

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB – BLIDA 1–

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE



*Place des staphylocoques coagulase négative dans les bactériémies néonatales à la clinique Hassiba Ben Bouali*

Thèse d'exercice de fin d'étude Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie Session Septembre 2020

Promotrice :

Pr S.Oukid

Maitre de conférences B en Microbiologie

Clinique Hassiba Ben Bouali

Présentée par :

*Haroun Hassiba*

*Bouzian Amina*

*Kada Roua Hiziya*

Jury d'évaluation :

• Pr ML. Boudjella : MCA en Immunologie

(Président de Jury)

• Dr Y. Semar : Maitre assistante en pédiatrie

(Examinatrice)

Année Universitaire : 2019-2020

# Table des matières

Résumé	
Abstract	
ملخص	
Remerciements	
Dédicaces	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction .....	1

## ◆ Partie Théorique ◆

### Chapitre I : Staphylocoques à coagulase négative

I.1. Taxonomie .....	3
I.1.1. Famille des <i>micrococcaceae</i> .....	3
I.1.2. Genre <i>Staphylococcus</i> .....	3
I.2. Habitat .....	4
I.2.1. Habitat naturel .....	4
I.2.2. Les staphylocoques d'origine animale .....	5
I.2.3. Staphylocoques D'origine humaine .....	5
I.2.3.1. Les staphylocoques de la peau .....	5
I.2.3.2. Les staphylocoques des muqueuses .....	7
I.2.3.3 Autres SCN .....	8
I.3. Les caractères bactériologiques .....	8
I.3.1. Aspect morphologique .....	8

<b>I.3.2. Caractéristiques biochimiques et culturelles .....</b>	<b>9</b>
<b>I.3.2.1. Caractères cultureux .....</b>	<b>9</b>
<b>I.3.2.2. Caractères biochimiques .....</b>	<b>11</b>
<b>I.3.3. Les variétés antigéniques .....</b>	<b>12</b>
<b>I.3.3.1. MSCRAMMs (Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules) .....</b>	<b>12</b>
<b>I.3.3.2. SRRPs (Serine Rich Repeat Proteins) .....</b>	<b>13</b>
<b>I.3.3.3. Les acides teichoïques de la paroi .....</b>	<b>13</b>
<b>I.4. Pouvoir pathogène et facteurs de virulence .....</b>	<b>13</b>
<b>I.4.1. Le biofilm, principal déterminant du pouvoir pathogène des SCN ...</b>	<b>13</b>
<b>I.4.2. Le poly-N-acétyl-glucosamine (PNAG) .....</b>	<b>14</b>
<b>I.4.3. Autres facteurs de virulence .....</b>	<b>15</b>
<b>I.5. Méthodes d'identification .....</b>	<b>18</b>
<b>I.5.1. Méthodes phénotypiques .....</b>	<b>18</b>
<b>I.5.2. Méthodes génotypiques .....</b>	<b>18</b>
<b>I.6. Sensibilité aux antibiotiques .....</b>	<b>19</b>
<b>I.6.1. Résistance naturelle à la novobiocine .....</b>	<b>19</b>
<b>I.6.2. Résistance aux bêta-lactamines .....</b>	<b>19</b>
<b>I.6.2.1. Résistance extrinsèque ou par production de bêta-lactamases (pénicillinase) .....</b>	<b>20</b>
<b>I.6.2.2. Résistance intrinsèque ou résistance hétérogène à la méticilline .....</b>	<b>20</b>
<b>I.6.3. L'émergence de la résistance aux glycopeptides (vancomycine et teicoplanine) .....</b>	<b>21</b>

## **Chapitre II : Bactériémies néonatales dues aux staphylocoques à coagulase négative**

<b>II.1. Définitions .....</b>	<b>22</b>
<b>II.1.1. Nouveau-né .....</b>	<b>22</b>

II.1.2. Infection néonatale bactérienne .....	22
II.1.3. Bactériémie .....	22
II.2. Epidémiologie .....	23
II.3. Physiopathologie .....	23
II.3.1. Mode de contamination .....	23
II.3.2. Adhésion et formation de biofilm .....	24
II.3.3. Interférence avec le système immunitaire.....	24
II.3.4. Internalisation et persistance dans les cellules hôtes comme une stratégie d'évasion au système immunitaire .....	25
II.4. Aspects cliniques .....	25
II.4.1. Principaux caractéristiques cliniques .....	25
II.4.2. Bactériémie néonatale tardive à SCN .....	26
II.4.3. Bactériémie persistante à SCN .....	28

### Chapitre III : Critères d'incrimination des SCN

III.1. Prématurité .....	29
III-1.1. Définition .....	29
III.1.2. Implication de la prématurité dans les bactériémies à SCN .....	29
III.2. Immunodépression .....	32
III.2.1. Définition .....	32
III.2.2. Implication de l'immunodépression dans les bactériémies à SCN ..	32
III.3. Cardiopathie .....	33
III.3.1. Infections d'appareils électroniques implantables	
Cardiovasculaire .....	33
III.4. Autres Facteurs .....	34
III.4.1. Patients subissant une dialyse péritonéale .....	34
III.4.2. Patients brulés .....	34
III.4.3. SCN en neurochirurgie .....	34

III.4.4. Patients subissant autres progrès médicaux .....	34
III.4.5. Rupture prolongée de la poche des eaux (rupture prématurée des membranes) .....	35
III.4.6. Un traitement maternel .....	35

## **Chapitre IV : Rôle du laboratoire de microbiologie dans le diagnostic des bactériémies dues aux SCN**

IV.1. Critères d'incrimination des SCN dans les bactériémies Néonatales .....	36
IV.3. Diagnostic bactériologique .....	37
IV.3.1. Etude Bactériologique des flacons d'hémoculture .....	37
IV.3.2. Identification Bactériologique des SCN .....	38
IV.3.2.1. Examen direct .....	38
IV.3.2.2. Isolement et mise en culture .....	38
IV.3.2.3. Identification biochimique .....	38

## **Chapitre V : Traitement et prévention**

V.1. Traitement .....	40
V.1.1. Généralités .....	40
V.1.2. Prise en charge thérapeutique de la bactériémie du nouveau-né .....	40
V.1.2.1 les gestes à faire.....	40
V.1.2.2. Traitement empirique .....	41
V.1.2.3. Traitement directe .....	41
V.2. Prévention .....	42

## ◆ Partie Pratique ◆

I. Objectif .....	43
I.1. Objectif principal .....	43
I.2. Objectifs secondaires .....	43
II. Matériels et méthodes .....	43
II.1. Lieu d'étude .....	43
II.2. Type d'étude .....	43
II.3. Recueils des données .....	43
II.4. Population étudiée .....	43
II.4.1. Critères d'inclusion .....	43
II.4.2. Critères d'exclusion .....	44
II.5. Analyse bactériologique des hémocultures .....	44
II.5.1. Recueil des hémocultures .....	44
II.5.2. Culture .....	45
II.5.3. Identification du genre des staphylocoques à coagulase négative (SCN) .....	48
II.5.4. Identification des espèces de SCN .....	49
II.5.5. Antibiogramme .....	51
II.5.6. Critères d'incrimination des SCN .....	53
II.6. Etude statistique .....	54
II.7. Contraintes .....	55
III. Résultats et discussion .....	56
III.1. Description de notre population .....	56
III.1.1 Selon l'année .....	56
III.1.2. Selon l'âge de l'hospitalisation .....	57
III.1.3. Selon le terme de la grossesse .....	58
III.1.4. Selon l'âge gestationnel des nouveau-nés prématurés .....	59
III.2. Fréquence des bactériémies à SCN .....	61

<b>III.2.1. Répartition des flacons des hémocultures reçus à la clinique HBB durant notre étude .....</b>	<b>61</b>
<b>III.2.2. Répartition des bactériémies néonatales selon l'âge des nouveau-nés .....</b>	<b>63</b>
<b>III.2.3. Fréquence des SCN responsables de bactériémies néonatales .....</b>	<b>64</b>
<b>III.2.3.1. Par rapport au total des hémocultures positives .....</b>	<b>64</b>
<b>III.2.3.2. Par rapport aux SCN isolés des hémocultures reçus de l'unité de néonatalogie .....</b>	<b>65</b>
<b>III.2.4. Répartition des bactériémies néonatales à SCN selon l'âge .....</b>	<b>66</b>
<b>III.2.5. Répartition des SCN responsables des bactériémies néonatales selon les facteurs de risque .....</b>	<b>68</b>
<b>III.2.6. Fréquence des bactériémies à SCN chez les prématurés .....</b>	<b>70</b>
<b>III.2.6.1 Répartition des bactériémies à SCN selon l'âge des nouveau-nés prématurés .....</b>	<b>71</b>
<b>III.2.7. Répartition des bactériémies à SCN selon l'âge gestationnel des nouveau-nés prématurés .....</b>	<b>72</b>
<b>III.3. Répartition des espèces de SCN isolés à la clinique HBB .....</b>	<b>74</b>
<b>III.3.1. Répartition des espèces de SCN responsables de bactériémies néonatales .....</b>	<b>74</b>
<b>III.3.2. Répartition des SCN contaminants des hémocultures .....</b>	<b>75</b>
<b>III.3.3. Répartition des espèces de SCN responsables de bactériémies néonatales selon l'âge .....</b>	<b>77</b>
<b>III.3.4. Répartition des SCN responsables de bactériémies néonatales selon l'âge gestationnel .....</b>	<b>78</b>
<b>III.4. Profil de résistance des SCN responsables de bactériémie néonatale aux antibiotiques .....</b>	<b>80</b>
<b>III.4.1. Résistance aux antibiotiques des SCN responsables de bactériémie chez le nouveau-né prématuré .....</b>	<b>80</b>

<b>III.4.2. Résistance des SCN responsables de bactériémie chez les nouveau-nés avec cardiopathie .....</b>	<b>83</b>
<b>III.4.3. Répartition des SCN méticillino-résistants responsables de bactériémie chez le nouveau-né prématuré .....</b>	<b>84</b>
<b>III.4.4. La résistance des espèces Méti-R aux autres antibiotiques testés ...</b>	<b>86</b>
<b>Recommandations .....</b>	<b>90</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>91</b>
<b>Références</b>	
<b>Annexes</b>	



## Résumé :

Les bactériémies à staphylocoque coagulase négative (SCN) sont les infections les plus courantes traitées dans les unités de soins intensifs néonataux et pédiatriques avec une incidence importante sur la mortalité et la morbidité des patients. Cependant, la différenciation entre le SCN pathogène et le SCN commensal reste difficile.

Nous avons conduit une étude rétro-prospective qui a pour objectif de déterminer la place des staphylocoques coagulase négative dans les bactériémies néonatales à la clinique Hassiba Ben Bouali, aussi dans le but d'apprécier les facteurs de risques ainsi que d'étudier l'antibiorésistance.

Sur un total de 668 hémocultures enregistrées au laboratoire de Microbiologie de la clinique Mère-Enfant HBB du CHU de Blida sur la période (Mars 2018-Mars 2020), 31% (211/668) ont été considérées positives témoignant d'une bactériémie néonatale contre 53% (352/668) ont été négatives. Les 16% (105/668) ont été considérés comme des contaminants.

Le taux des staphylocoques coagulase négative retrouvé était de 22% (147/668) dont 29% (42/147) était incriminé en infection et 71% (105/147) était jugé contaminants.

Dans les 42 bactériémies à SCN 5% (2/42) des nouveau-nés présentaient une cardiopathie, 5% (2/42) isolats à *S. lugdunensis*, et 90.47% (38/42) étaient des prématurés dont 31.58% (12/38) avaient une septicémie précoce et 47.39% (18/38) une septicémie tardive. Le *S. epidermidis* était l'espèce la plus communément isolée avec un taux de 34.2%. Les espèces de SCN isolées chez les nouveau-nés présentant une cardiopathie sont : *S. epidermidis* 50% (1/2) et *S.saprophyticus* 50% (1/2). Notre étude a prouvé que la prématurité et la cardiopathie étaient des facteurs de risque statistiquement significatifs avec un  $P < 0.05$ .

Le taux des SCN méticillino-résistants était : 90.62%. Tandis qu'aucune résistance à la vancomycine n'a été signalée.

L'incrimination est liée à la qualité de prélèvement et une fiche de renseignement bien remplie.

**Mots clés :** Bactériémie, Prématuré, SCN, SCN Méti-R.

## **Abstract:**

Coagulase-negative staphylococci bacteremia (CoNS) are the most common infections treated in neonatal and pediatric intensive care units with a significant impact on patient mortality and morbidity. However, differentiation between pathogenic CoNS and commensal CoNS remains difficult.

We conducted a retro-prospective study which aims to determine the place of coagulase negative staphylococci in neonatal bacteremia at the Hassiba Ben Bouali clinic, also for the purpose of assessing risk factors and studying antibiotic resistance.

Out of a total of 668 blood cultures recorded at the Microbiology Laboratory of the HBB Mother-Child Clinic of Blida UHC over the period (March 2018-March 2020), 31% (211/668) were considered positive for neonatal bacteremia compared to 53% (352/668) negative blood culture. The remaining 16% (105/668) represent the percentage of contaminated blood cultures. The rate of negative coagulase staphylococci recovered was 22% (147/668), of which 29% (42/147) was implicated in infection and 71% (105/147) was considered contaminant.

In the 42 CoNS bacteremia 5% (2/42) of newborns had heart disease, 5% (2/42) isolates to *S.lugdunensis*, and 90% (38/42) were preterm, of which 31.58% (12/38) had early onset sepsis and 47.39% (18/38) late onset sepsis. *S. epidermidis* was the most commonly isolated species with a rate of 34.2%.

The CoNS species isolated in newborns with heart disease are: *S.epidermidis* 50% (1/2) and *S.saprophyticus* 50% (1/2). Our study showed that prematurity and heart disease were significant statistic risk factors with  $P < 0.05$ .

The rate of Methicillin-resistant CoNS was 90.62%. While no resistance to vancomycin has been reported.

The incrimination is linked to the quality of the sample and a well-filled information sheet.

**Keywords:** Bacteremia, Preterm, CoNS, CoNS Methi-R.

## المخلص

عدوى المكورات العنقودية البيضاء هي أكثر حالات العدوى شيوعا التي تعالج في وحدات الرعاية المركزة للأطفال حديثي الولادة والأطفال مع تأثير كبير على وفيات المرضى واعتلال الصحة غير أن التمييز بين نظام الحسابات القومية الممرض ونظام الحسابات القومية المتفاوت لا يزال صعبا

لقد أجرينا دراسة رجعية مستقبلية التي تهدف إلى تحديد مكان المكورات العنقودية البيضاء في تجرثم الدم عند المولود الجديد في عيادة حسبية بن بو علي وايضا لغرض تقييم عوامل الخطر ودراسة مقاومة المضادات الحيوية.

من مجموع 668 فحص بكتيري للدم مسجلة في مختبر علم الأحياء الدقيقة لعيادة الأم والطفل حسبية بن بو علي التابعة للمستشفى الجامعي للبلدية في الفترة ما بين (يناير 2018-مارس 2020) ، 31% (668/211) كانوا إيجابيين لتجرثم الدم عند حديثي الولادة ضد 53% (668/352) كانت سل وتمثل النسبة المتبقية وهي 16% (668/105) نسبة العينات الملوثة. معدل المكورات العنقودية البيضاء المعثور عليه هو 22% (668/147) من بينها 29% (147/42) تورط في العدوى و 71% (147/105) اعتبرت ملوثة.

في الـ 42 تجرثم الدم ناتج عن المكورات العنقودية البيضاء 5% (2 / 42) من المواليد الجدد كان لديها مرض القلب اين سجلنا 5% (42/2) عزلة ستافيلوكوكيس لوجدونسيس و 90.47% (42/38) كانوا الرضع الذين ولدوا في وقت مبكر منهم 31.58% (38/12) عانوا من تسمم دم مبكر و 47.39% (38/18) تسم دم متاخر. المكورات العنقودية الجلدية كانت أكثر الأنواع عزلة بمعدل 34.2% (38/13) .

المكورات العنقودية المعزولة لدى الرضع المعانين من امراض القلب هي ( 1/2) 50% س ابيدريميديس و (1/2) 50% س سابروفيتيكوس أظهرت دراستنا أن مرحلة ما قبل النضج وأمراض القلب كانت عوامل خطر إحصائية هامة مع اصغر من 0.05.

