches tendent à exprimer plus de résistances que les souches Françaises (96). Dans cette évolution, seule la Lincomycine et la gentamycine reste stable. Pour le lincomycine cette tendance est probablement due au fait que c'est un antibiotique qui est encore peu utilisé en dehors de l'hôpital, tandis que

pour la gentamycine même si elle est accessible en dehors de l'hôpital, sa forme galénique injectable diminue fortement l'entrain pour son utilisation intempestif.

Cependant notre analyse de régression est grossière car nos souches proviennent d'un portage et non de foyer infectieux et le risque de développer une infection n'est élevé que chez les porteurs permanents lesquels n'ont pas été expressément identifiés. Toujours est-il que les souches sont présentes, quelques soient le caractère permanent ou intermittent du portage et ceci est d'autant plus inquiétant, par la présence de multi résistance qui limite fortement les alternatives thérapeutiques.

✱ *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) (97). 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 (Figure 13). Malheureusement, celles-ci sont les plus dangereuses car on peut les rater lors de l'antibiogramme par diffusion sur gélose. Passer à coté 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.



Figure 9 : Comparaison entre SARM homogène (à droite) et SARM hétérogène (à gauche)

Enfin, les souches de SARM communautaire sont, contrairement aux souches nosocomiales, plus sensibles à la plupart des antibiotiques, hors mis les β -lactamines (94). La présence de ces multiples résistances suggère une fois de plus la mixité quant à l'acquisition communautaire ou nosocomiale de nos souches.

❖ Sur le portage de *Streptococcus pneumoniae*

Selon la littérature, la colonisation du rhinopharynx apparaît précocement au cours de la vie. Tous les enfants ont été au moins en contact avec une souche de *Streptococcus pneumoniae* avant l'âge de 2 ans (98) et 50 % des enfants de cet âge sont porteurs (99). Cette colonisation est maximale en âge préscolaire, puis décline progressivement, pour atteindre chez les adultes sans contact avec de jeunes enfants un taux de portage de 2 à 9 %.

Avec une estimation de la prévalence à 5,26 %, notre étude cadre bien avec ces données de la littérature. D'ailleurs, la prédominance significative du portage chez les moins de 15 ans (20,83 % ; $p=0,0009$) montre bien l'importance du portage dans cette tranche d'âge même si cette valeur est bien en-deçà du taux de portage (48,2 %) rapporté dans une étude française chez des enfants gardés dans les crèches (100). Ceci s'expliquerait par le fait que la fréquence du portage est augmentée par d'autres facteurs, comme la vie en collectivité de jeunes enfants notamment en crèche,

l'importance de la fratrie, les conditions de logement notamment la promiscuité, l'existence d'une infection virale concomitante (101). Malheureusement ces éléments n'ont pu être collectés pour pouvoir apprécier l'importance de ces facteurs favorisants.

Selon toujours la littérature, la fréquence du portage est diminuée par certains traitements antibiotiques et certains vaccins. Les antibiotiques actifs sur le pneumocoque diminuent le portage en fin de traitement, mais cet effet disparaît en moins de 1 mois. Le vaccin conjugué réduit significativement le portage des sérotypes inclus dans le vaccin chez l'enfant vacciné.

Dans notre étude, le portage de *S. pneumoniae* est faible chez les individus présentant une notion d'antibiothérapie (1,11 % vs 7,01 % ; $p=0,03$). En estimant le risque relatif, on obtient un *odds ratio* de **0,14 [IC 95 %, 0.02–1.14]**, on peut donc dire que le risque de portage est diminué par l'usage d'antibiotique. Par contre la notion d'hospitalisation n'a pas d'influence sur le portage contrairement au portage de *Staphylococcus aureus* car l'*odds ratio* est de **1,06 [IC 95 %, 0.37–3.03]**.

Fort heureusement, l'unique souche susceptible d'avoir subi une pression de sélection par antibiothérapie n'est pas une souche de sensibilité diminuée à la pénicilline. En effet, le portage de souche de PSDP est largement favorisé, à titre individuel, par la pression de sélection exercée par le nombre de traitements antibiotiques et la dissémination de ces souches permet, par l'ensemble des facteurs favorisant un taux de portage élevé (102).

Dans une étude menée par l'IPM sur 52 souches isolées des liquides céphalo-rachidiens des enfants hospitalisés à Antananarivo, aucunes ne présentaient une diminution de sensibilité à la pénicilline (103). La résistance bactérienne de *S. pneumoniae* semble donc encore peu développée dans les souches malgaches.

❖ Sur le portage de *Haemophilus influenzae*

Notre étude montre un taux de portage nasal très faible (0,98 %) par rapport aux taux de portage commensal recensé dans la littérature. En effet, elle nous renseigne que le portage qui commence dès les premiers mois de la vie, peut concerner 75 % des jeunes enfants et 35 % des enfants plus âgés et des adultes (104). Toutefois, il existe de grandes variations dans le portage des souches encapsulées, notamment Hib, qui le plus souvent ne dépasse pas 5 % mais peut atteindre des valeurs plus élevées, notamment en crèche. Tel était le cas, lors une étude réalisée dans une crèche d'une région française (Bourgogne Franche-Comté) qui a permis de retrouver un portage nasal de 44,1 % chez les enfants (100). Quoi qu'il en soit, le portage dans notre étude est trop faible pour pouvoir évoquer quelque relation que ce soit entre le portage, les notions d'antibiothérapie et d'hospitalisation car nous estimons que l'analyse de ces données ne sera pas contributif.

❖ Sur le portage de *Neisseria meningitidis*

Aucun portage en *N. meningitidis* n'a été retrouvé dans notre étude, alors que la littérature rapporte un portage moyen de 5 à 10 % dans la population occidentale générale (40). On peut expliquer cette absence par le fait que la muqueuse nasale ne constitue qu'une voie de passage pour *N. meningitidis*. En effet, le site de colonisation est surtout le pharynx.