معدل المكورات العنقودية البيضاء المقاوم للميتيسيلين كان 90.62% في انه لم تسجل أي مقاومة ضد الفونكوميسين.

يرتبط تجربها بنوع العينة و الملا المتمعن لوثيقة المعلومات الشخصية الخاصة بالمريض.

**الكلمات المفتاحية:** تجرثم الدم عند حديثي الولادة، الرضع الذين ولدوا في وقت مبكر، المكورات العنقودية البيضاء ، المكورات العنقودية البيضاء المقاومة للميتيسيلين.

# *Remerciements*

*Après avoir rendu grâce à dieu le plus puissant et le  
miséricordieux nous tenant à remercier vivement et  
chaleureusement notre promotrice*

*Dr. OUKID SAMIRA pour sa disponibilité et son  
sens d'écoute et d'échange, ainsi que son suivi et son  
énorme soutien qu'elle n'a cessé de nous prodiguer  
tout au long de la période de notre étude. Ce fut pour  
nous, un honneur et un grand plaisir d'avoir préparé  
notre thèse sous votre guidance et nul mot ne qualifie  
notre gratitude. On adresse aussi nos vifs  
remerciements aux membres de jurys*

*Pr. ML Boujella pour l'honneur qu'il nous a fait en  
acceptant de présider le jury et*

*Dr. Y. Semar tout notre estime et respect pour avoir  
bien voulu examiner et juger ce travail. Nos  
remerciements vont également à tous le corps  
professionnel du laboratoire pour le temps qu'ils nous  
ont consacré et pour les précieuses informations qu'ils  
nous ont prodigués avec intérêt et compréhension. A  
ceux et celles qui nous ont aidé d'une façon ou d'une  
autre, de près ou de loin dans notre travail, nous les  
remercions du fond du cœur.*

# Dedication

*It's my great pleasure that I dedicate this modest work to:*

*My parents for their love, support and motivation throughout my life, thank you both for giving me strength to reach for the stars and chase my dreams.*

*My grandfather 'Baba Abdou' I would sincerely thank him for all the things I have learned from him since my childhood days such as never give up and keep learning in any condition.*

*My grandmother 'Tita' my debt to her is boundless and now extends beyond one lifetime.*

*My brother Redhouane and my sister Sarah, I wish them all the success.*

*My dears Hassiba, Roua, Nihed, Ines and Selma for their help, understanding and support.*

*My dear colleagues: Nabila, Yasmina, Chahinez, Hadjer, Maroua, Nihed, Sarah, Saoucen, and Dounia.*

*I would thank sincerely all those who have contributed in making this project possible.*

AMINA

## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour :*

*A celle qui m'a arrosé d'amour et d'espoir, à ma source de vie et de force  
ma très chère mère qui m'a béni de ses prières et qui m'a guidée tout au  
long des étapes de ma vie.*

*Au support de ma vie qui m'a tant soutenue et encouragé et Dont le mérite,  
les sacrifices et les qualités humaines m'ont permis de vivre ce jour.*

*Puisse dieu très puissant vous accorde tous deux santé, bonheur et longue  
vie.*

*A ma charmante petite sœur RANIA chez qui je trouve toujours refuge,  
tendresse et douceur et à qui je souhaite un avenir radieux plein de réussite.*

*A AMINA et HASSIBA en témoignage de l'amitié qui nous uni et des  
souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble je vous  
souhaite une vie pleine de santé, de bonheur et de succès.*

*A mon affectueuse tante IBTISSEM et ma chère amie NIHED Veuillez  
trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.*

*A la mémoire de mes Grands-Pères Mohamed et Djili Omar, J'aurais tant  
aimé que vous soyez présents. Que Dieu ait vos âmes dans son vaste  
paradis.*

*A tous les gens qui m'aiment. Sincères remerciements,*

*Roua Hizia*

## Dédicaces

C'est avec grand plaisir que je dédie ce modeste travail à:

Mes parents:

Ma mère, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour son aide, ses sacrifices et son soutien consentis pour mon instruction et bien être.

Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu

Faire en sorte que ce travail porte son fruit

Que ce modeste travail soit l'exaucement de leurs vœux tant formulés et le fruit de leurs inoubliables sacrifices.

Mes chers frères et sœurs :

Mohamed, Hayet, Amina et Sid Ali qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.

Mes adorables neveux et nièce :

Adam, Yamina, Nouh et Wassim, aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour eux, leur joie et leur gaieté me comblent de bonheur.

Mes chères trinômes :

Amina et Roua, pour leur aide, leur compréhension, leur soutien et leur appui permanents.

Mes chères collègues d'études et copines :

Nabila, Hadjer, Yasmína, Meriem, Dounia, Ourwa,

Maroua et Nadjah pour leur amitié et leur aide pendant notre cursus.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce travail soit possible, je vous dis Merci.



Hassiba

## Liste des figures

<b>Figure 1 :</b> Schéma clinique et épidémiologique des espèces staphylococciques, basé sur la catégorisation de la coagulase comme facteur de virulence majeur et son impact sur la santé humaine .....	<b>1</b>
<b>Figure 1 :</b> Vue transversale de la peau humaine et de la flore microbienne associée .....	<b>6</b>
<b>Figure 2 :</b> Morphologie du staphylocoque à coagulase négative visualisée à l'aide de la coloration de Gram (grossissement de 10) .....	<b>9</b>
<b>Figure 3 :</b> Aspect des colonies de <i>S.aureus</i> et SCN sur gélose au sang cuit .....	<b>10</b>
<b>Figure 4 :</b> Aspect des staphylocoques à coagulase négative ( <i>S.epidermidis</i> ) et <i>S. aureus</i> sur un milieu Chapman® .....	<b>11</b>
<b>Figure 6 :</b> Structure, fonction et contribution de l'adhérence inter-cellulaire polysaccharidique (PIA) à la formation du biofilm de <i>Staphylococcus epidermidis</i> .....	<b>14</b>
<b>Figure 7 :</b> Représentation de la formation du biofilm de <i>S. epidermidis</i> et les facteurs de virulence impliqués dans chaque phase .....	<b>15</b>
<b>Figure 8 :</b> Principaux agents pathogènes responsables de la septicémie néonatale d'apparition tardive et leur incidence selon les régions géographiques .....	<b>27</b>
<b>Figure 9 :</b> Le taux des infections à SCN selon l'âge gestationnel chez les nouveau-nés entre 23 et 42 semaines par 1000 jours-patients .....	<b>30</b>
<b>Figure 10 :</b> Infections à staphylococciques coagulase-négative selon le poids à la naissance -600-1499-des nouveau-nés par 1000 patient-jours .....	<b>31</b>
<b>Figure 11 :</b> Amas de staphylocoque après coloration de Gram .....	<b>38</b>
<b>Figure 12 :</b> repiquage sur milieu Chapman sélectif pour les staphylocoques ...	<b>45</b>
<b>Figure 13 :</b> Diagramme de traitement des flacons d'hémocultures à surveillance automatisée .....	<b>46</b>
<b>Figure 14 :</b> Diagramme de traitement des flacons d'hémoculture à surveillance manuelle .....	<b>47</b>



<b>Figure 15</b> : Carte d'agglutination du test de coagulase (staphorex) .....	<b>49</b>
<b>Figure 16</b> : La galerie API® Staph de la souche <i>Staphylococcus epidermidis</i> ..	<b>50</b>
<b>Figure 17</b> : La galerie API® Staph de la souche <i>Staphylococcus - Haemolyticus</i> .....	<b>51</b>
<b>Figure 18</b> : Réisolement de la souche <i>Staphylococcus haemolyticus</i> sur gélose nutritive (GN) .....	<b>51</b>
<b>Figure 19</b> : Exemple de l'antibiogramme standard de la souche <i>Staphylococcus epidermidis</i> .....	<b>53</b>
<b>Figure 20</b> : Répartition des prélèvements reçus au laboratoire de microbiologie selon l'année .....	<b>56</b>
<b>Figure 21</b> : Répartition des nouveau-nés selon l'âge de l'hospitalisation à la clinique HBB .....	<b>57</b>
<b>Figure 22</b> : Répartition des nouveau-nés selon le terme de la grossesse .....	<b>58</b>
<b>Figure 23</b> : Répartition des nouveau-nés prématurés à la clinique HBB selon l'âge gestationnel .....	<b>60</b>
<b>Figure 24</b> : Fréquence des bactériémies néonatales à la clinique HBB .....	<b>62</b>
<b>Figure 25</b> : Répartition des bactériémies néonatales à la clinique HBB selon l'âge des nouveau-nés .....	<b>64</b>
<b>Figure 26</b> : Fréquence des SCN responsables de bactériémies néonatales par rapport aux hémocultures positives .....	<b>65</b>
<b>Figure 27</b> : Fréquence de SCN responsables de bactériémie néoantale par rapport aux total des SCN isolés des hémocultures reçues au laboratoire de microbiologie .....	<b>66</b>
<b>Figure 28</b> : Répartition des bactériémies néonatales à SCN selon l'âge .....	<b>67</b>
<b>Figure 29</b> : Répartition des SCN responsables des bactériémies néonatales selon les facteurs de risque .....	<b>68</b>
<b>Figure 30</b> : Fréquence des bactériémies à SCN chez les prématurés .....	<b>71</b>
<b>Figure 31</b> : Répartition des bactériémies à SCN selon l'âge des nouveau-nés prématurés .....	<b>72</b>
<b>Figure 32</b> : Répartition des bactériémies à SCN selon l'âge gestationnel des nouveau-nés .....	<b>73</b>

<b>Figure 33</b> : Répartition des espèces de SCN responsables des bactériémies néonatales chez le nouveau-né prématuré .....	<b>74</b>
<b>Figure 34</b> : Répartition des SCN contaminants isolés à la clinique HBB durant notre étude .....	<b>76</b>
<b>Figure 35</b> : Répartition des SCN responsables de bactériémies néonatales chez les prématurés selon l'âge d'apparition .....	<b>78</b>
<b>Figure 36</b> : Répartition des espèces SCN responsables de bactériémies néonatales selon l'âge gestationnel .....	<b>79</b>
<b>Figure 37</b> : Résistance aux antibiotiques des SCN responsables de bactériémie chez le nouveau-né prématuré .....	<b>81</b>
<b>Figure 38</b> : Répartition des SCN méticillino-resistants responsables de bactériémie chez le nouveau-né prématuré .....	<b>85</b>
<b>Figure 39</b> : Profil de résistance des MR-SCN aux antibiotiques testés .....	<b>87</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Caractéristiques biochimiques et culturels des staphylocoques à coagulase négative .....	<b>12</b>
<b>Tableau 2</b> : Principaux facteurs de colonisation impliqués dans le pouvoir pathogène de <i>Staphylococcus epidermidis</i> .....	<b>16</b>
<b>Tableau 3</b> : Les germes associés à un sepsis tardif et leur prévalence approximative .....	<b>27</b>
<b>Tableau 4</b> : Répartition des flacons d'hémoculture reçus au laboratoire de microbiologie selon les années .....	<b>56</b>
<b>Tableau 5</b> : Répartition des nouveau-nés selon l'âge de l'hospitalisation .....	<b>57</b>
<b>Tableau 6</b> : Répartition des prélèvements reçus au laboratoire de microbiologie selon le terme de la grossesse .....	<b>58</b>
<b>Tableau 7</b> : Fréquence des nouveau-nés prématurés dans notre étude comparée à d'autres études en Algérie et ailleurs .....	<b>59</b>
<b>Tableau 8</b> : Répartition des nouveau-nés prématurés selon l'âge gestationnel..	<b>60</b>
<b>Tableau 9</b> : Répartition des prématurés selon l'âge gestationnel durant notre étude comparée à celle d'une étude au Maroc .....	<b>61</b>
<b>Tableau 10</b> : Fréquence des bactériémies néonatales à la clinique HBB .....	<b>61</b>
<b>Tableau 11</b> : Comparaison de la fréquence des bactériémies néonatales de notre étude avec deux études en Afrique .....	<b>63</b>
<b>Tableau 12</b> : Répartition des bactériémies néonatales selon l'âge des nouveau-nés .....	<b>63</b>
<b>Tableau 13</b> : Fréquence des SCN responsables de bactériémies néonatales par rapport aux hémocultures positives .....	<b>65</b>
<b>Tableau 14</b> : Fréquence des SCN incriminés par rapport aux SCN isolés des hémocultures reçus de l'unité de néonatalogie .....	<b>65</b>
<b>Tableau 15</b> : Répartition des bactériémies néonatales à SCN selon l'âge .....	<b>67</b>
<b>Tableau 16</b> : Répartition des SCN responsables des bactériémies néonatales selon les facteurs de risque .....	<b>68</b>

<b>Tableau 17 :</b> Tableau de calculs de risque relatif de la prématurité .....	<b>69</b>
<b>Tableau 18 :</b> Tableau de calculs de risque relatif de la cardiopathie .....	<b>69</b>
<b>Tableau 19 :</b> Fréquence de la prématurité retrouvée dans notre étude comparée avec d'autres études .....	<b>70</b>
<b>Tableau 20 :</b> Fréquence des bactériémies à SCN chez les prématurés .....	<b>70</b>
<b>Tableau 21 :</b> Répartition des bactériémies à SCN selon l'âge des nouveau-nés prématurés .....	<b>71</b>
<b>Tableau 22 :</b> Répartition des bactériémies à SCN selon l'âge gestationnel des nouveau-nés prématurés .....	<b>72</b>
<b>Tableau 23 :</b> Répartition des espèces de SCN responsables des bactériémies néonatales chez les nouveau-nés prématurés .....	<b>74</b>
<b>Tableau 24 :</b> Tableau comparatif en vue d'identifier les différentes espèces de SCN isolées chez les prématurés .....	<b>75</b>
<b>Tableau 25 :</b> Répartition des SCN contaminants .....	<b>76</b>
<b>Tableau 26 :</b> Répartition des espèces de SCN responsables de bactériémies néonatales chez les prématurés selon l'âge .....	<b>77</b>
<b>Tableau 27 :</b> Répartition des espèces SCN responsables de bactériémies néonatales selon l'âge gestationnel .....	<b>78</b>
<b>Tableau 28 :</b> Résistance aux antibiotiques des SCN responsables de bactériémie chez le nouveau-né prématuré .....	<b>81</b>
<b>Tableau 29 :</b> comparaison de profil de résistance des SCN isolés des hémocultures des nouveau-nés prématurés durant notre étude avec différentes études .....	<b>83</b>
<b>Tableau 30 :</b> Antibio-résistance d'un cas de nouveau-né présentant une bactériémie à SCN avec cardiopathie .....	<b>83</b>
<b>Tableau 31 :</b> Répartition des SCN méticillino-resistants responsables de bactériémie chez le nouveau-né prématuré .....	<b>84</b>
<b>Tableau 32 :</b> La répartition des espèces méticillino-résistantes chez les nouveau-nés prématurés de notre étude comparée à une étude à l'Arabie Saoudite faite sur des nouveau-nés présentant une septicémie néonatale à SCN .....	<b>85</b>
<b>Tableau 33 :</b> La résistance des espèces Méti-R aux antibiotiques testés .....	<b>86</b>

**Tableau 34** : La résistance des MR-SCN isolés durant notre période d'étude aux antibiotiques avec celle des différentes études .....**89**

## Liste des Abréviations

**AAP** : Accumulation Associated Protein  
**ADN** : Acide Désoxyribonucléique  
**AFLP** : Polymorphisme de Longueur des Fragments Amplifiés  
**Agr** : Accessory gene regulator  
**AMPS** : Antimicrobial Peptide Resistance Mechanism  
**Anti-H2** : Anti-Histaminique H2  
**Api** : Analytical Profile Index  
**APS** : antimicrobial Peptide-Sensing system  
**ARNr** : l'ARN Ribosomique  
**ARNr 16s** : ARN Ribosomique 16S  
**ARN** : Acide Ribonucléique  
**Bap** : Biofilm Associated Protein  
**C** : Cytosine  
**C-à-d** : C'est à dire  
**CAP** : Colistine et Aztreonam  
**Cc** : Concentration  
**CNA** : Colistine et Acide Nalidixique  
**CRISPR**: Clustered, Regularly Interspaced, Short Palindromic Repeat  
**CVC** : Cathéter Veineux Central  
**EMBP** : Extracellular Matrix-Binding Protein  
**Etc**: Et Cetera  
**FAME**: Fatty-Acid Modifying Enzyme  
**Fbe**: Fibrinogène  
**FBRI**: Foreign Body-Related Infections  
**FDA**: Food and Drug Administration  
**g**: Gramme  
**G**: Guanine  
**Gyrb** : ADN Gyrase B  
**H**: Heure  
**ICA**: The Intercellular Adhesion  
**ICAB**: Biofilm Polysaccharide Intercellular Adhesin Deacetylase  
**ICRR**: Intercellular Adhesin Locus Regulator  
**IFN**: Interféron  
**IgA** : Immunoglobuline A