Cependant, cette absence de portage peut être due au manque de sensibilité de notre technique d'isolement pour l'espèce *N. meningitidis* qui est une bactérie d'autant plus fragile dans un environnement polymicrobien. En effet, même si nous avons utilisé un milieu de culture qui permet la pousse sélective de cette espèce, nous n'avons pas utilisé de milieux de transport lors de l'acheminement de nos prélèvements jusqu'à la salle d'ensemencement pour palier au risque de dessiccation et d'autolyse spontanée de cette bactérie très fragile.

❖ Sur l'association des bactéries potentiellement pathogènes

Il est tout à fait possible de voir *S. aureus*, *H. influenzae* et *S. pneumoniae* coexister dans un même environnement. D'ailleurs, selon une étude américaine le niveau de colonisation des souches de *H. influenzae* est augmenté dans un environnement déjà colonisé par des souches de *S. aureus* ou *S. pneumoniae* (105). Ainsi, il aurait été plus logique de retrouver dans notre étude de telles associations. Cette absence d'association peut être le fruit du hasard mais elle peut suggérer l'intervention d'autres paramètres non encore déterminés dans le mécanisme de coexistence de ces bactéries.

II. SUGGESTIONS ET PERSPECTIVES

Cette étude nous permet d'estimer la prévalence du portage de *S. aureus* ainsi que des bactéries potentiellement pathogènes pour l'organisme. A l'exception de *N. meningitidis* qui est très difficilement isolable à partir d'un prélèvement polymicrobien, nos résultats sont en bonne corrélation avec les différentes études internationales. Les contraintes nécessitées pour l'isolement de cette espèce nous laissent penser qu'il est préférable de faire une étude isolée sans risque d'interférence avec les autres espèces bactériennes en privilégiant un prélèvement pharyngé et en utilisant des tests plus sensible comme la biologie moléculaire.

Nous n'avons fait ici qu'une étude de portage sur une population potentiellement pathogène, il ne nous a pas été possible de distinguer les malades des non malades. Une étude de portage dans des établissements non sanitaires (écoles, crèches, ménages, divers établissements publics et privés) pourrait nous informer un peu plus sur la répartition globale de ce portage nasal dans la population saine.

Par ailleurs, des études hospitalières devrait être menées afin d'apprécier le risque relatif d'une infection à SASM et SARM associée au portage nasal. Ceci devrait être mené en priorité dans les services de réanimation, soins intensifs de moyen et court séjours, les services de soins et suites de rééducation, les établissements pédiatriques, les services psychiatriques, les services de soin de longue durée car ces services présentent un haut risque de dissémination et de transmission croisée.

Il serait également intéressant d'étudier le portage chez les patients à haut risque d'infection tels que les dialysés chroniques et les porteurs de cathéter central de longue durée. L'objectif étant principalement d'évaluer l'intérêt d'un dépistage à l'admission pour éviter une infection ultérieure, minimisant ainsi le risque de surcoût et de morbidité (106). Si le portage est confirmé, des mesures d'isolement, d'hygiène standard, de maîtrise de la prescription des antibiotiques et d'éradication du portage nasal seront alors entreprises (107).

Les résultats de notre étude sont encore loin d'être dramatiques au point d'envisager une décolonisation des porteurs, mais nous estimons que ces données sont très utiles pour les milieux hospitaliers où le dépistage devrait être réellement débattu. Une étude à l'Hôpital Mère et Enfant de Tsaralalana est d'ailleurs en cours afin d'estimer la prévalence de portage de SARM dans cet établissement pédiatrique et afin d'instaurer le débat de ces mesures préventives de dépistage et de décolonisation en tant que mesure de lutte contre le SARM en milieu hospitalier.

Une mesure, qui ne doit pas attendre ces études de portage, est de veiller à ce que chaque laboratoire de bactériologie, tant hospitalier qu'extrahospitalier soit capable de diagnostiquer rapidement une infection à SARM pour une prise en charge rapide. En ce sens, une étude est également en cours au laboratoire LBM afin d'évaluer la performance des tests d'identification d'espèce de *S. aureus*. En effet, la majorité des laboratoires publics utilise le test de coagulase par plasma humain pour faire le diagnostic d'espèce, pourtant nos résultats partiels montrent une faiblesse de la sensibilité de ce test par la présence de faux négatifs. Il faudra donc bien évaluer l'efficacité et l'effectivité de ces tests diagnostics.

La surveillance de la consommation des antibiotiques est également une mesure utile à instaurer ainsi que le renforcement de l'éducation sur la bonne prescription des antibiotiques en pratique hospitalière et en pratique de ville.

L'examen bactériologique de la fosse nasale et du nasopharynx sont des tests peu utilisés en bactériologie parce que les prélèvements sont polymicrobiens et peu informatifs sur le diagnostic étiologique d'une infection profonde donnée. Pourtant la muqueuse nasale peut représenter un point de départ infectieux par le fait qu'elle est la niche de prédilection des bactéries potentiellement pathogènes. Notre attention est particulièrement portée sur deux pathologies que sont la méningite bactérienne et la pneumonie bactérienne et dont le diagnostic biologique de certitude repose sur des examens bactériologiques invasifs (ponction lombaire, liquide d'aspiration bronchique, hémoculture) rarement réalisés en routine dans notre communauté. Dans le cas d'une étiologie bactérienne, les germes responsables sont le plus souvent *S. pneumoniae* et *H.*

influenzae dont le site de colonisation est justement le nasopharynx. A cet effet, une étude de corrélation entre un portage nasal et ces pathologies infectieuses serait intéressante afin d'estimer le risque relatif d'infection associé à ce portage. En d'autre terme, cette étude permettrait de faire le lien entre une infection en cours et le portage nasal. Si ce lien est fort, nous pourrions alors proposer un examen non invasif et peu onéreux dans l'aide au diagnostic d'une infection bactérienne profonde.