**IgG** : Immunoglobuline G  
**IL-1** : Interleukin 1  
**IL-12 p70** : Interleukin-12p70  
**IL-18** : Interleukin-18  
**IL-6** : Interleukin 6  
**IMF** : Infection Materno-Foetale  
**IN** : Infections Nosocomiales  
**INN** : Infection Néonatale  
**IOA** : Infection Ostéo-Articulaire  
**J** : Jour  
**Jrs** : Jours  
**LCR** : liquide céphalo-rachidien  
**MALDI-TOF MS**: Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time Of Flight / mass spectrometry (MS)  
**Mg/L** : Milligramme par Litre  
**MIC** : Minimum Inhibitory Concentration  
**Mm** : Millimètre  
**Mm 3**: Millimètre Cube  
**MRSA**: Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus  
**MR-SCN**: Methicillin-Resistant Coagulase-Negative Staphylococci  
**MSCRAMMs** : Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules  
**NFS** : Numération-Formule Sanguine  
**NICHD**: National Institutes of Child Health and Development  
**NRCS-A** : Methicillin-Resistant Clone Staphylococcus Capitis  
**O.M.S** : l'Organisation Mondiale de la Santé  
**OMA** : Ostéomyélite  
**P. ex** : Par Exemple  
**PCR** : Polymerase Chain Reaction  
**PCT** : Procalcitonine  
**PGA** : Peptides Antibactérien Glutamique  
**PH** : Potentiel Hydrogène  
**PIA** : Polysaccharide Intercellular Adhesin  
**PLP** : Protéines de Liaison à la Pénicilline  
**PLP2A** : la Protéine Liant la Pénicilline 2A  
**PN** : Poids de Naissance  
**PNAG** : Poly-N-Acétyl-Glucosamine

**PNN** : Polynucléaires Neutrophiles  
**PSMs** : Les Phénol-Soluble Modulins  
**PVIE** : Prosthetic Valve Infective Endocarditis  
**RPDE** : Rupture Prématuration de la Poche des Eaux  
**RR** : Risque Relatif  
**S** : Staphylococcus  
**S. Saprophyticus ATCC15305** : Staphylococcus Saprophyticus subsp.  
**SA** : Staphylococcus Aureus  
**SARM** : Staphylococcus Aureus Résistant à la Méthicilline  
**SCC** : Staphylococcal Cassette Chromosome  
**SCC mec** : Staphylocoque Cassette Chromosome mec  
**SCN** : Staphylocoque Coagulase Négative  
**SCP** : Staphylocoque Coagulase-Positif  
**SCSJ** : S. Capitis Surface Protein J  
**SCVs**: Small Colony Variants  
**SDR F**: Serine-Aspartate Dipeptide Repeat Protein F  
**SDR G**: Serine-Aspartate Dipeptide Repeat Protein G  
**SDR L** : Serine-Aspartate Repeat Protein  
**SEP A** : Staphylococcal Efflux Pump A  
**SES J** : S. Epidermidis Surface Protein J  
**SHS J** : S. Haemolyticus Surface Protein J  
**SIRS** : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique  
**SodA**: Superoxide Dismutase  
**SRRPs**: Serine Rich Repeat Proteins  
**SSI** : Sinusite  
**STAPH** : Staphylococcus  
**Th1**: T helper 1  
**TNF**: Tumor Necrosis Factors  
**UFC** : Unité Faisant Colonie  
**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine  
**VISA** : *S. aureus* intermédiaire à la vancomycine  
**VRSA**: *S. aureus* résistant à la vancomycine  
**VLBW** : Very Low Birth Weight  
**WHO** : World Health Organization  
**µM** : Micromètre  
**µg/l** : Microgramme par Litre



### **Introduction :**

Malgré les progrès récents dans les soins périnataux, la septicémie néonatale demeure une cause majeure de morbidité et de mortalité. <sup>[1]</sup>

Les unités de soins intensifs néonataux (USIN) sont aujourd'hui confrontées à un problème commun de lutte contre la septicémie. Une politique de mesures aseptiques strictement approuvée est le meilleur espoir pour la solution à ce dernier. Néanmoins, les néonatalogistes restent constamment déconcertés par les modèles changeants de la flore microbienne et leurs modèles de sensibilité, ce qui rend la septicémie néonatale un problème difficile à aborder. <sup>[2]</sup>

Dans les deux dernières décennies, les staphylocoques coagulase négative qui constituent un grand groupe d'espèces apparentées que l'on trouve couramment au niveau de la peau et des muqueuses de personnes en bonne santé, sont devenus une cause majeure de bactériémie dans les unités des soins intensifs. L'incidence de la bactériémie à SCN est inversement corrélée avec le poids à la naissance. L'administration de l'émulsion lipidique, en particulier via un cathéter veineux central, et la prématurité, sont aussi des facteurs de risque importants pour la bactériémie à SCN. <sup>[3] [4]</sup>

Comme les SCN sont commensaux de la peau, ces bactéries sont les contaminants les plus courants des hémocultures. Dans la pratique clinique, il est important de faire la distinction entre la contamination et la vraie bactériémie, afin de prévenir la prescription inutile des antibiotiques qui peut causer de nombreuses résistances, aussi pour éviter un long séjour hospitalier. <sup>[5]</sup>

Pour pouvoir poser un diagnostic correct, de nombreux critères cliniques aussi des critères de laboratoire tels que l'isolement des SCN dans plusieurs flacons d'hémoculture, le temps de positivité des flacons d'hémoculture, marqueurs de substitution cliniques, etc., ont été décrits comme des prédicteurs de l'infection à SCN. <sup>[4]</sup>

Cependant, en pratique ce n'est pas toujours faisable de faire plusieurs hémocultures pour confirmer la vraie bactériémie à SCN surtout chez les nouveau-nés, et pour cette raison poser un diagnostic bien précis avec une prescription adéquate et au bon moment reste un dilemme pour les personnels de la santé.

De ce fait, nous avons voulu savoir :

-Quelle est la place des SCN dans les bactériémies néonatales ?

-Quand est ce que les SCN sont réellement incriminés dans les bactériémies néonatales ?

-Est-ce que une hémoculture positive à SCN signifie une bactériémie à SCN ? Et comment trancher entre une contamination d'hémoculture et une vraie bactériémie ?

Pour répondre à ces questions, nous avons effectué une étude rétrospective sur l'incrimination du SCN dans les bactériémies néonatales ainsi que la détermination de l'antibiorésistance, au niveau du laboratoire de microbiologie à la clinique mère-enfant Hassiba Ben Bouali du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Blida durant la période allant de 01 mars 2018 au 05 mars 2020.



# **Partie Théorique**

**Chapitre I**  
**Staphylocoques à**  
**coagulase négative**

### I.1. Taxonomie :

#### I.1.1. Famille des micrococcaceae :

Dans la 9<sup>ème</sup> édition du manuel de systématique bactérienne de Bergey, on regroupe dans la famille des micrococcaceae les quatre genres suivants : *Micrococcus*, *Staphylococcus*, *Planococcus* et *Stomatococcus*. Ces derniers ont très peu de propriétés communes ; néanmoins, ce sont tous des cocci à gram positif disposés en amas irréguliers, et qu'ils produisent du catalase.

Les espèces qui intéressent la pathologie humaine appartiennent presque exclusivement au genre *Staphylococcus*, bien que quelque *Micrococcus* aient déjà été isolés, à l'occasion, de certains prélèvements cliniques. [6]

#### I.1.2. Genre *Staphylococcus* :

Il existe actuellement 49 espèces reconnues de staphylocoques [7] et 23 sous-espèces définies selon les critères reconnus par l'ensemble des taxonomistes – pourcentages de réassociation des ADN/ADN, stabilité des hybrides et caractères phénotypiques distinctifs. [8]

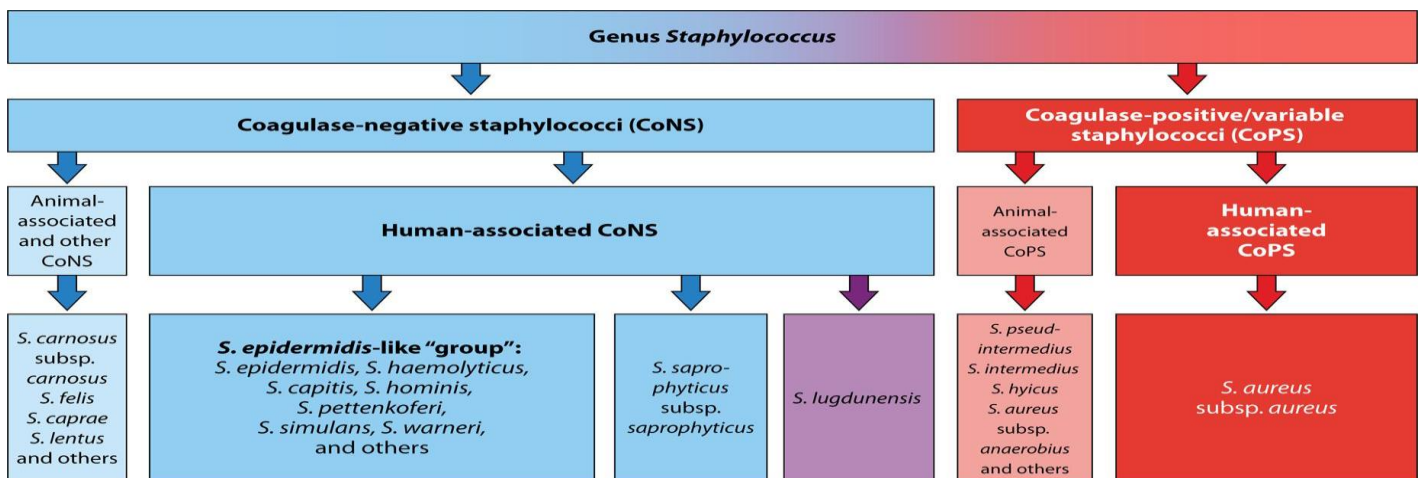
Parmi ceux-ci, 38 remplissent la catégorisation d'une espèce coagulase négative, et une autre espèce, *S. schleiferi*, comprend à la fois une sous-espèce coagulase négative (*S. schleiferi S/Esp. schleiferi*) et une sous-espèce coagulase positive (*S. schleiferi S/Esp. coagulans*). Les observations les plus récentes sur les risques isolés à partir de spécimens cliniques humains comprennent *S. jettensis*, *S. massiliensis*, *S. petrasii* (y compris *S. petrasii S/Esp. petrasii* et *S. petrasii S/Esp. croceilyticus*) et *S. pettenkoferi*). Une autre espèce du SCN, *S. pseudo lugdunensis*, a été proposée. [9]

Entre-temps, deux espèces précédemment considérées comme des SCN ont été retirées de ce genre. *S. Pulvereri*, décrit en 1995, était identique à l'espèce *S. vituli-nus* décrite précédemment. *S. Caseolyticus* a été transféré au genre nouvellement établi *Macrococcus*, comprenant des cocci à Gram positif, catalase positive caractérisée par une teneur en ADN G C plus élevée, l'absence d'acide teichoïque de la paroi cellulaire, et de plus grandes cellules que celles de l'espèce staphylocoque. [10]

En Outre, les découvertes et les classifications phylogénétiques, un schéma simplifié mais plus utile et bien conçu, principalement basé sur des aspects cliniques et diagnostiques, est encore utilisé en médecine humaine : les

staphylocoques sont divisés en SCP, le plus souvent représentés par *S. aureus*, et les SCN. [9]

Les études d'hybridation ADN-ADN et d'analyse des séquences nucléotidiques des gènes d'ARNr 16s ont permis de définir différents groupes de SCN, comprenant *S. epidermidis* et *S. haemolyticus* comme l'espèce la plus répandue, ainsi que d'autres espèces traditionnellement incluses (p. ex., *S. capitis*, *S. hominis*, *S. simulans* et *S. warneri*), « *S. saprophyticus* » peut être distingué de *S. epidermidis* en étant une cause spécifique de l'urétrite aiguë. Cependant, *S. saprophyticus* peut également être trouvé comme un agent pathogène causant des infections comme celles connues pour les membres du groupe *S. epidermidis*. Certaines des espèces de SCN récemment découvertes, comme *S. pettenkoferi* et *S. massiliensis*, pourraient faire partie de ce groupe. Récemment, *S. lugdunensis* est devenu de plus en plus connu comme une espèce SCN dans une « position intermédiaire » entre *S. aureus* et le groupe *S. epidermidis*, affichant les caractéristiques cliniques des deux groupes. Dans cette revue, le schéma décrit dessous est appliqué à moins que les aspects phylogénétiques et taxonomiques soient discutés. [11] [9]



**Figure1** : Schéma clinique et épidémiologique des espèces staphylococciques, basé sur la catégorisation de la coagulase comme facteur de virulence majeur et son impact sur la santé humaine. [9]

## I.2. Habitat :

### I.2.1. Habitat naturel :

Les staphylocoques sont l'un des groupes bactériens les plus abondants sur la peau et les muqueuses de l'homme et des animaux, et ils sont le constituant le plus essentiel de la flore résidente. Malgré les difficultés des études de l'écologie

microbienne cutanée et muqueuse, un fait essentiel s'est fait jour : l'adaptation des staphylocoques aux différents biotopes ; elle est observée d'une part en fonction des espèces - hôtes et, d'autre part, en fonction des différents gîtes ou habitats sur un même hôte ; certaines espèces sont rencontrées chez l'homme, d'autres chez l'animal ; certaines espèces en situation mixte présentent souvent des variations phénotypiques selon leur origine. <sup>[12]</sup>

Les staphylocoques sont largement disséminés dans l'environnement, occupant des niches écologiques spécifiques, ils sont trouvés dans le cadre de la microflore normale des humains et d'autres animaux, et ont généralement une relation proportionnelle avec leur hôte. Les staphylocoques sont également isolés en large éventail dans les denrées alimentaires telles que le fromage, le lait et la viande et de sources environnementales comme l'air, le sol et l'eau. <sup>[12]</sup>

### **I.2.2. Les staphylocoques d'origine animale :**

Certaines espèces sont très répandues chez les animaux. Le *S. xylosus* est fréquemment trouvé chez les mammifères et les oiseaux alors qu'il est rare chez l'homme ; il en est de même pour *S. sciuri*, *S. lentus*, *S. kloosii*. Les souches animales de *S. saprophyticus* se distinguent des souches humaines par l'absence d'acidification du xylitol. *S. saprophyticus* semble faire partie de la flore gastro-intestinale des bovins et des porcs et un contaminant courant des aliments respectifs comme le bœuf cru et le porc. <sup>[9] [12]</sup>

*S. gallinarum* et *S. equorum* semblent avoir une spécificité d'hôtes. La flore staphylococcique diffère, chez un même hôte, en fonction du site de prélèvement. *S. hyicus*, *S. epidermidis*, *S. warneri* et *S. simulans* sont abondants dans le lait de vache prélevé stérilement et présentant des signes d'inflammation, alors que *S. haemolyticus*, *S. xylosus* et *S. sciuri* sont présents sur la peau avoisinante. <sup>[12]</sup>

### **I.2.3. Staphylocoques D'origine humaine :**

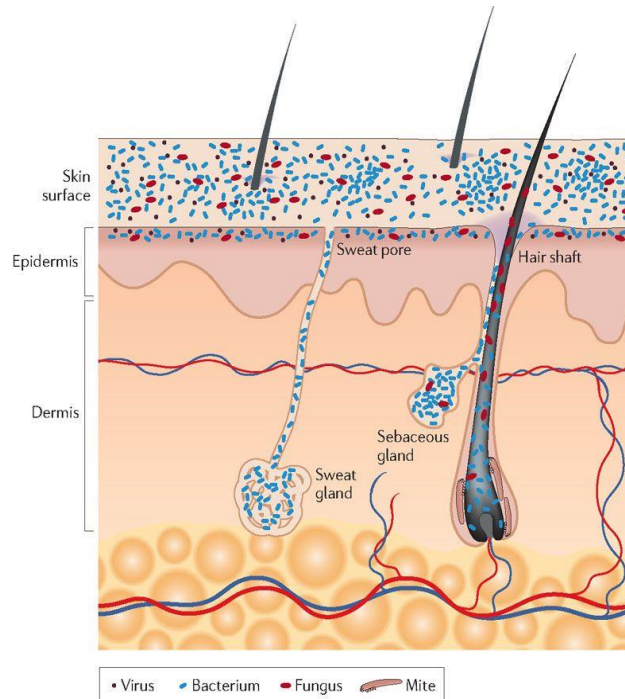
Ils sont trouvés à l'état commensal sur la peau, et les muqueuses et dans certaines circonstances, ils peuvent créer des lésions locales et systémiques.