Sur l'antibiorésistance, nous noterons que l'utilisation trop libérale de l'antibiotique semble avoir un impact très péjoratif sur la résistance bactérienne. Cette étude démontre indirectement l'importance d'une antibiothérapie post-antibiogramme. Certes, l'antibiothérapie probabiliste permet un gain de temps non négligeable mais elle doit être vite corrigée par l'antibiogramme afin d'éviter l'escalade thérapeutique car la résistance bactérienne semble augmenter dans notre communauté. D'ailleurs, le choix de l'antibiothérapie de première intention devrait être ajusté en fonction de l'évolution des souches.

Malheureusement, nous n'avons pas pu tester la sensibilité de nos souches de SARM à la vancomycine, faute de disponibilité du produit, pourtant considéré comme l'antistaphylococcique de référence sur les souches meticillino-résistantes. De même, nous n'avons pas pu conserver la totalité de nos souches pour d'éventuelle analyse moléculaire afin de déterminer les clones de SARM définis par le type de séquence (ST), le gène *spa* et la cassette SCCmec, d'identifier le gène *mecA* et le gène de virulence PVL très étudié sur les souches communautaires. En effet, ces données moléculaires sont importantes pour suivre la diffusion des clones de SARM multi-résistants.

À la vue de la facilité déconcertante des bactéries à développer une résistance aux antibiotiques, il est de mise de penser à d'autres alternatives thérapeutiques. Une piste qui est actuellement de plus en plus creusée par les laboratoires de recherche est le contrôle de l'expression des facteurs de virulence des bactéries via le système de « Quorum-sensing ». En effet, l'inhibition de l'expression des facteurs de virulence rendrait les bactéries inoffensives et facilement détruites par le système immunitaire de

l'organisme sans l'aide des antibiotiques. À ce sujet, beaucoup de recherches prometteuses ont déjà été réalisées sur *S. aureus* et surtout sur *Pseudomonas aeruginosa* qui est une bactérie saprophyte et opportuniste de l'organisme (108, 109). De même, certaines molécules ont déjà été identifiées comme ayant une activité anti-quorum-sensing in vitro (110). Cependant le chemin est encore long avant d'arriver à l'obtention d'une molécule active susceptible de remplacer l'antibiotique d'autant plus que cette approche est plutôt préventive que curative.

CONCLUSION

CONCLUSION

Cette étude nous a permis d'estimer la prévalence du portage nasal de *S. aureus* ainsi que des bactéries potentiellement pathogène pour l'organisme (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*). Elle constitue une base solide pour argumenter d'autres études de portage de grande échelle sur ces bactéries tant dans le milieu hospitalier que communautaire.

Le taux de portage nasal en *S. aureus* (38,16 %) et *S. pneumoniae* (5,26 %) de notre population d'étude rejoint la plupart des taux rapportés par les études de portage occidentales et orientales. Par contre le portage nasal en SARM (14,80 %) est sensiblement élevé pour des prélèvements effectués en dehors des centres hospitaliers (donc a priori souches communautaires) mais ceci peut être expliqué par le fait que notre population d'étude est considérée comme potentiellement malade et que 5,26 % de ces porteurs ont mentionné une hospitalisation antérieure.

Aucune prédominance significative n'a été retrouvée selon le sexe et l'âge mais l'analyse de l'estimation des risques relatifs de portage nasal a montré que la notion conjointe d'hospitalisation et d'antibiothérapie est un facteur augmentant le portage nasale de *S. aureus* tandis que le l'antibiothérapie est un facteur diminuant le portage de *S. pneumoniae*.

Le taux de résistance élevé des souches SARM pour l'érythromycine, cotrimoxazole et fluoroquinolone par rapport aux souches étudiées par l'IPM durant l'année 2005 est étonnant et inquiétant. D'autant plus inquiétant que notre analyse de régression linéaire montre une augmentation nette du taux de SARM dans la communauté malgache.

L'absence de résultat contributif sur le portage de *H. influenzae* et *N. meningitidis* nous amène à proposer d'autres études plus spécifiques sur l'isolement de ces bactéries exigeantes. En ce sens, la mise en place d'un plateau de biologie moléculaire peut être d'une grande utilité.

Enfin, d'autres études de portage des souches de *S. aureus*, et *S. pneumoniae* devront être menées en milieu hospitalier afin de confirmer ou infirmer cette tendance et de mieux évaluer les risques relatifs liés à leur portage nasal. Quoiqu'il en soit, cette étude permet déjà de montrer que l'acquisition de la résistance bactérienne vis-à-vis des antibiotiques est en phase ascendante dans la grande Île. Il est opportun de penser à élaborer une stratégie pour freiner cette progression ainsi que pour limiter la diffusion des souches multi résistantes par des mesures préventives déjà fortement appliquées dans les pays à fort taux de résistance bactérienne comme la France, premier consommateur d'antibiotique en Europe (111).

ANNEXES

ANNEXE I



Centre de Coordination de la Lutte
contre les Infections Nosocomiales
(Inter Région Ouest)

Fiche 1

EN DEHORS D'UN CONTEXTE
ÉPIDÉMIQUE

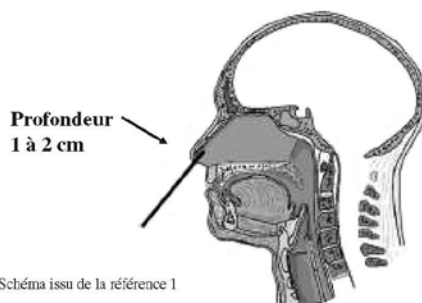
Dépistage des patients porteurs de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)

Le dépistage des porteurs de SARM est un élément de la politique de prévention des infections nosocomiales à SARM.

PRÉ-REQUIS Le dépistage doit être réalisé dans un cadre défini par le CLIN de l'établissement. Les mesures appliquées aux patients porteurs de SARM doivent être définies. Les patients (ou à défaut leur représentant légal) doivent être informés. Le dépistage doit faire l'objet d'une prescription médicale. Le dépistage doit faire l'objet d'une notification spécifique sur le bon d'examen.

PROCÉDURE POUR LE PRÉLÈVEMENT NASAL

- prélever à l'écouvillon sec, ou humide si narine sèche (ampoule unidose de sérum physiologique **stérile**) ;
- insérer l'écouvillon dans la narine antérieure du patient (1-2 cm) et recueillir les sécrétions nasales en effectuant 5 rotations complètes de l'écouvillon ;
- répéter la même procédure dans l'autre narine du patient sans changer d'écouvillon ;
- placer l'écouvillon dans un étui de transport.



PRÉLÈVEMENTS POUR LE DÉPISTAGE

Au minimum, écouvillonnage des 2 narines antérieures + sites avec perte d'intégrité de la peau telles que les plaies et stomies.

Optionnel :

- gorge ;
- expectoration si toux productive, trachéotomie ou ventilation ;
- urines si présence de sonde urinaire ;
- sites d'insertion si cathéters vasculaires, sus-pubien ;
- périnée/péri-anal ;
- ombligo des nouveau-nés.

QUAND PRÉLEVER ?

A l'entrée dans le service, et en fonction du cadre défini par le CLIN. **Toujours avant les soins.**

ACHEMINEMENT AU LABORATOIRE

Acheminer rapidement* le(s) écouvillon(s) à température ambiante (pas de problème de conservation si délai de prise en charge du prélèvement < 24 h).

RÉSULTATS ATTENDUS

Les résultats positifs sont transmis en 24 à 48h *
Les résultats négatifs sont transmis en 48h
L'antibiogramme n'est pas transmis (sauf demande particulière)

TRANSMISSION ET TRAÇABILITÉ

Le portage est signalé à l'EOHH, communiqué au patient et colligé dans le dossier du patient.

* en fonction de l'organisation interne de l'établissement

Groupe Inter-Régional : R. Baron, F. Borgey, M. Chabaud-Mayer, E. Chedeville, J. Delhomme, F. Delille, M. Eveillard, C. Fièvre, M.L. Joly-Guillon, P. Laudat, O. Lehiani, R. Leservoisier, F. Lhuillier, E. Morin, S. Picault, E. Piednoir, G. Rolland-Jacob, H. Sénéchal, N. van der Mee-Marquet, J. Vauzel.

Version 1 – 4 juillet 2007

ANNEXE II

**BAIRD PARKER AGAR BASE (RPF) ISO-FDIS 6888-2****CAT N°: 1319**

For the selective isolation of coagulase-positive staphylococci in foods

FORMULA IN g/l

Glycine	12.00	Lithium Chloride	5.00
Casein Pancreatic Digest	10.00	Yeast Extract	1.00
Sodium Pyruvate	10.00	Bacteriological Agar	13.00
Beef Extract	5.00		

Final pH 7.2 ± 0.2 at 25°C

Staphylococcus aureus
ATCC 25923

PREPARATION

Suspend 5.6 grams of the medium in 90 ml of distilled water. Mix well and dissolve by heating with frequent agitation. Boil for one minute until complete dissolution. Sterilize in autoclave at 121°C for 15 minutes. Cool to 45-50°C and aseptically add one vial of the RPF Supplement ISO-FDIS 6888:2 (Cat. 6024) reconstituted in 10 ml of sterile distilled water. Homogenize gently and dispense into Petri dishes. Store at 2-8°C, protected from light and for one month maximum. The color of the prepared medium is clear amber, slightly opalescent.

The dehydrated medium should be homogeneous, free-flowing and light toasted in color. If there are any physical changes, discard the medium.

RPF Supplement (ISO-FDIS 6888-2) (Cat. 6024)

(1 vial to prepare 100 ml of medium)

Bovine Fibrinogen	380 mg
Rabbit Plasma	2.5 ml
Trypsin Inhibitor	2.5 mg
Potassium Tellurite	2.5 mg

USES

BAIRD PARKER AGAR BASE (RPF) is used for the isolation and enumeration of coagulase-positive *Staphylococci* in food and other materials. Supplement RPF (Cat. 6024) is used with Baird Parker Agar Base instead of Tellurite Egg Yolk Emulsion, saving 24 hours on the traditional method.

Casein pancreatic digest, Beef extract and Yeast extract provide nitrogen, vitamins, minerals and amino acids essential for growth. Lithium chloride, Trypsin inhibitor and Potassium tellurite inhibit the accompanying flora, and Glycine and Sodium pyruvate facilitate the *Staphylococci* growth. Bacteriological agar is the solidifying agent.

Baird Parker Agar Base formula is described in ISO- FDIS 6888-1 normative. ISO 6888.2 recommends this medium for the count of coagulase-positive *Staphylococcus aureus*. RPF supplement allows the isolation of coagulase-positive *Staphylococcus aureus*.

Inoculate and incubate at 35 ± 2°C and observe after 18 - 24 hours but, if needed, re-incubate for a further 18 - 24 hours. Coagulase-positive *S. aureus* colonies are ringed with a precipitation halo.