#### **I.2.3.1. Les staphylocoques de la peau :**

La peau a une structure anatomique complexe qui permet la colonisation en surface ou en profondeur par de nombreuses espèces microbiennes (Figure 1.1). Elle présente selon les différents territoires des variations structurales et fonctionnelles importantes, lesquelles s'accompagnent de variations dans la



nature de micro-organismes présents. Les régions chaudes et humides, riches en nutriments, en lipides et dont le PH est proche de la neutralité sont favorable à la multiplication bactérienne.



**Figure 2 :** Vue transversale de la peau humaine et de la flore microbienne associée.

[13]

- *S. epidermidis* est l'espèce staphylococcique la plus fréquemment isolée. Cette bactérie colonise la surface du corps, où elle est particulièrement répandue sur les zones humides telles que les zones axillaires, inguinales et périnéales et les toiles des orteils. [9]

- *S. capitis* devient prédominant dans le cuir chevelu au moment de la puberté qui coïncide avec l'augmentation d'activité des glandes sébacées. C'est la raison pour laquelle qu'on trouve que les staphylocoques sont abondants sur le front qui est riche en glandes sudoripares et sébacées. [12]

-*S. auricularis* fait partie du microbiote externe de l'oreille humaine et colonise exclusivement cette région. [14]

-*S. haemolyticus* et *S. hominis* sont préférentiellement isolés des zones axillaires et pubiennes riches en glandes apocrines. [9] [15]

-*S. lugdunensis* : fait partie intégrante de la flore de la peau, il se trouve particulièrement dans le bassin et les régions du périnée, dans la région de l'aîne, aux extrémités inférieures et dans les axilles. <sup>[16] [17]</sup>

Par rapport à *S. aureus*, il est moins fréquent dans les narines antérieures, et aucune donnée n'est disponible sur la question de savoir si *S. lugdunensis* colonise ces zones de façon permanente ou intermittente. <sup>[17]</sup>

### I.2.3.2. Les staphylocoques des muqueuses

Les staphylocoques sont également très fréquents sur la plupart des muqueuses de l'organisme mais ont été moins étudiés que les bactéries anaérobies ou les enterobactéries ; en particulier les dénombrements ont été rarement pratiqués et surtout l'identification précise des espèces n'a pas toujours été effectuée. <sup>[12]</sup>

-Dans le tube digestif, la présence des staphylocoques a été signalée depuis longtemps mais l'intérêt s'est surtout porté sur *S. aureus*, et peu de travaux ont donné des indications sur la nature des espèces de SCN rencontrées. Dans le livre de Leclerc et Mossel, les staphylocoques sont signalés comme des constituants de la flore fécale sous-dominante ; *S. aureus* est exceptionnel et il s'agit presque toujours de *S. epidermidis* présent chez 50 % des sujets, en faible quantité (102-103 UFC/g). <sup>[18]</sup>

- Chez le nourrisson allaité artificiellement, les staphylocoques sont présents constamment à concentrations élevée (10<sup>4</sup>-10<sup>5</sup> UFC/g). *S. epidermidis*, *S. aureus* et d'autres espèces sont présents dans la bouche, le duodénum, le jéjunum et l'iléon <sup>[12]</sup>

- Les staphylocoques à coagulase négatif sont des constituants essentiels de la flore vaginale anaérobie facultative ; ils sont trouvés chez 50 à 90 % des femmes à des concentrations élevées ; *S. epidermidis* est présent à des taux de 7,5 log<sub>10</sub> UFC/g; *S. aureus* est présent chez 5 % des femmes à concentration élevée. <sup>[19]</sup>

- *S. saprophyticus* **sub sp** colonise fréquemment le rectum et les organes génito-urinaires selon l'âge et la saison (de préférence en été et automne). Selon rupp et al le tractus urogénital a été colonisé chez 6.9% des femmes en bonne santé <sup>[20]</sup>, cependant dans 40% des humains, le réservoir principal est le tractus gastro-intestinal (étude schneider et riley). <sup>[17] [9]</sup>

-La flore microbienne spermatique témoignant probablement aussi de la flore urétrale, contient des staphylocoques (*S. epidermidis* et *S. aureus*) à des concentrations faibles en général (moins 10<sup>3</sup> UFC/ml). [21]

- *S. epidermidis* colonise principalement la conjonctive et les narines antérieures. [9]

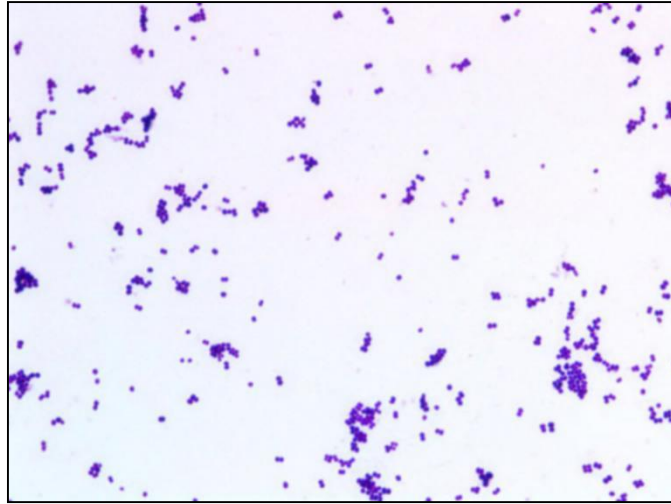
### I.2.3.3. Autres SCN :

*S. pasteurii* a été trouvé dans un grand pourcentage (65.7%) des échantillons d'eau potable d'un réseau de distribution responsable de l'approvisionnement en eau des consommateurs, *S. carnosus*, *S. condimentii*, *S. piscifermentans*, *S. succinus* et *S. xylosum* représentent des espèces staphylococciques qui sont généralement associés aux aliments fermentés et à leurs cultures de démarrage. [22] [23]

## I.3. Les caractères bactériologiques :

### I.3.1. Aspect morphologique :

Les staphylocoques coagulase négative sont des cocci d'un diamètre variant de 0.5 à 1.5 µm. Ils se présentent isolés, en diplocoques, ou en amas réalisant l'aspect caractéristique d'une grappe de raisin [24], ils font partie des bactéries Gram positif (voir annexe 1). Cependant les vieilles cellules perdent parfois leur affinité tinctoriale et peuvent devenir à Gram variable. Elles sont immobiles, non sporulés et sauf très rares exceptions, ils sont dépourvus de capsule. [24] [25] [26] [6]



**Figure 3 :** Morphologie du staphylocoque à coagulase négative visualisée à l'aide de la coloration de Gram (grossissement de 10). <sup>[27]</sup>

### **I.3.2. Caractéristiques biochimiques et culturelles :**

#### **I.3.2.1. Caractères culturaux :**

Les staphylocoques coagulase négative se développent facilement en aérobie ou en anaérobie <sup>[24]</sup> à 37°C sur les milieux usuels à l'exception de *S. saccharolyticus* et de certaines souches qui sont anaérobies strictes. <sup>[25] [28]</sup>

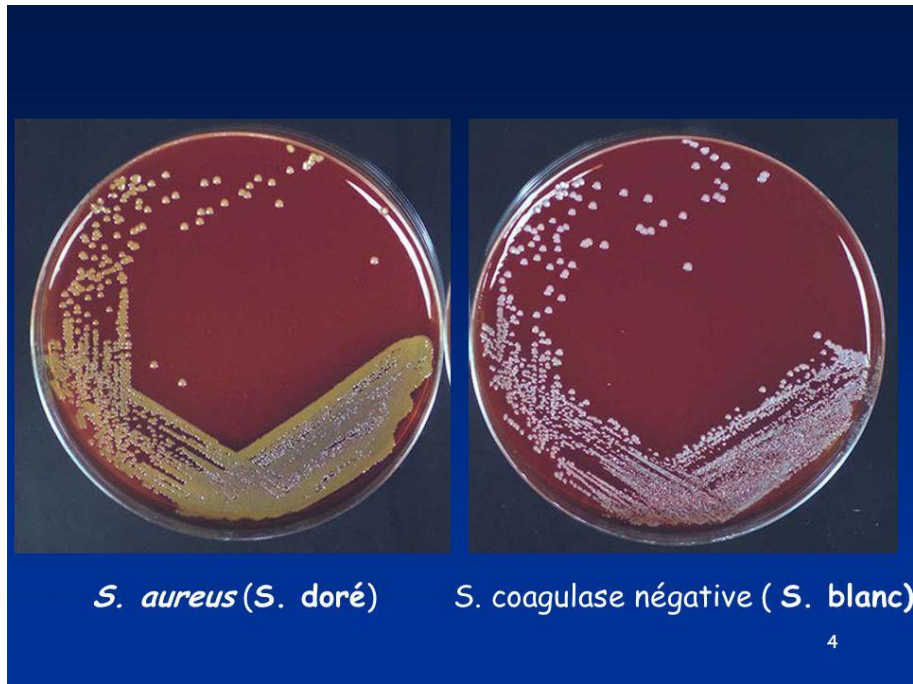
Sur gélose enrichis en sang, gélose nutritive, gélose trypticase soja ou une gélose cœur cerveau les colonies de la plupart de SCN ont un diamètre de 1 à 3mm après 24h et 3 à 8mm après 3jrs d'incubation à 35°C.

La pigmentation des colonies dont la couleur varie du blanc au jaune ou au jaune orangé peut apparaître tardivement ou s'intensifier après une incubation prolongée à température ambiante. <sup>[11]</sup>

Par exemple :

-**Le *S. epidermidis*** : produit des colonies semblables à celles du *S. aureus*, excepté qu'elles sont pigmentées en blanc et ne produisent pas d'hémolyse bêta.

-**Le *S. saprophyticus*** : produit, à l'isolement primaire, des colonies légèrement pigmentées de jaune ; ces dernières sont de plus grande dimension et légèrement plus bombées que les autres SCN. <sup>[11]</sup>



**Figure 4 :** Aspect des colonies de *S. aureus* et SCN sur gélose au sang cuit. <sup>[29]</sup>

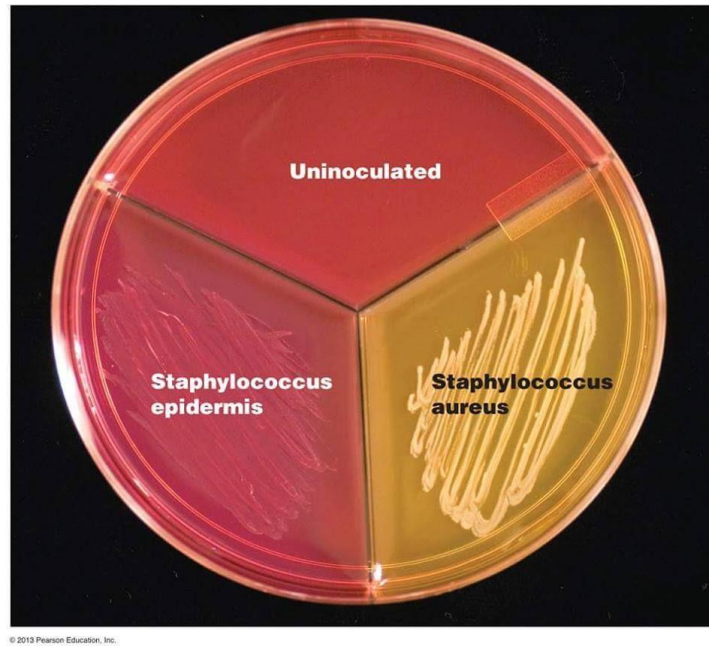
Certains milieux de culture peuvent être utilisés soit dans un but sélectif, soit dans un but d'identification directe où on retrouve notamment :

### **-Milieu gélosés sélectif Columbia :**

Milieu relativement riche, mais qui reste un milieu de base qui permet la culture des bactéries non exigeantes. Il peut être additionné aux antibiotiques CNA (colistine et acide nalidixique) ou CAP (colistine et aztreonam) qui permettent d'inhiber la croissance des bactéries à Gram négatif, et ainsi de sélectionner les bactéries à Gram positif dans un prélèvement poly-microbien. <sup>[30]</sup>

### **-Milieu sélectif de Chapman :**

Ce milieu inhibe la plupart des bactéries à Gram négatif et à Gram positif. Il sélectionne seulement les bactéries du genre *Staphylococcus*. La lecture après 24 à 48 heures à 37°C en aérobiose une culture permet d'orienter l'identification des SCN par la mise en évidence de colonies non pigmentées, brillantes, crémeuses, blanches et de 1 à 2 mm de diamètre. <sup>[30]</sup>



**Figure 5 :** Aspect des staphylocoques à coagulase négative (*S.epidermidis*) à gauche et de *S. aureus* à droite sur un milieu Chapman®, *S. aureus* fermente le mannitol contenu dans le milieu ce qui se traduit par un changement de coloration du milieu (indicateur de pH : rose →jaune). [31]

### - Milieux chromogènes :

Permettant, grâce à la mise en évidence d'activité enzymatique, l'identification directe de certaines espèces bactériennes, ou l'orientation vers certains groupes de bactéries

### I.3.2.2. Caractères biochimiques :

Les SCN sont oxydase (-) catalase (+). Cependant les différentes espèces du SCN présentent des caractéristiques biochimiques différentes. Ce principe est utilisé pour leur identification au moyen de galeries biochimiques commercialisées et adaptées à la routine d'un laboratoire. [28]

Le Tableau suivant représente les différents critères biochimiques d'identification de ces germes :

**Tableau 1** : Caractéristiques biochimiques et culturels des staphylocoques à coagulase négative. [32]

Species	Coagulase	D-Xylose	Sucrose	D-Trehalose	Maltose	Manitol	Anaerobic growth thioglycolate	Hemolysis
<i>S. aureus</i> <sup>a</sup>	+	-	+	+	+	+	+	+
<i>S. schleiferi</i> subsp. <i>coagulans</i> <sup>a</sup>	+	-	+, -	-	-	+, -	+	+
<i>S. schleiferi</i> subsp. <i>schleiferi</i> <sup>b</sup>	-	-	-	+, -	-	-	+	+
<i>S. epidermidis</i> <sup>a</sup>	-	-	+	-	+	-	+	+, -
<i>S. haemolyticus</i> <sup>b</sup>	-	-	+	+	+	+, -	+	+
<i>S. saprophyticus</i> <sup>b</sup>	-	-	+	+	+	+, -	+	-
<i>S. warneri</i> <sup>b</sup>	-	-	+	+	+	+, -	+	+, -
<i>S. hominis</i> subsp. <i>hominis</i> <sup>a</sup>	-	-	+	+, -	+	-	-	-
<i>S. hominis</i> subsp. <i>novobiosepticus</i> <sup>b</sup>	-	-	+	-	+	-	-	-
<i>S. simulans</i> <sup>a</sup>	-	-	+	+, -	±	+	+	+, -
<i>S. lugdunensis</i> <sup>b</sup>	-	-	+	+	+	-	+	+
<i>S. capitis</i> subsp. <i>capitis</i> <sup>a</sup>	-	-	+	-	-	+	+	+, -
<i>S. capitis</i> subsp. <i>urealyticus</i> <sup>a</sup>	-	-	+	-	+	+	+	+, -
<i>S. cohnii</i> subsp. <i>cohnii</i> <sup>b</sup>	-	-	-	+	+, -	+, -	+	+, -
<i>S. cohnii</i> subsp. <i>urealyticum</i> <sup>b</sup>	-	-	-	+	+	+	+	+, -
<i>S. xylosus</i> <sup>a</sup>	-	+, ±	+	+	+	+	+, -	-
<i>S. caprae</i> <sup>b</sup>	-	-	-	+	+, -	+, -	+	+, -

### I.3.3. Les variétés antigéniques :

La paroi des staphylocoques à coagulase négative contient les principaux antigènes suivants :

#### I.3.3.1. MSCRAMMs (Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules) :

Elles sont des protéines de surface impliquées dans l'adhérence microbienne aux tissus hôtes. On cite :

-**Sdr G** (Pei and Flock, 2001) : Serine-aspartate dipeptide repeat protein G ; se lie au fibrinogène humain ;( SdrG/Fbe) (Ponnuraj et coll., 2003).

-**Sdr F** : Serine-aspartate dipeptide repeat protein F (Arrecubieta et al., 2009) ; se lie au collagène de type I.

-**Emb p** : Extracellular matrix-binding protein (Embp) (Christner et al., 2010) Protéine de liaison à la matrice extracellulaire; liaison avec fibronectine.

-**Ses J** : représente un prototype d'une nouvelle sous-famille de Mscramms, exprimé sur la surface de *S. epidermidis*, trouvé aussi sur autres espèces SCN ; ScsJ pour *S. capitis* (Strain CR01), ShsJ pour *S. haemolyticus* ( strain JCSC1435) et SdrI sur *S. saprophyticus* ( strain 7108).

**I.3.3.2. SRRPs (Serine Rich Repeat Proteins) :** trouvé dans *S. haemolyticus* (SH0326 dans les souches JCSC1435, Takeuchi et coll., 2005) et *S. epidermidis* (SE2249 dans la souche ATCC 12228, Zhou et Wu, 2009). [33]

### **I.3.3.3. Les acides teichoïques de la paroi :**

*S. epidermidis* présente des acides teichoïques glycérol avec des résidus de glycosyle appelés polysaccharide B dans la littérature ancienne. [34]

### **I.4. Pouvoir pathogène et facteurs de virulence :**

Les SCN ou « staphylocoques blancs » sont reconnus majoritairement comme des bactéries opportunistes responsables d'infections nosocomiales. Ils peuvent être responsables de bactériémies, d'endocardites, d'IOA, de méningites post-opératoires ou sur matériel de dérivation, de conjonctivites, d'endophtalmies, etc. [35] [36]

L'adhésion des SCN aux tissus de l'hôte dépend de l'expression de différents facteurs principalement étudiés chez *S. epidermidis* (Tableau 1). Les MSCRAMMs (Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules) sont des composants de la surface bactérienne indispensables à la fixation de la bactérie aux protéines matricielles, en particulier, le collagène (SdrF) et le fibrinogène (SdrG/Fbe). L'Embp (liaison à la fibronectine), l'Ebp (liaison à l'élastine), les adhésines AtlE et Aae, et les acides teichoïques de la paroi (rôle démontré chez *S. aureus*) interviennent également dans ce processus d'adhésion. La fixation des SCN est possible sur matériel inerte (cathéter, prothèse valvulaire ou orthopédique sondes de pacemaker) lorsque celui-ci a été conditionné par un dépôt protéique (fibrinogène, fibronectine, vitronectine, thrombospondine, facteur de vonWillebrand) et plaquettaire. [9] [37] [38]

#### **I.4.1. Le biofilm, principal déterminant du pouvoir pathogène des SCN :**

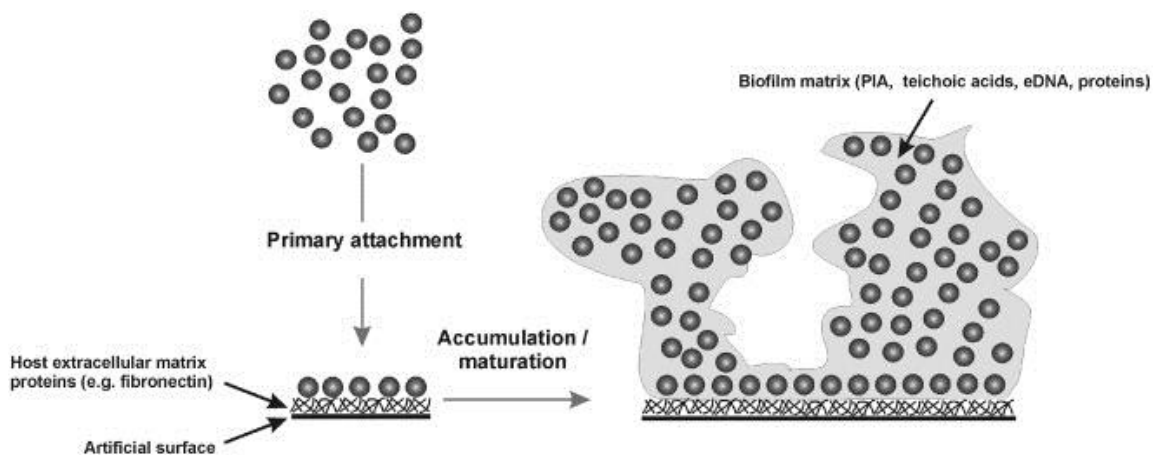
La phase initiale d'adhésion va permettre la synthèse et la structuration d'un biofilm nécessaire à la pérennisation de la colonisation, et elle est directement impliquée dans la physiopathologie des infections à SCN. *S. epidermidis* et les autres espèces rencontrées en pathologie humaine ont en effet la capacité de sécréter une matrice extra-cellulaire permettant la multiplication bactérienne en exerçant un rôle de barrière vis-à-vis des défenses de l'hôte : inhibition de l'action des peptides antibactériens, de la phagocytose, et de la bactéricidie des polynucléaires neutrophiles (PNN) dépendant d'un dépôt de fraction C3 du complément et d'IgG sur la surface bactérienne [9]. Le biofilm réduit également



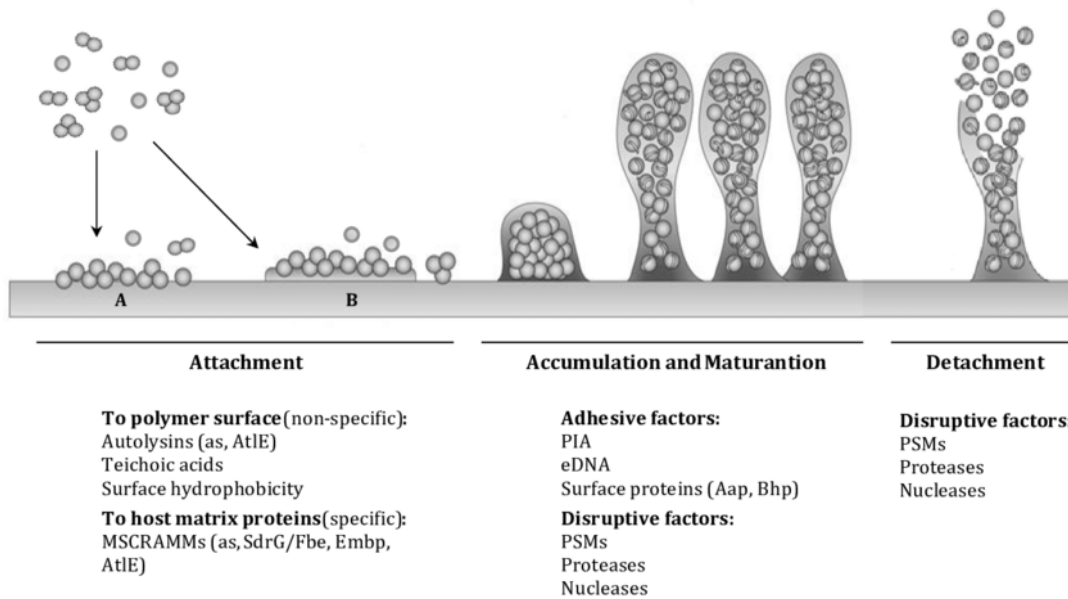
la diffusion de certains antibiotiques anti-staphylococciques (bêta-lactamines, glycopeptides, aminosides, fluoroquinolones) et contribue ainsi aux échecs thérapeutiques observées lors du traitement des infections sur matériel [39] [40]. La diffusion de la rifampicine [39], de la daptomycine et du linézolide ne semble que peu ou pas altérée et permet l'obtention de concentrations intrabiofilm efficaces aux posologies usuelles. Le linézolide pourrait avoir un effet inhibiteur de la biofilmogénèse supérieur à celui des autres molécules. [41] [42] [43]

### I.4.2. Le poly-N-acétyl-glucosamine (PNAG) :

Il est un composant essentiel du biofilm et permet l'agrégation bactérienne au sein de celui-ci [44]. La synthèse de cet exopolysaccharide est codée par l'opéron ICA (icaR, icaA, icaD, icaB, icaC), présent chez la grande majorité des souches invasives de *S. epidermidis* [45]. Cependant, une production de biofilm dépendante des protéines de surface Aap et Bap, est possible chez les souches ica-négatives. La synthèse du biofilm est l'étape ultime de détachement cellulaire — source de dissémination métastatique dans les infections endovasculaires — sont régulés par un système complexe de communication intercellulaire (quorum sensing) dépendant de l'expression du locus agr. [46]



**Figure 6 :** Structure, fonction et contribution de l'adhérence inter-cellulaire polysaccharidique (PIA) à la formation du biofilm de *Staphylococcus epidermidis*. [47]



**Figure 7 :** Représentation de la formation du biofilm de *S. epidermidis* et les facteurs de virulence impliqués dans chaque phase <sup>[48]</sup>

### I.4.3. Autres facteurs de virulence :

*S. epidermidis* et les autres SCN sécrètent très peu de facteurs de virulence par comparaison au *S. aureus*.

**-Le système CRISPR** (Clustered, Regularly Interspaced, Short Palindromic Repeat):

Il est Commun chez *S. epidermidis*, pourrait limiter l'acquisition d'éléments génétiques mobiles codant des exotoxines. <sup>[49]</sup>

**-Les exoenzymes ou les protéases :**

*S. epidermidis* produit des différentes exo-enzymes, en particulier, la protéase SepA (dégradation de certains peptides antimicrobiens s'opposant à la colonisation), la protéase Esp (dégradation du fibrinogène et la fraction C5 du complément).

**-FAME, Fatty-Acid Modifying Enzyme:**

Une activité enzymatique capable de neutraliser les acides gras toxiques pour la bactérie. <sup>[50]</sup>

**-Résistance aux peptides antimicrobiens :**

Le système Aps semble avoir un rôle central dans la résistance aux peptides antimicrobiens (AMPS) et l'évasion immunitaire [51]. Des mécanismes de régulation ascendante pour protéger la cellule contre cette blessure; cela comprend l'augmentation de la D-alanylation des acides teichoïques et lysylation des phospholipides, ainsi que l'augmentation de la charge positive globale de la bactérie. [52]

### -Lantibiotiques :

*S. epidermidis* produit plusieurs lantibiotiques (p. ex., épiderme, Pep5, épilancine, épicedine), qui sont des bactériocines. Ces acides aminés contenant des peptides antimicrobiens sont actifs contre une variété de bactéries et peut fonctionner dans l'interférence bactérienne et la colonisation réussie et la persistance sur la peau humaine. [53] [54]

### - Les Phénol-Soluble Modulins (PSMs) :

Apparaissent comme les principaux facteurs de virulence sécrétés par les SCN. Six types de PSMs ont été décrits chez *S. epidermidis* (PSMa, PSMb, d-toxine, PSMd, PSMe et PSMb1). [55]

L'expression des gènes codant pour ces PSMs sont regroupés dans 4 loci chromosomiques, et régulés par le système agr. Une PSM additionnelle (PSM-mec) peut être codée par un élément génétique mobile associé à différents types de Staphylococcal Cassette Chromosome mec (SCCmec), le support de la résistance à la méthicilline chez les staphylocoques. Les fonctions de ces PSMs sont proches de celles décrites chez *S. aureus* : induction de la réaction inflammatoire, effet cytolytique sur les PNN, régulation de la maturation du biofilm et des phénomènes de détachement bactérien et de dissémination de l'infection. [50] [56]

**Tableau 2** : Principaux facteurs de colonisation impliqués dans le pouvoir pathogène de *Staphylococcus epidermidis*.

## Chapitre I : Staphylocoques à coagulase négative

Fonction	Facteurs
Adhésion acides teichoïques de paroi	MSCRAMMs (SdrG, SdrF, Aap), AtlE/Aae, Embp,
Évasion immune et résistance protéase SepA, acide poly-g aux peptides antibactériens	Poly-N-acétylglucosamine (PNAG), glutamique (PGA), système Aps
Synthèse du biofilm Bap	PNAG, protéines Aap et
Détachement du biofilm/dissémination (PSMs)	Phenol-Soluble Modulins de l'infection
<hr/> MSCRAMMs : Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules.	

### Autres espèces SCN :

L'étude des mécanismes de virulence chez d'autres espèces de staphylocoques est limitée.

Toutefois, des progrès ont été réalisés avec les espèces uro-pathogènes *S. saprophyticus* et *S. lugdunensis*. Le *S. saprophyticus* montre une forte adhérence aux cellules uro-épithéliales et aux érythrocytes et produit de l'uréase, facilitant la croissance [57] [58]. En outre, le séquençage du génome révèle que le *S. saprophyticus* ATCC15305 est particulièrement adapté à la croissance dans les urines en raison de l'expansion des systèmes impliqués dans l'osmotolération. En ce qui concerne la *S. lugdunensis*, cette espèce ne produit pas de toxines et facteurs d'adhérence semblables à *S. aureus* malgré son augmentation apparente. [59] [60]

Cependant, plusieurs études ont révélé que *S. lugdunensis* lie les protéines humaines de la matrice hôte, y compris le collagène, l'Igg, le fibrinogène, laminine, vitronectine, fibronectine, thrombospondine et le VonWillebrand. En outre, bien qu'il contient icaADBC locus, le *S. lugdunensis* semble produire des protéines dépendantes de biofilms et qui ne dépendent pas de PIA (polysaccharide inter-cellular adhesin). [61] [62] [63]

### **I.5. Méthodes d'identification :**

Le développement des méthodes d'identification des espèces et sous-espèces staphylococciques permet aux cliniciens d'obtenir de l'information sur la variété des SCN présents dans les spécimens cliniques et de les considérer comme des agents étiologiques des processus infectieux. [64]

Il existe diverses méthodes d'identification du SCN, tant phénotypiques que génotypiques. [65]

#### **I.5.1. Méthodes phénotypiques :**

De nombreux types de tests manuels et automatisés ont été mis au point pour l'identification des espèces du SCN en fonction de leur caractéristique phénotypique.

Il s'agit notamment du test API Staph, Staph-Zym test et système de microbiologie automatisé BD ; toutefois, la précision de ces méthodes est faible, et elle est de 50 à 70 %. Récemment, plusieurs tentatives ont été faites pour identifier les différentes espèces du SCN utilisant la désorption laser assistée par matrice spectrométrie de masse de temps de vol (MALDI-TOF MS) basé sur différents profils d'expression des protéines. [65]

Toutefois, il existe une grande variation dans les méthodes de traitement de l'échantillon, ce qui entraîne une difficulté dans l'identification des pathogènes dans les cultures mixtes utilisant cette procédure. En outre, l'utilisation de cette méthode est associée à une acquisition initiale de coût élevé, ce qui limite sa mise en œuvre dans de nombreux laboratoires. [66]

#### **I.5.2. Méthodes génotypiques :**

Les méthodes d'identification génotypiques basées sur le séquençage de l'ADN sont plus précises que les tests phénotypiques mentionnés ci-dessus.