ANNEXE III

Tableau XV : Concentrations et diamètres critiques pour *Staphylococcus aureus* (CA-SFM, 44)

Antibiotique	Charge du disque	Concentrations critiques (mg/L)		Diamètres critiques (mm)	
		S	R	S	R
Pénicilline G	6 µg (10 UI)	≤ 0,25	> 0,25	≥ 29	< 29
Oxacilline	5 µg	≤ 2	> 2	≥ 20	< 20
Gentamicine	15 µg (10 UI)	< 1	> 1	≥ 20	< 20
Erythromycine	15 UI	≤ 1	> 4	≥ 22	< 17
Lincomycine	15 µg	≤ 2	> 8	≥ 21	< 17
Ofloxacin	5 µg	≤ 1	> 4	≥ 22	< 16
Tétracycline	30 UI	≤ 4	> 8	≥ 19	< 17
Triméthoprim/sulfaméthoxazole	1,25+23,75µg	≤ 2/38	> 8/152	≥ 16	< 10

Tableau XVI : Comparatif de la résistance des souches de SARM isolées sur portage nasal et sur différents prélèvements bactériologiques (IPM, 93)

Antibiotiques	Souches de SARM en portage nasale Taux de résistance (%)	Souches de SARM provenant de différents prélèvements bactériologiques (IPM) Taux de résistance (%)	p
Pénicilline G	100	100	NS
Gentamycine	4,44	11,11	NS
Erythromycine	66,67	33,33	0,002
Lincomycine	31,11	19,44	NS
Tétracycline	71,11	75	NS
Ofloxacin/Ciprofloxacine	53,33	13,88	0,0002
Cotrimoxazole*	68,89	38,88	0,0069

*Trimethoprim-sulfamethoxazole ; NS : non significatif

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Wertheim HF, Vos MC, Ott A, et al. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus noncarriers. *Lancet* 2004; 364: 703–705.
2. Kluytmans J, Van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 505–520.
3. Kalmeijer MD, Van Nieuwland-Bollen E, Bogaers-Hofman D, de Baere GA. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* is a major risk factor for surgical-site infections in orthopedic surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 319–323.
4. Kluytmans JA, Mouton JW, Ijzerman EP, et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* as a major risk factor for wound infections after cardiac surgery. *J Infect Dis* 1995; 171: 216–219.
5. Desai D, Desai N, Nightingale P, Elliott T, Neuberger J. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is associated with an increased risk of infection after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 754–759.
6. Atkins JB, Marks J. The role of staphylococcal infection in heat disorders of miners. *Brit J Ind Med* 1952; 9:296- 302.
7. Miller DL, McDonald JC, Jevons MP, Williams REO. Staphylococcal disease and nasal carriage in the Royal Air Force. *J. Hyg* 1962; 60:451-465.

8. Rihn JA, Posfay-Barbe K, Harner CD, Macurak A, Farley A, Greenawalt K, *et al.* Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in a local high school football team unsuccessful interventions. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 : 841-3.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among healthy newborns - Chicago and Los Angeles County. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55: 329-32.
10. Lu PL, Chin LC, Peng CF, Chiang YH, Chen TP, Ma L, *et al.* Risk factors and molecular analysis of community methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage. *J Clin Microbiol* 2005; 43 : 132-9.
11. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, Beach M, and the SENTRY Participants Group. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999. *Clin Infect Dis.* 2001; 32(Suppl.2):114–132.
12. Waness A. Revisiting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *J Global Infect Dis* 2010; 2:49-56
13. 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
14. Nouwen JL. Determinants, risks and dynamics of *Staphylococcus aureus* nasal carriage (PhD thesis). Rotterdam: Erasmus MC, 2004.

15. Eriksen NH, Espersen F, Rosdahl VT, Jensen K. Carriage of *Staphylococcus aureus* among 104 healthy persons during a 19-month period. *Epidemiol Infect* 1995; 115: 51–60
16. Hu L, Umeda A, Kondo S, Amako K. Typing of *Staphylococcus aureus* colonising human nasal carriers by pulsed-field gel electrophoresis. *J Med Microbiol* 1995; 42: 127–32.
17. 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.
18. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, Nouwen JL. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:751-762
19. Bismuth R, Caillon J. Staphylocoques. In Courvalin P, Drugeon HB, Flandrois JP, Goldstein F, eds. Bactéricidie. Paris : Maloine, 1990 : 187-212.
20. Courvalin P, Goldstein F, Philippon A, Sirot J. L'antibiogramme. Paris: Maloine, 1990
21. 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): 905-915.
22. Kuhl SA, Pattee, Baldwin JN. Chromosomal map location of the methicillin resistance determinant in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 1978; 135(2): 460-465

23. Hanssen AM, Ericson Sollid JU. SCCmec in staphylococci: genes on the move. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006; 46(1) : 8-20
24. Patti JM, Allen BL, McGavin MJ, Hook M. MSCRAMM-mediated adherence of microorganisms to host tissues. *Annu Rev Microbiol* 1994; 48:585–617
25. Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis* 2003; 36:131-139.
26. 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: 3926-3931
27. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *infection Jama* 2003; 290 :2976-2984
28. 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) : 53-59
29. Tristan A et al. Virulence determinants in community and hospital meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2007; 65 Suppl 2 : 105-109.
30. Rice LB. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. *Am J Infect Control* 2006; 34 : 64-73.
31. Halem M et al. Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* skin infection. *Semin cutan Med Surg* 2006; 25(2) : 68-71

32. Gillespie SH. The diagnosis of *Streptococcus pneumonia* infections. *Rev Méd Microbiol* 1994; 5: 224-232
33. Denis F, Ploy MC, Martin C. Apport des données microbiologiques dans le diagnostic étiologique bactérien des méningites purulentes. *Méd Mal Infect* 1996; 26: 1060-1067
34. Denis F. Techniques de diagnostic rapide des antigènes bactériens : actualité et perspectives. *Lettre Infect* 1992; 7: 575-584
35. Dagan R, Melamed R, Muallem M , Piglansky L, Yagupsky P. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996; 174: 1271-1278
36. Goldstein FW. Résistance du pneumocoque aux bêta-lactamines : de la microbiologie à la clinique. *Bull Soc Fr Microbiol* 1997; 12: 141-148
37. Avril JL, Dabernat H, Denis F, Monteil H. *Haemophilus* Bactériologie clinique. Paris : Ellipses, 2000
38. Quentin R, Renaud F, Freney J. *Haemophilus*. ESKA 2003; 23
39. Benoist AC, Goulet V, Laurent E. Synthèse du réseau national de santé publique. Infections invasives à *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, méningocoque, pneumocoque, streptocoques A et B en France en 1997. *Bull Epidémiol Hebd* 1997; 2: 155-160
40. Chardon H, Thibault M, Lagier E, Bellon O. *Neisseria et Branhamella*. In : Actualités permanentes en Bactériologie clinique. Ed ESKA. 2003 ; Section VIII 1 : 30