Le polymorphisme de longueur des fragments amplifiés (AFLP) est relativement discriminatoire, mais elle est chère et à forte intensité de travail. L'analyse d'hybridation ADN-ADN du génome complet a également été utilisée pour l'identification des espèces de Staphylococcus. Ces deux méthodes ne conviennent pas à un usage courant, et leurs principaux inconvénients comprennent la manipulation d'échantillons après l'étape de la PCR et l'exigence de sondes génétiques, dont la préparation peut prendre du temps. [65]

L'identification des espèces de SCN par séquençage de l'ARN ribosomique 16S (ARNr 16s) est largement acceptée comme une méthode normalisée d'identification bactérienne. Cependant, dans certains cas, la méthode est incapable de différencier les espèces phylogénétiquement proches. Les méthodes d'identification des espèces ont donc été développées sur la base du séquençage d'autres gènes domestiques. Le gène *sodA* a été largement exploité pour l'identification génotypique des espèces de SCN, cette utilisation est expliquée par sa divergence qui est supérieure à celle de l'ARNr. [65]

### **I.6.Sensibilité aux antibiotiques :**

Une augmentation importante et spectaculaire du nombre de souches de SCN résistantes a été observée, en particulier pour la pénicilline, oxacilline/méthicilline, la ciprofloxacine, la clindamycine, l'érythromycine et la gentamicine. [67]

#### **I.6.1. Résistance naturelle à la novobiocine :**

La résistance naturelle à la novobiocine chez les staphylocoques et les bactéries d'autres genres est principalement due à l'accumulation de mutations ponctuelles dans le gène *gyrB*, codant pour la sous-unité d'ADN gyrase B (*Gyrb*), cible de la novobiocine. [68]

Le *S. saprophyticus* a été la première espèce de staphylocoque décrite ayant une résistance naturelle à cet antibiotique. Depuis, d'autres espèces résistantes sont venues compliquer la reconnaissance de *S. saprophyticus*. [8]

De façon intéressante, les espèces de SCN résistantes à la novobiocine sont moins sensibles aux fluoroquinolones que les espèces qui y sont sensibles. Cela pourrait être expliqué par le fait que l'ADN gyrase est une cible commune à la novobiocine et aux fluoroquinolones. [69]

#### **I.6.2. Résistance aux bêta-lactamines :**

La résistance aux bêta-lactamines chez les staphylocoques repose sur deux grands types de mécanismes qui sont identiques pour les SA et pour les SCN :

Un mécanisme de résistance extrinsèque par production d'enzymes inactivant l'antibiotique et ; un mécanisme de résistance intrinsèque par modification des

protéines de liaison à la pénicilline (PLP) ou par acquisition de nouvelles PLPs.  
[70]

### **I.6.2.1. Résistance extrinsèque ou par production de bêta-lactamases (pénicillinase) :**

La plupart des souches de staphylocoques isolées en milieu hospitalier et extra-hospitalier résistent à la pénicilline par production de pénicillinases qui ouvrent le cycle bêta-lactame de la molécule et inactivent l'antibiotique. Ces pénicillinases sont extra-cellulaires, inductibles et généralement codées par des plasmides. Elles inactivent les pénicillines G et V, les aminopénicillines, les carboxypénicillines et les uréidopénicillines. L'expression du gène *blaZ* codant pour les  $\beta$ -lactamases (pénicillinase) staphylococcique est de loin le phénotype de résistance le plus fréquemment rencontré par les SNC, et dans nos jours habituellement plus de 90 % des SCN d'origine clinique, en particulier *S. epidermidis* et *S. haemolyticus*, résistent à la pénicilline. [71] [72]

### **I.6.2.2. Résistance intrinsèque ou résistance hétérogène à la méticilline :**

Environ 80 % à 90 % des isolats de SCN associés aux infections hospitalières sont des isolats résistants à la méticilline. La résistance à la méticilline chez les staphylocoques, pour la plupart des cas, est médiée par le gène *mecA*, qui encode la protéine liant la pénicilline 2A (PLP2A), ce qui entraîne une diminution de l'affinité pour les pénicillines semi-synthétiques. Ce gène est largement disséminé chez les espèces de *Staphylococcus*, ce qui pourrait être dû à des transmissions horizontales entre les isolats du SCN et *S. aureus*. [73] [74]

Le gène *mecA*, est situé sur un grand génome mobile connu sous le nom de staphylocoque cassette chromosome *mec* (SCC *mec*), qui porte également les éléments génétiques pour d'autres résistances aux antibiotiques et transmissibilité. Ce gène a été trouvé dans plus de 80% des isolats de septicémie néonatale tardive aux SCN. Cette résistance à la méticilline était significativement plus élevée dans les isolats slime positifs (81 %) que dans les isolats slime négatifs (57 %). [75] [76]

Il existe aussi d'autres mécanismes de résistance tels que l'hyper-production de bêta-lactamases ou la production des PLPs (protéine liant la pénicilline) normales modifiées, qui ont une faible affinité pour la méticilline. [77]

Aussi les MR-SCN sont résistants aux antibiotiques des autres classes et ceci est à un degré différent, p.ex. > 80% dans des cas des isolats nosocomiaux de *S. epidermidis* présentant des résistances autres que la méticillino-résistance. [78]

Le principal problème de cette résistance réside dans le fait que les infections causées par les souches de staphylocoques résistantes à la méticilline sont difficiles à traiter et pose un problème d'échec thérapeutique. Dans certains cas, les isolats ne sont sensibles qu'aux glycopeptides et aux nouveaux antibiotiques, comme le linezolide, la tigécycline, la daptomycine et la quinupristine/dalfopristine. [79]

### **I.6.3. L'émergence de la résistance aux glycopeptides (vancomycine et teicoplanine) :**

La fréquence de la résistance à l'oxacilline/ Méticilline chez les souches de SCN a augmenté considérablement au cours des dernières décennies. Cela a conduit à l'utilisation fréquente des glycopeptides pour le traitement des infections à SCN. Par conséquent, l'émergence des souches de baisse sensibilité à la vancomycine et à la teicoplanine ; a été signalé. Depuis les années 1990, une augmentation mondiale dans le nombre des souches de SCN résistantes aux glycopeptides a été décrite. [80]

La résistance à la teicoplanine est la plus répandue et l'espèce *S. haemolyticus* semble particulièrement prédisposée à développer ce type de résistance. [81]

Le mécanisme de résistance des SCN aux glycopeptides n'est pas encore très clair. Les profils de sensibilité hétérogènes, y compris la sensibilité réduite à la teicoplanine, peuvent indiquer une certaine prédisposition générale à une résistance intrinsèque à cette classe d'antibiotiques. [82]

Néanmoins, certaines études ont signalé un épaississement de la paroi cellulaire pour les SCN résistants aux glycopeptides (*S. epidermidis* et *S. haemolyticus*). Aussi, certains SCN résistants aux glycopeptides peuvent posséder un excès de sites de fixation du glycopeptide en raison de la surproduction de matériau de peptidoglycane à la paroi cellulaire. [9]



## **Chapitre II**

# **Bactériémies néonatales dues aux staphylocoques coagulase négative**

## Chapitre II : Bactériémies néonatales dues aux staphylocoques à coagulase négative

---

### II-1. Définitions :

#### II.1.1. Nouveau-né :

Selon l'OMS, un nouveau-né est un enfant qui a moins de 28 jours. Ces 28 premiers jours de vie sont pour l'enfant ceux où le risque de décès est le plus élevé. Il est par conséquent crucial qu'une alimentation et des soins appropriés soient dispensés au cours de cette période, à la fois pour améliorer les chances de survie de l'enfant et pour poser les fondations d'une vie en bonne santé. [83]

#### II.1.2. Infection néonatale bactérienne :

Les infections néonatales bactériennes sont séparées en deux groupes :

Les infections néonatales bactériennes précoces ou infection bactérienne materno-foetale et les infections néonatales bactériennes tardives et cela en fonction du délai d'apparition par rapport à la naissance. [84]

Les IMF surviennent dans les 3 à 4 premiers jours de vie. Elles sont responsables de 12 % de la mortalité périnatale, de 9 % de la mortalité néonatale précoce, et de 12 % de la mortalité néonatale tardive. Les infections néonatales tardives primitives se déclarent entre j5 et j28 de vie [85], et sont surtout des infections post-natales et des infections nosocomiales. [86]

L'infection néonatale (INN) est aussi définie par un syndrome clinique de bactériémie caractérisé par des signes et symptômes cliniques survenant chez un nouveau-né de 0 à un mois de vie, pouvant s'étendre jusqu'à 3 mois [87].

#### II.1.3. Bactériémie :

La bactériémie est définie par la présence dans le sang de bactéries viables. Elle peut être transitoire, asymptomatique, ou, au contraire s'accompagner de manifestations cliniques majeures dans ce cas elle peut être intermittente ou continue. [88] [89]

Elle peut être aussi primaire si le germe pathogène isolé dans l'hémoculture n'est pas impliqué dans l'infection d'un autre site, ou secondaire à un foyer, si le micro-organisme isolé dans l'hémoculture est déjà impliqué dans l'infection d'un autre site de l'organisme [90].

Il existe aussi la pseudo-bactériémie qui est définie par la présence d'une hémoculture positive pour un ou plusieurs germes mais dont la croissance ne reflète pas la réalité clinique: Contamination [91].

Pour la vraie bactériémie, en général, un temps de positivité inférieur à 24 heures est considéré comme compatible avec la bactériémie. [92]

## **Chapitre II : Bactériémies néonatales dues aux staphylocoques à coagulase négative**

---

Les vraies bactériémies dues aux SCN, sont définies par l'isolement des mêmes souches de SCN à partir de multiples échantillons de sang prélevés (généralement 02 hémocultures) à différents endroits ou à des intervalles de temps différents, dans ce cas il est plus susceptible de l'incriminer comme un agent pathogène que le considérer comme un contaminant <sup>[93]</sup>.

### **II.2. Epidémiologie :**

La septicémie néonatale demeure l'une des principales causes de morbidité et la mortalité chez les nouveau-nés. Bien que, les progrès réalisés dans les soins néonataux ont amélioré la survie et réduit les complications chez les nourrissons prématurés, la septicémie contribue encore de façon significative à la mortalité et à la morbidité chez nouveau-nés très de faibles poids à la naissance (VLBW < 1500 g) dans les unités de soins intensifs. <sup>[94]</sup>

Les staphylocoques à coagulase négative (SCN) sont les principaux pathogènes impliqués dans le sepsis néonatal tardif, en particulier chez les prématurés. Selon les données les plus récentes des National Institutes of Child Health and Development (NICHD), la mortalité liée à l'infection néonatale chez les nouveaux nés de très faible poids à la naissance (poids à la naissance 1500 grammes) est en moyenne de 10 %, mais peut atteindre 40 % selon l'agent pathogène en cause. Les nouveau-nés prématurés présentent un risque élevé d'infection néonatale, ce qui entraîne une mortalité élevée et des morbidités graves à long terme. <sup>[95]</sup>

### **II.3. Physiopathologie :**

#### **II.3.1. Mode de contamination :**

Les nouveau-nés représentent une population de patients unique et très vulnérable, ceci est principalement dû à l'immaturité immunologique et les barrières cutanées altérées qui jouent un rôle dans la vulnérabilité des nouveau-nés aux infections nosocomiales. Durant la première semaine de vie, le risque des infections aux SCN augmente considérablement avec l'utilisation de cathéters veineux centraux (CVC), la ventilation mécanique, la nutrition parentérale et l'exposition à d'autres procédures invasives pour la peau.

Les SCN sont des habitants communs de la peau et des muqueuses, bien qu'une faible proportion de nouveau-nés acquièrent des SCN par transmission verticale, l'acquisition se fait principalement horizontalement. Par conséquent, les

## Chapitre II : Bactériémies néonatales dues aux staphylocoques à coagulase négative

---

nouveau-nés admis à l'hôpital obtiennent la plupart de leurs microorganismes de l'environnement de l'hôpital, de leurs parents et du personnel. [96] [97] [98]

La transmission par les mains du personnel hospitalier peut conduire à des souches endémiques circulantes pendant une longue période. [97]

### II.3.2. Adhésion et formation de biofilm :

La formation des biofilms est incriminée dans 80 % des infections microbiennes chroniques. Ainsi, les bactéries des biofilms présentent une capacité accrue à survivre en présence de fortes concentrations d'antibiotiques bactéricides. Ce phénomène appelé « tolérance des biofilms aux antibiotiques » est multifactoriel et phénotypiquement associé au mode de vie de biofilm. En effet, lorsque les bactéries quittent le biofilm, elles perdent la majorité de leur tolérance aux antibiotiques. [99] [100]

Les capacités d'adhésion des staphylocoques aux cellules humaines, aux matrices extracellulaires et aux corps étrangers sont des facteurs essentiels des processus de colonisation et d'infection, aboutissant à la formation de ces communautés structurées de cellules bactériennes entourées d'une matrice polymérique autoproduite et adhérant à une surface inerte ou vivante. [101]

La phase initiale d'adhésion va permettre la synthèse et la structuration d'un biofilm nécessaire à la pérennisation de la colonisation et elle est directement impliquée dans la physiopathologie des infections à SCN. En effet,

le *S. epidermidis* et les autres espèces rencontrées en pathologie humaine ont la capacité de sécréter une matrice extra-cellulaire permettant la multiplication bactérienne en exerçant un rôle de barrière vis-à-vis des défenses de l'hôte : inhibition de l'action des peptides antibactériens, de la phagocytose, et de la bactéricidie des polynucléaires neutrophiles (PNN) dépendant d'un dépôt de fraction C3 du complément et d'IgG sur la surface bactérienne. [102]

### II.3.3. Interférence avec le système immunitaire :

Une conséquence grave des infections à SCN est la septicémie. La production des cytokines telles que les facteurs alpha de la nécrose tumorale (TNF alpha), les interleukines-1 et 6 (IL-1 et IL-6) joue un rôle majeur dans la physiopathologie des événements inflammatoires de cette septicémie. En effet, les SCN peuvent interférer avec le système immunitaire en libérant des composants de leur paroi cellulaire, tels que les peptidoglycanes et l'acide téichoïque qui stimulent les lymphocytes humains à produire les TNF alpha, IL-1 et IL-6 d'une manière

## **Chapitre II : Bactériémies néonatales dues aux staphylocoques à coagulase négative**

---

dépendante de la concentration. Cette libération excessive entraîne le syndrome de choc septique qui peut induire la mort du patient <sup>[103]</sup>.

Cependant, L'opsonophagocytose semble être le principal mécanisme de défense de l'hôte contre les espèces de SCN. Chez les nouveau-nés, le complément C3 et les IgG se sont révélés qualitativement et quantitativement déficients, et ces lacunes se rapportent directement au nouveau-né présentant un risque accru de septicémie à SCN. Les SCN obtiennent des résultats relativement de faibles niveaux d'IL-12 p70, IL-18, et IFN- par rapport au *S. aureus*, ce qui conduit à la baisse de la différenciation de Th1 et, par conséquent moins d'immunité adaptative médiée par le Th1. <sup>[104]</sup>

### **II.3.4. Internalisation et persistance dans les cellules hôtes comme une stratégie d'évasion au système immunitaire :**

À l'instar de *S. aureus*, les SCN peuvent passer d'un style d'infection plus agressif à un mode de vie adapté au niveau intracellulaire, et ceci à cause des SCVs (small colony variants) qui ont une vitesse de croissance lente, une morphologie atypique des colonies et des caractéristiques biochimiques inhabituelles, chose qui fait d'eux un défi pour les microbiologistes cliniques pour les identifier. <sup>[105]</sup>

Ce phénotype a une importance primordiale dans la stratégie générale de la survie bactérienne, en outre pour la persistance intracellulaire des staphylocoques à croissance extracellulaire. Ce changement de style de vie qui s'accompagne par une profonde conversion du métabolisme du micro-organisme, affecte drastiquement l'interaction hôte-pathogène, avec des conséquences cliniques majeures conduisant à des infections chroniques et récurrentes, souvent réfractaires à la thérapie. <sup>[106]</sup>

## **II.4. Aspects cliniques :**

### **II.4.1. Principaux caractéristiques cliniques :**

- Bien que les espèces des staphylocoques à coagulase négatif constituent une composante majeure de la microflore normale chez l'homme, leur rôle (en particulier celui de *S. epidermidis*) causant des infections nosocomiales a été reconnu et bien documenté au cours des deux dernières décennies. <sup>[107]</sup>

## Chapitre II : Bactériémies néonatales dues aux staphylocoques à coagulase négative

---

-Les Caractéristiques cliniques d'une septicémie à SCN peuvent varier de subtile à écrasante septicémie et incluent une apnée, augmentation du soutien respiratoire, bradycardie, instabilité de la température, acidose métabolique, intolérance alimentaire, distension abdominale, hypotension, pneumonie, méningite, taux élevé ou diminué de globules blancs, thrombocytopenie et hyperglycémie <sup>[108]</sup>.

### II.4.2. Bactériémie néonatale tardive à SCN :

Le sepsis néonatal tardif concerne les infections contractées pendant le séjour à l'hôpital, c.-à-d. les infections nosocomiales ou associées aux soins de santé, qui sont le plus souvent définies par des preuves cliniques claires de l'infection et au moins un résultat positif découlant d'une hémoculture. [y compris les staphylocoques à coagulase négative (SCN) et les pathogènes fongiques]

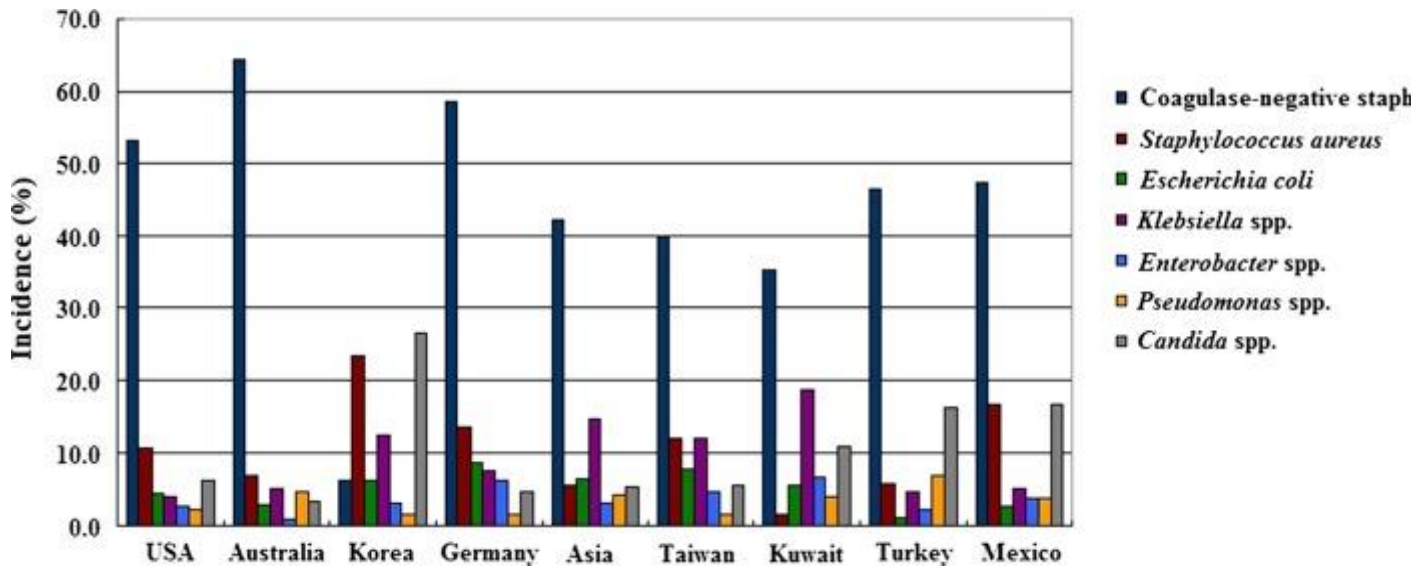
[109]

Cependant, la définition de la bactériémie causée par les SCN est souvent discutable, et il est possible que certaines des infections SCN signalées reflètent des échantillons contaminés <sup>[86]</sup>. Mais, au cours des dernières décennies, les espèces des staphylocoques à coagulase négative (SCN) ont émergé comme l'organisme le plus communément identifié dans les septicémies néonatales tardives <sup>[110]</sup>**Tableau 3 et Figure 8**. L'incidence élevée de ces infections est due non seulement à un taux élevé des procédures invasives chez les patients immunodéprimés, mais également à la capacité de la bactérie à former des biofilms. <sup>[111]</sup>

Le *S. epidermidis* est généralement considéré comme l'espèce la plus fréquente dans ce contexte. Cependant, de récents rapports ont identifié le *S. capitis* comme une cause émergente de bactériémie dans les soins intensifs néonataux. <sup>[112]</sup> Aussi, des études récentes ont révélé une morbidité grave par *S. capitis*, en particulier en raison d'un clone multi-résistant aux médicaments (NRCS-A), qui est endémique sur les unités de soins intensifs néonataux dans le monde. Bien que les infections par le SCN aient été décrites comme relativement bénignes, mais chez les nouveau-nés sensibles : prématurés et faibles poids de naissance <1500g, aussi les nouveau-nés avec des antécédents de cathétérisme intravasculaire prolongé, ou séjour hospitalier plus long, elles sont associées à une morbidité importante, y compris une morbidité respiratoire, des maladies pulmonaires chroniques et parfois la mort. <sup>[72] [113]</sup>

## Chapitre II : Bactériémies néonatales dues aux staphylocoques à coagulase négative

Les survivants d'une septicémie néonatale tardive due aux agents pathogènes en particulier les nouveau-nés sensibles, y compris les SCN présentent à long terme un risque d'une détérioration du développement neurologique, incluant une incapacité majeure et un retard cognitif. <sup>[114]</sup>



**Figure 8 :** Principaux agents pathogènes responsables de la septicémie néonatale d'apparition tardive et leur incidence selon les régions géographiques. <sup>[114]</sup>

**Tableau 3 :** Les germes associés à un sepsis tardif et leur prévalence approximative. <sup>[110]</sup>

<u>Organisms</u>	<u>Fréquence</u>
Gram-positives	75%
Coagulase-negativestaphylococci	60-70%
<i>Staphylococcus aureus</i>	10%
Group B streptococci	3-5%
<i>Enterococcus</i> sp.	3-5%
Group A streptococci	1-2%
Gram-negatives	20%
<i>Escherichia coli</i>	

## Chapitre II : Bactériémies néonatales dues aux staphylocoques à coagulase négative

	5-7% each
<i>Klebsiella</i>	
<i>Enterobacter</i>	
<i>Citrobacter</i>	1-2% each
<i>Pseudomonas</i>	
<i>Serratia</i>	
<i>others</i>	
<i>Candida sp.</i>	5%

### II.4.3. Bactériémie persistante à SCN :

Les infections à SCN ont une tendance à persister, avec ou sans fièvre ni autres signes d'infection, et souvent en association avec une thrombocytopénie, aussi avec une augmentation dans le taux du CRP. <sup>[115]</sup>

- La plupart des cas de bactériémies persistantes dues aux SCN sont dus à une endocardite qui doit être prise en considération. Aussi, les cathéters veineux centraux prédisposent probablement, bien qu'une bactériémie persistante à SCN peut se produire chez les nouveau-nés qui n'ont jamais eu de cathéter veineux central.

-Les facteurs de risque d'une infection persistante à SCN sont la durée de la nutrition parentérale, l'hydrocortisone, antibiothérapie inadéquate, ventilation mécanique avant l'infection, intubation endotrachéale, les cathéters

Intraveineux et la production de biofilms. <sup>[116]</sup>



**Chapitre III**  
**Critères d'incrimination**  
**des staphylocoques coagulase**  
**négative**

Les SCN ou « staphylocoques blancs » sont reconnus majoritairement comme des bactéries opportunistes responsables d'infections nosocomiales. Certains facteurs favorisent la colonisation parmi lesquels la prématurité des nouveau-nés, l'immuno-dépression (vandesch et al, 1995), l'implantation de divers corps étrangers tels que les prothèses, les stimulateurs cardiaques, les cathéters vasculaires, les shunts de dérivation du LCR (huebneret al 1999) ou encore la multi-résistance de certains SCN aux antibiotiques. <sup>[117]</sup>

### III.1.Prématurité :

#### III.1.1. Définition :

Le terme prématurité désigne selon l'OMS les bébés nés vivants avant la fin de 37 semaines de grossesse. <sup>[83]</sup>

Il existe des sous catégories de naissances prématurées fondées sur l'âge gestationnel :

-Extrêmement prématuré : moins de 28 semaines.

-Très prématuré : de 28 à 32 semaines.

-Prématuré moyen à tardif : 32 à 37 semaines. <sup>[83]</sup>

On distingue également la prématurité spontanée et la prématurité induite (ou consentie) résultant d'une décision médicale d'arrêter la grossesse avant son terme pour une pathologie maternelle ou fœtale. <sup>[118]</sup>

#### III.1.2. Implication de la prématurité dans les bactériémies à SCN :

À la naissance, le système immunitaire adaptatif du nouveau-né n'était pas éduqué. Pour se protéger contre l'infection, les nouveau-nés doivent donc compter fortement sur les réponses immunitaires innées et sur les mécanismes immunitaires adaptatifs passifs acquis de la mère (p. ex., transfert transplacentaire d'anticorps), qui sont déficients chez les nouveau-nés prématurés. Ces derniers cumulent alors les facteurs de risque d'infection qui sont le faible transfert d'IgG maternelles, l'infection ovulaire primitive (Chorioamniotite) lorsqu'elle existe, ainsi que l'incidence des IMF septicémiques. <sup>[119][120][121]</sup>

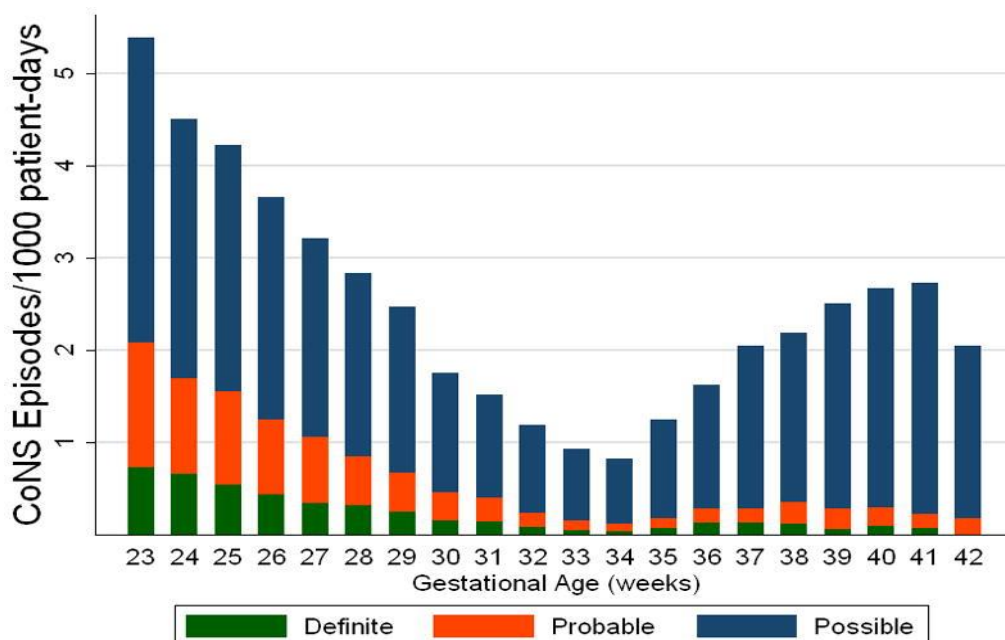
On cite aussi l'immaturation des fonctions des polynucléaires, dont le chimiotactisme et la bactéricidie, qui contribuent à la mauvaise réponse antimicrobienne. L'immunité humorale postnatale (IgG et IgA) est induite par la colonisation microbienne, en particulier digestive. <sup>[121]</sup> La cinétique de cette dernière varie en fonction de l'âge postnatal mais aussi de l'âge gestationnel, de l'alimentation, et au lait maternel ou artificiel. La colonisation débute dès les premières heures de vie, pour atteindre un équilibre entre les bacilles à Gram négatif, les cocci à Gram positif et les anaérobies, avant la fin de la première

semaine chez le nouveau-né à terme et les staphylocoques sont présents dès le quatrième jour de vie. Chez le grand prématuré, la colonisation digestive est ralentie, elle est mono- ou pauci-microbienne pendant 8 à 10 jours, et est constituée essentiellement de staphylocoques coagulase négative (SCN) [122] [123]. Ces déséquilibres inter-microbiens induits par une stase digestive ou l'antibiothérapie peuvent être à l'origine d'une translocation et donc de bactériémie secondaire ; facilitées par l'absence d'IgA sécrétoires à la naissance et le déséquilibre microbien. [124]

Chaque année, on estime que 15 millions de bébés naissent avant terme (avant 37 semaines de gestation) et ce nombre augmente selon l'OMS. Environ 20% des prématurés de très faible poids à la naissance (moins de 1500 g) sont atteints d'une septicémie néonatale tardive (après 3 jours de vie). La moitié de ces infections sont causées par SCN et sont associées à un taux de mortalité de 9%.

*S.epidermidis* représente de 60% à 93% des infections causées par SCN, avec des contributions moindres de *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. warnei*, *S. saprophyticus*, *S. cohnii*, *S. capitis* et d'autres espèces.

Les analyses épidémiologiques ont identifié plusieurs facteurs de risque pour l'infection à SCN, notamment l'âge gestationnel bas, et le faible poids à la naissance. [125]



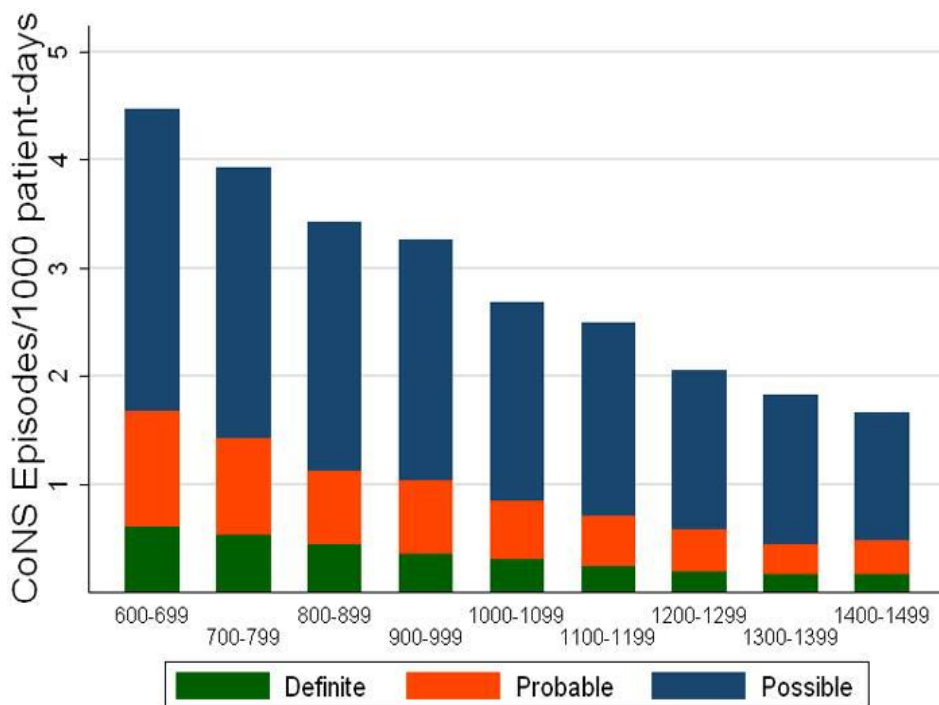
**Figure 9:** Le taux des infections à SCN selon l'âge gestationnel chez les nouveau-nés entre 23 et 42 semaines par 1000 jours-patients. [126]

Les nouveau-nés prématurés sont prédisposés aux infections invasives à SCN. Les raisons en sont notamment le système immunitaire immature, ainsi que les

barrières cutanées et les muqueuses altérées des nouveau-nés prématurés car cette perméabilité de la barrière cutanée facilite, le passage systémique des antiseptiques, aussi expose le prématuré à des risques toxiques, ce qui réduit la gamme des antiseptiques utilisables et limite leur durée de contact. [127] [128]