41. Brun Y, Bes M, Vandenesch F. Staphylococcus. In : Freney J, Renaud F, Bollet C, Lecrelq R. Actualités permanentes en bactériologie clinique. ESKA/ Alexandre Lacassagne, Paris, 2003, section IV, chapitre 1.
42. Baird Parker AC. An improved diagnostic and selective medium for isolating coagulase-positive Staphylococci. *J Appl Bact* 1962; 25 (1): 12-19.
43. Hutchison MJ, Edwards GFS, Morrison D. Evaluation of chromogenic MRSA Reference Laboratory presented at the 2005 Institute of BioMedical.
44. Skov R, Smyth R, Larsen AR, Bolmstrom A, Karlsson A, Mills K, Frimodt-Moller N. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie: Recommandations 2007. SFM, Paris ; 2007
45. Gutmann L, Goldstein F. Staphylocoques et béta-lactamines. In : Courvalin P, Goldstein F, Philippon A et Sirot J, eds. L'antibiogramme. Paris : MPC – Videom, 1985 ; 23-28.
46. Nouwen JL, Van Belkum A, Henri A, Verbrugh. Determinants of *Staphylococcus aureus* nasal carriage *Neth J Med* 2001; 59 :126–133
47. Noble WC, Valkenburg HA, Wolters CH. Carriage of *Staphylococcus aureus* in random samples of a normal population. *J Hyg Lond* 1967; 65: 567–573.
48. Maha HK, Mohammad AF, Kamel A, Tamer AE. Community-acquired meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Palestine. *J Med Microbiol* 2009; 58 : 644-664

49. White A. Quantitative studies of nasal carriers of staphylococci among hospitalized patients. *J Clin Invest* 1961; 40:23-30.
50. Nouwen JL, Ott A, Kluytmans-Vandenbergh MF, et al. Predicting the *Staphylococcus aureus* nasal carrier state: derivation and validation of a “culture rule”. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 806–11.
51. 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.
52. 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.
53. Miller DL, Galbraith NS, And Green S. Nasal carriers of penicillin resistant staphylococci in the general population. *Brit J Prev Soc Med* 1962; 16:203-206.
54. Peacock SJ, Justice A, Griffiths D, et al. Determinants of acquisition and carriage of *Staphylococcus aureus* in infancy. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5718–5725.
55. Williams REO. Healthy carriage of *Staphylococcus aureus*: its prevalence and importance. *Bacteriol Rev* 1963; 27: 56–71.
56. 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 : 1043–1046

57. 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 : 742-748
58. Mainous A, Hueston W, Everett C, Diaz V. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S aureus* in the United States, 2001-2002. *Ann Fam Med* 2006; 4:132-137.
59. Hanselman BA, Kruth SA, Rousseau J, Weese JS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in schoolteachers in Ontario. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008; 19(6):405-408.
60. Drews SJ, Willey BM, Kreiswirth N, et al. Verification of the IDI-MRSA assay for detecting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diverse specimen types in a core clinical laboratory setting. *J Clin Microbiol* 2006; 44:3794-3796.
61. Al-Rawahi GN, Schreader AG, Porter SD, Roscoe DL, Gustafson R, Bryce EA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage among injection drug users: Six years later. *J Clin Microbiol* 2008; 46:477-479.
62. Weese J, Rousseau J, Traub-Dargatz J, Willey B, McGeer A, Low D. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and humans who work with horses. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226:580-583.
63. Landers TF, Harris RE, Wittum TE, Stevenson KB. Colonization with *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Resistant *S. aureus* among a Sample of Homeless Individuals, Ohio. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 August; 30(8): 801–803.

64. Graham PL, Lin SX, Larson EL. A US population-based survey of *Staphylococcus aureus* colonization. *Ann Intern Med* 2006; 144:318-25.
65. Doebbeling BN. Nasal and hand carriage of *Staphylococcus aureus* in healthcare workers. *J Chemother* 1994; 6(Suppl9. 2):11-7.
66. Wertheim HF, van Kleef M, Vos MC, Ott A, Verbrugh HA, Fokkens W. Nose picking and nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:863-867
67. Gluck U, Gebbers JO. The nose as bacterial reservoir: important differences between the vestibule and cavity. *Laryngoscope* 2000; 110: 426-28.
68. Solberg CO. Spread of *Staphylococcus aureus* in hospitals: causes and prevention. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 587-595.
69. Sherertz RJ, Bassetti S, Bassetti-Wyss B. "Cloud" health-care workers. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 241-244.
70. Gould JC, McKillop EJ. The carriage of *Staphylococcus pyogenes* var. *aureus* in the human nose. *J Hyg (Lond)* 1954; 52:304-10.
71. Noble WC, Williams RE, Jevons MP, Shooter RA. Some aspects of nasal carriage of staphylococci. *J Clin Pathol* 1964; 17: 79-83.
72. Goslings WR, Buchli K. Nasal carrier rate of antibiotic-resistant staphylococci; influence of hospitalization on carrier rate in patients, and their household contacts. *AMA Arch Intern Med* 1958; 102: 691-715.

73. 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.
74. 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): 481-488.
75. Kluytmans J, Van Belkum AV, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10 : 505-520.
76. Lu PL, Chin LC, Peng CF, Chiang YH, Chen TP, Ma L, *et al.* Risk factors and molecular analysis of community methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage. *J Clin Microbiol* 2005; 43 : 132-139.
77. Ellis MW, Hospenthal DR, Dooley DP, Gray PJ, Murray CK. Natural history of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in soldiers. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 971–979.
78. Rihn JA, Posfay-Barbe K, Harner CD, Macurak A, Farley A, Greenawalt K, *et al.* Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in a local high school football team unsuccessful interventions. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 : 841-843.
79. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among healthy newborns – Chicago and Los Angeles County, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55 : 329-332.

80. Nguyen MH, Kauffman CA, Goodman RP, et al. Nasal carriage of and infection with *Staphylococcus aureus* in HIV- infected patients. *Ann Intern Med* 1999; 130: 221–225.
81. Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP. Epidemiology of hospital-acquired infections in cirrhotic patients: effect of carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and influence of previous antibiotic therapy and norfloxacin prophylaxis. *Epidemiol Infect* 2001 ; 127 : 443-450.
82. Cadranet JF, Denis J, Pauwels A, Barbare JC, Eugène C, di Martino V, et al. Prevalence and risk factors of bacteriuria in cirrhotic patients: a prospective case-control multicenter study in 244 patients. *J Hepatol* 1999 ; 31 : 464-468
83. Pujol M, Pena C, Pallares R, et al. Nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. *Am J Med* 1996; 100: 509–516.
84. Jensen AG, Wachmann CH, Poulsen KB, et al. Risk factors for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1437–1444.
85. Decousser JW, Pina P, Delalande C, et al. Frequency of isolation and antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infections: a French prospective national survey. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51 : 1213-1222.
86. Diallo A.B, Le portage nasal de *staphylococcus aureus* en milieu chirurgical a l'hôpital du point G. Thèse Pharm, Bamako, 2004

87. Ghasemian R, Najafi N, Makhloogh A, Khademloo M. Frequency of Nasal Carriage of *Staphylococcus Aureus* and Its Antimicrobial Resistance Pattern in Patients on Hemodialysis. *Iranian Journal of Kidney Diseases* Vol 4 2010
88. Quentin C, Grobost F, Fischer I, Dutilh B, Brochet JP, Jullin J, Lagrange I, Noury P, Larribet G, Andre C, Dupouey S, Boissinot D. Résistance aux antibiotiques de *S. aureus* en pratique de ville : étude sur six mois en Aquitaine. *Pathol biol* 2001 ; 49 : 33-40
89. Bertrand X, Muller A, Thouverez M, Talon D. Retour vers la sensibilité aux antibiotiques des souches de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) : relation entre génotype et antibiotype. *Pathol Biol* 2004 ; 52 : 480-485.
90. Fan J, Shu M, Zhang G, Zhou W, Jiang Y, Zhu Y, Chen G, Peacock S.J, Wan C, Pan W, Feil EJ. Biogeography and virulence of *Staphylococcus aureus*. *PLoS One* 2009 4: 6216
91. Leclercq R, Soussy CJ, Weber P, *et al.* Activité *in vitro* de la pristinaamycine vis-à-vis des staphylocoques isolés dans les hôpitaux français en 1999-2000. *Pathol Biol* 2003 ; 51 : 400-404.
92. 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, 427-428.
93. Randrianirina F, Soares JL, Ratsima E, Carod JF, Combe P, Grosjean P, *et al.* In vitro activities of 18 antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus* isolates from the Institut Pasteur of Madagascar. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2007; 6:5

94. O'Brien FG, Coombs GW, Pearson JC, Christiansen KJ, Grubb WB. Type V Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* in Community Staphylococci from Australia. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49 :5129-5132.
95. Decousser JW, Pfister P, Xueref X, Rakoto-Alson O, Roux JF: Résistances acquises aux antibiotiques à Madagascar: première évaluation. *Med Trop* 1999 ; 59 :259-265.
96. Données de l'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne (ONERBA). Résistance bactérienne aux antibiotiques. *Méd Mal Infect* Volume 35, 2005 ; 3 :155-169
97. Tomasz A, Nahcman S, Leaf H. Stable classes of phenotypic expression in methicillin-resistant clinical isolates of staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:124–129.
98. Gray BM, Dillon HC. Natural history of pneumococcal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 23-25
99. Loda FA, Collier AM, Glezen WP, Strangert K, Clyde WAJr, Denny FW. Occurrence of *Diplococcus pneumoniae* in the upper respiratory tract of children. *J Pediatr* 1975; 87: 1087-1093
100. Dalle F, Leroy J, Pechinot A, Neuwirth C, Dupont MJ, Plesiat P, Estavoyer JM, Chavanet P. Étude du portage nasopharyngé de *Streptococcus pneumoniae* et d'*Haemophilus influenzae* et de leur sensibilité aux antibiotiques chez des enfants fréquentant des crèches collectives *Méd Mal Infect* Vol 30, 2000 ; 8 :510-514
101. Gray BM, Dillon HC. Natural history of pneumococcal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 23-25

102. Hendley O, Sande MA, Stewart PM, Gwalney JM. Spread of *Streptococcus pneumoniae* in families. I. Carriage rates and distribution of types. *J Infect Dis* 1975; 132: 55-68
103. Migliani R, Clouzeau J, Decousser J.W, Ravelomanana N, Rasamoelisoa J, Rabijaona H, Dromigny JA, Pfister P, Roux JF. Les méningites bactériennes non tuberculeuses de l'enfant à Antananarivo, Madagascar : Bacterial meningitis in children in Antananarivo, Madagascar *Arch Ped*, Vol 9, 2002 ; 9 : 892-897
104. Faden H, Duffy L, Williams A, Krystofik DA, Wolf J. Epidemiology of nasopharyngeal colonization with nontypeable *Haemophilus influenzae* in the first 2 years of life. *J Infect Dis* 1995 ; 172 : 132-135
105. Margolis et al. The ecology of nasal colonization of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Staphylococcus aureus*: the role of competition and interactions with host's immune response; *BMC Microbiology* 2010, 10:59
106. Diller R, Sonntag AK, Mellmann A, Grevener K, Senninger N, Kipp F, Friedrich AW. Evidence for cost reduction based on pre-admission MRSA-screening in general surgery. *Int J Hyg Environ Health* 2008; 211: 205–212
107. Espersen F. Identifying the patient risk for *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *J Chemother* 1995; 7 (suppl 3): 11–17.
108. Ruimy R, Andreumont A. Quorum sensing chez *Pseudomonas aeruginosa* : mécanisme moléculaire, impact clinique, et inhibition. *Réanimation*, 2004, 13 : 176-184

109. Qazi S, Middleton B, Muharram SH, Cockayne A, Hill P, O'Shea P, Chhabra SR, Cámara M, Williams P. N-acylhomoserine lactones antagonize virulence gene expression and quorum sensing in *Staphylococcus aureus*. *infect immun* 2006; 74(2): 910-919.
110. Vandeputte OM, Kiendrebeogo M, Rasamiravaka T, Duez P, Rajaonson S, Diallo B, Mol A, Baucher M, El Jaziri M. The flavanone naringenin reduces the production of quorum-sensing-controlled virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Microbiology* 2011 (In Press)
111. Ferech M, Coenen S, Malhotra-Kumar S, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C, Goosens H, on behalf of the ESAC ProjectGroup. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe. *J.Antimicrob.Chemoth.*2006; 58(2):401-07.

PERMIS D'IMPRIMER

LU ET APPROUVE

Le Président de Thèse

Signé : Professeur RASAMINDRAKOTROKA Andry

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo

Signé : Professeur RAPELANORO RABENJA Fahafahantsoa

Noms et Prénoms : RASAMIRAVAKA Tsiry ; **Titre du mémoire :** Evaluation du portage nasal des bactéries commensales potentiellement pathogènes dans la communauté malgache : « Etude en milieu extrahospitalier sur les patients fréquentant le LBM » ; **Rubrique :** Biologie ; **Nombre de pages :** 77 ; **Nombre d'illustrations :** 13 ; **Nombre de Tableaux :** 16 ; **Nombre de références bibliographiques :** 111

RESUME : Une étude transversale de 2 mois a été réalisée au laboratoire de Formation et de Recherche en Biologie Médicale de Faravohitra afin d'estimer la prévalence du portage nasal des bactéries commensales mais à potentialité pathogène élevée dans la communauté malgache. Les écouvillonnages nasaux effectués sur 304 patients (Sex-ratio M/F : 0,61) ont permis d'isoler, sur base de culture et d'identification biochimique, 116 (38,16 % $\pm$ 5,46 %) *S. aureus* dont 45 (14,80 % $\pm$ 3,99 %) résistants à la méticilline (SARM), 16 (5,26 % $\pm$ 2,75 %) *S. pneumoniae* et 3 (0,98 % $\pm$ 1,11 %) souches de *H. influenzae*. Le portage de *S. aureus* est élevé chez les individus présentant des notions conjointes d'hospitalisation et d'antibiothérapie (*odds ratio* [OR] 2.25, 1.09-4.64). Par contre la notion d'antibiothérapie représente un facteur diminuant le portage de *S. pneumoniae* (*odds ratio* [OR] 0.14, 0.02-1.14). L'antibiogramme des souches de SARM a montré un taux de résistance significativement élevé par rapport aux souches collectées par l'Institut Pasteur de Madagascar pour la cotrimoxazole (68,89 % contre 38,88 %), l'érythromycine (66,67 % contre 33,33 %) et l'ofloxacine (53,33 % contre 13,88 %). Ces résultats montrent un taux de portage élevé de SARM de même qu'une résistance élevée aux autres antibiotiques. L'élaboration d'une stratégie de lutte contre la diffusion de ces souches multi résistantes est souhaitable. **Mots-clés :** Antibiorésistance-Commensales-Malgache-Portage nasal- Prévalence

Name and first name : RASAMIRAVAKA Tsiry; **Title of thesis :** Evaluation of nasal carriage of bacteria potentially pathogen in Malagasy community "extra hospital study on Faravohitra lab's patients" **Heading :** Biology; **Number of pages :** 77; **Number of tables :** 16; **Number of illustrations :** 13 ; **Number of Bibliographical references :** 111

ABSTRACT: Faravoritra lab (LBM) carried out a cross-sectional study for 2 months in order to estimate the prevalence of nasal carriage of indigenous bacteria but potentially pathogen in Malagasy community. Nasal swabs of 304 patients (Sex-ratio M/F: 0.61), submitted to culture and biochemical identification, enabled to isolate, 116 (38, 16 % $\pm$ 5, 46 %) *S. aureus* strains among which 45 (14, 80 % $\pm$ 3, 99 %) was méthicillin-resistant (MRSA), 16 (5,26 % $\pm$ 2,75 %) *S. pneumonia* strains and 3 (0, 98 % $\pm$ 1, 11 %) *H. influenzae* strains. Risk factors analysis revealed that history of hospitalization with antibiotic intake increase the risk of *S. aureus* nasal carriage (*odds ratio* [OR] 2.25, 1.09-4.64) whereas, history of antibiotic intake decrease the risk of *S. pneumoniae* nasal carriage (*odds ratio* [OR] 0.14, 0.02-1.14). Resistance rate to other antibiotics of MRSA nasal isolates was significantly higher than those reported by the Pasteur Institute of Madagascar, particularly for trimethoprim-sulfamethoxazole (68,89 % versus 38,88 %), erythromycin (66,67 % versus 33,33 %) and ofloxacin (53,33 % versus 13,88 %). Our data show a high rate of MRSA nasal carriage and, furthermore, a high rate of other drugs resistance. A strategic policy against multidrug resistance strains spread is desirable.

Key-words : Drug resistance-Indigenous-Malagasy-Nasal carriage-Prevalence

Président de mémoire : Professeur RASAMINDRAKOTROKA Andry

Adresse de l'auteur : VD 13 Faliarivo ambanidia Antananarivo 101