En outre, les nourrissons extrêmement prématurés ou de très faibles poids à la naissance sont régulièrement exposés à des procédures invasives, y compris l'insertion de corps étrangers, pendant les soins intensifs néonataux, où les prématurés de poids de naissance (PN) inférieur à 1500 g ont un risque relatif (RR)  $\times$  6,8. Aussi, ils cumulent une immaturité plus importante au plan immunitaire et digestif, un besoin prolongé de ventilation, invasive ou non, de cathéters centraux et d'alimentation parentérale. De plus, l'utilisation d'anti-H2 et les perfusions de lipides accroissent le risque d'infections nosocomiales (IN). Les antibiotiques administrés par voie orale ou par voie parentérale, lorsqu'ils sont excrétés par voie biliaire sous forme active, induisent un déséquilibre inter-microbien, diminuant, voire faisant disparaître les souches sensibles et augmentant la concentration des souches résistantes et le risque de translocation. [9] [121]

La septicémie d'apparition tardive survient chez environ 25 % des nouveau-nés de très faible poids à la naissance (1500 g) pendant leur hospitalisation. Les staphylocoques à coagulase négative (SCN) sont la cause la plus fréquente de septicémie tardive, représentant de 30 à 50 % de tous les épisodes. [129]



**Figure 10:** Infections à staphylococques coagulase-négative selon le poids à la naissance -600-1499-des nouveau-nés par 1000 patient-jours. [126]

La prématurité est parmi les principaux facteurs de risque et le SCN est plus souvent responsable des bactériémies secondaires, il peut être aussi impliqué dans les infections ostéo-articulaires. Les nouveau-nés prématurés sont prédisposés, particulièrement, aux infections invasives à SCN telles que la septicémie, l'endocardite, la méningite et les infections liées au corps étranger entraînant un séjour prolongé à l'hôpital, la morbidité et la mortalité. <sup>[130]</sup>

### III.2. Immuno-dépression:

#### III.2.1. Définition :

Immuno-dépression ou également dit « l'incompétence immunitaire » est l'incapacité d'un organisme à développer une réponse immunitaire normale. Cela peut être dû à des maladies chroniques (diabète, VIH, maladies rhumatologiques et oncologiques, syndrome de carence en anticorps due aux troubles génétiques, insuffisance rénale chronique), malnutrition ou encore un traitement immunosuppresseur (chimiothérapie, transplantation de moelle osseuse ou d'organe). <sup>[131]</sup>

#### III.2.2. Implication de l'immunodépression dans les bactériémies à SCN :

Chez les patients immunodéprimés, le système immunitaire est affaibli, ce qui réduit la capacité du corps à lutter contre les infections et d'autres maladies. <sup>[132]</sup>

La majorité des SCN sont des bactéries opportunistes essentiellement responsables d'infections nosocomiales et l'immuno-dépression favorise ces infections. <sup>[133]</sup>

Certains composants de la réponse immunitaire sont particulièrement importants pour prévenir la septicémie due aux SCN. Le système immunitaire est traditionnellement décrit en termes de systèmes immunitaires innés et adaptatifs. Le système immunitaire inné est responsable de la réponse « naïve » plus rapide et de première ligne à l'infection <sup>[130]</sup>.

L'immunosuppression ou un système immunitaire immature représentent d'autres facteurs de risque pour les infections SCN indépendantes du corps étranger. <sup>[130]</sup>

Chez les patients neutropéniques, ce groupe de germes (SCN) est le principal agent responsable de la septicémie. <sup>[134]</sup>

Les patients greffés d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques sont sensibles également aux infections staphylococciques à coagulase négative. Cette sensibilité est principalement due à l'immunosuppression, au cathétérisme intravasculaire et à la dégradation des muqueuses ou de la peau. <sup>[135] [136]</sup>

Ces infections se manifestent le plus souvent sous forme d'infection sanguine par *S. epidermidis* et sont dues à un cathéter intraveineux infecté. La mucosite et la dégradation de l'intégrité des muqueuses gastro-intestinales, liées à la chimiothérapie cytotoxique ou à la radiothérapie, peuvent constituer une autre source de bactériémie staphylococcique à SCN. <sup>[137] [138]</sup>.

### III.3. Cardiopathie :

Les staphylocoques coagulase négative SCN ont été reconnus comme des agents pathogènes importants dans les infections nosocomiales, en particulier en lien avec des matières étrangères implantées. En opération cardiaque, ils sont parmi les pathogènes les plus courants isolés des plaies sternales infectées. <sup>[72]</sup>

#### III.3.1. Infections d'appareils électroniques implantables cardiovasculaires :

L'endocardite infectieuse de la valvule prothétique (PVIE) est l'un des types d'infection les plus graves le plus souvent causée par les SCN. Une étude observationnelle menée auprès de plus de 500 patients atteints de PVIE a révélé que dans 16 % des cas l'agent pathogène responsable est SCN, 82 % de ces isolats ont été identifiés comme *S. epidermidis*. Des études récentes ont démontré que les SCN étaient la cause la plus fréquente (45.5%) des infections cardiaques par un implant électronique <sup>[139]</sup>. Les patients ayant subi une transplantation cardiaque courent un risque accru d'infections des plaies sternales et de médiastinite causées par des staphylocoques à coagulase négative. <sup>[72] [92] [139] [140]</sup>

Une infection par un appareil électrophysiologique cardiaque (stimulateur cardiaque, défibrillateur) survient dans 1 % à 2 % des procédures de placement de l'appareil; où les staphylocoques à coagulase négative (principalement des *S. epidermidis*) représentent environ 50 % à 60 % de ces infections <sup>[141] [142] [143]</sup>. L'infection peut être limitée à la poche ou peut se propager via des dérivations intravasculaires pour impliquer des tissus endocardiques. Un quart des infections par stimulateur cardiaque se produisent de façon aiguë dans le mois qui suit l'insertion, mais des retards allant de 1 à 2 ans sont couramment observés. Les facteurs impliqués dans le risque accru d'infection comprennent le diabète, la corticothérapie concomitante, le repositionnement urgent des électrodes et les maladies de la peau. <sup>[140]</sup>

### III.4. Autres Facteurs :

#### III.4.1. Patients subissant une dialyse péritonéale :

Les staphylocoques à coagulase négative, qui représentent de 25% à 50% des cas, sont la cause la plus fréquente de péritonite chez les patients subissant une dialyse péritonéale <sup>[144]</sup>. Le *S. epidermidis* est responsable de 50% à 80% des infections causées par les staphylocoques à coagulase négative, avec une grande variété d'autres espèces de SCN moins fréquemment observables <sup>[145]</sup>. La propagation clonale de staphylocoques à coagulase négative a été documentée dans certains centres <sup>[146] [147]</sup>. Les SCN accèdent au péritoine par la peau du patient, par la voie intra-luminale ou par la voie péri-luminale.

#### III.4.2. Patients brûlés :

Il n'est pas surprenant que les grands brûlés aient un taux d'infection sanguine exceptionnellement élevé. Le taux d'infection de la circulation sanguine associée à la ligne centrale est plus élevé dans les unités brûlées (3,7 par 1000 jours de CVC (cathéters veineux centraux)) que dans toute autre unité étudiée, et les staphylocoques coagulase négative sont parmi les pathogènes les plus fréquemment isolés. Ces infections sont associées à une augmentation de la morbidité et de la durée du séjour à l'hôpital, ce qui souligne la nécessité d'une attention scrupuleuse à l'insertion de CVC et aux lignes directrices en matière de soins. <sup>[148] [149] [150]</sup>

#### III.4.3. SCN en neurochirurgie :

L'infection post-neurochirurgicale reste peu fréquente mais grave, s'accompagnant d'une lourde morbidité et mortalité. Les staphylocoques, particulièrement, les SCN occupent une place de choix dans cette pathologie. Toutefois, sa présence dans un prélèvement pose moins de problèmes diagnostiques que dans les autres disciplines car il est tenu pour responsable de l'infection dans la majorité des cas où il est isolé. Cinq types d'infections peuvent survenir en période post-opératoire : les infections de paroi, les ostéites, les infections du LCR (méningites et ventriculites), celles du parenchyme cérébral (abcès et empyèmes), enfin les infections sur matériel (shunts essentiellement). <sup>[117]</sup>

#### III.4.4. Patients subissant autres progrès médicaux :

Les SCN sont la cause la plus fréquente des infections pour la plupart des patients qui ont un cathéter urinaire en place, ont récemment subi une chirurgie des voies urinaires ou une transplantation rénale, ou ont connu une maladie rénale ou une vessie neurogène ou une uropathie obstructive. Ils sont la cause d'environ 3 % des infections nosocomiales des voies urinaires, où le *S. epidermidis* est responsable de 90 % de ces isolats. <sup>[151]</sup>

Les staphylocoques coagulase négatif sont facilement récupérés des cultures conjonctivales de patients en chirurgie pré-ophtalmologique et il n'est donc pas surprenant qu'ils soient la cause la plus fréquente d'endophtalmie postopératoire, responsable de 60 à 70 % des cas. <sup>[152] [153]</sup>

Le cerclage cervical pour prévenir une fausse couche tardive ou un accouchement prématuré a été incriminé dans la survenue d'infection à staphylocoque. <sup>[154]</sup>

### **III.4.5. Rupture prolongée de la poche des eaux (rupture prématurée des membranes) :**

Une rupture prolongée de la poche des eaux entraîne une augmentation des infections fœtales, dont la fréquence est multipliée par 10 à 100 après 24 heures. Au-delà de 48 heures, le taux d'infections reste stable. <sup>[121]</sup>

### **III.4.6. Un traitement maternel :**

Un traitement maternel peut perturber les défenses immunitaires comme la chimiothérapie ou bien la corticothérapie au long cours qui entraînent un risque accru d'infection fœtale.

[121]



**Chapitre IV**  
**Rôle du laboratoire**  
**de microbiologie dans**  
**le diagnostic des bactériémies**  
**dues aux SCN**

## Chapitre IV : Rôle du laboratoire de Microbiologie dans le diagnostic des bactériémies à SCN

---

### Chapitre IV : Rôle du laboratoire de microbiologie dans le diagnostic des bactériémies dues aux SCN :

Il est difficile de déterminer l'importance clinique des staphylocoques à coagulase négative isolés des hémocultures, et divers paramètres cliniques et de laboratoire devraient être examinés au moment de faire cette détermination. Il ne s'agit pas d'un problème banal parce que les contaminants traités comme de véritables pathogènes entraînent un traitement antibiotique inutile, l'émergence d'une résistance aux antibiotiques, l'utilisation excessive des ressources de laboratoire, les effets secondaires et la toxicité associés aux antibiotiques et une augmentation des coûts. <sup>[155]</sup>

Le problème le plus difficile dans les diagnostics des infections à SCN est l'évaluation de leur pertinence clinique. Ainsi, la tâche diagnostique principale consiste à évaluer si un isolat de SCN donné représente une contamination du spécimen pendant l'échantillonnage et le traitement, une colonisation physiologique de la peau ou des muqueuses, ou une infection cliniquement significative. Cette situation difficile devient encore plus compliquée dans le cas des infections poly-microbiennes par les SCN, en particulier pour le choix des antibiotiques pour la thérapie si les isolats présentent des schémas de susceptibilité différents. Enfin, ce dilemme clinique et diagnostique crucial ne peut être résolu qu'en étroite collaboration entre cliniciens et spécialistes de laboratoire de microbiologie. <sup>[9]</sup>

#### IV.1. Critères d'incrimination des SCN dans les bactériémies néonatales :

La fiche de renseignements joue un rôle crucial pour cette étape de diagnostic bactériologique. Effectivement, afin de déterminer l'aspect pathogène ou contaminant d'un SCN isolé d'un flacon d'hémoculture on doit étudier les renseignements cliniques du patient et surtout quand il s'agit d'un nouveau-né.

Ainsi, pour les nouveau-nés, les SCN sont considérés comme responsables de bactériémies en cas de : Prématurité, Positivité du flacon d'hémoculture dans les 24H qui suivent le prélèvement sanguin et Isolement de la même espèce à partir de plusieurs flacons d'hémoculture.

D'autres paramètres de laboratoire qui peuvent avoir une certaine utilité pour différencier les contaminants des pathogènes comme le typage moléculaire <sup>[156]</sup> <sup>[157]</sup> <sup>[158]</sup> et la production de biofilms <sup>[159]</sup>. Kitao et ses collègues <sup>[160]</sup> ont noté que plus de la moitié des isolats de *S. epidermidis* obtenus à partir de cultures sanguines possédaient des gènes pour la production de biofilm (icaAB) et la résistance à la méthicilline (mecA), alors que seulement 1,5 % des isolats de la peau étaient positifs par PCR pour ces marqueurs potentiels d'infection clinique.

### IV.3. Diagnostic bactériologique :

#### IV.3.1. Etude bactériologique des flacons d'hémoculture :

Les hémocultures sont les prélèvements les plus fréquents en milieu hospitalier, elles doivent s'effectuer au pic fébrile, au moment de l'hypothermie et avant toute antibiothérapie ou après une fenêtre thérapeutique tout en respectant les règles d'asepsie et les modalités de prélèvement (annexe 2). Le volume de sang prélevé en néonatalogie est compris entre 1-2 ml, effectué généralement selon le poids.

Les flacons d'hémoculture doivent être acheminés au laboratoire dès que possible étiquetés et accompagnés d'une fiche de renseignements. <sup>[161]</sup>

L'étude des hémocultures est faite par deux méthodes :

**-Méthode conventionnelle** : l'inspection macroscopique journalière (1-2 fois par jours) des flacons par mirage, vise à déceler des signes d'une croissance microbienne qui sont :

-Sur la gélose : présence de colonies

-Dans le bouillon : apparition d'un trouble ou d'une hémolyse

Un flacon négatif montrera un culot globulaire rouge vif et le bouillon reste limpide.

**-Méthode automatisée** : les flacons sont incubés dans le bactec jusqu'à signalement de la positivité et maximum pendant 07 jours pour les faire sortir négative.

Le principe général de détection de la croissance microbienne repose en une mesure indirecte du dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) dégagé par les bactéries soit par réflectométrie (BacT/ALERT) soit par fluorimétrie (Bactec). Une alarme visuelle et/ou sonore avertit de tout résultat positif. <sup>[162]</sup>

L'automatisation joue un rôle primordial dans le diagnostic des bactériémies, elle a amélioré les performances de l'hémoculture par :

-Diminution des délais de réponse grâce à une surveillance automatique et continue de la croissance microbienne.

-Augmentation de la vitesse de croissance.

## Chapitre IV : Rôle du laboratoire de Microbiologie dans le diagnostic des bactériémies à SCN

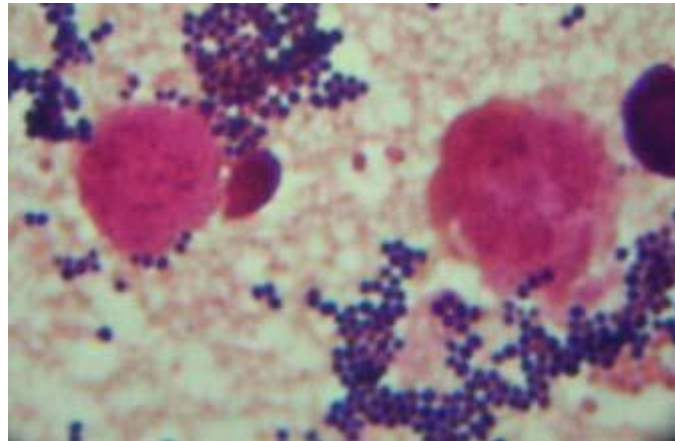
-Amélioration de l'assurance qualité. <sup>[162]</sup>

### IV.3.2. Identification bactériologique des SCN :

#### IV.3.2.1. Examen direct :

L'examen direct du prélèvement s'il est possible donne une orientation diagnostique importante. En effet, l'association de Cocci Gram positif et de polynucléaires dans un prélèvement évoque fortement une infection à staphylocoque. Cependant, le diagnostic définitif du genre et de l'espèce ne sera obtenu qu'après la culture et l'identification des souches. <sup>[163]</sup>

L'examen direct se fait après incubation dans l'automate d'hémoculture, lorsque le flacon est reconnu positif par l'automate. <sup>[164]</sup>



**Figure 11** : Amas de staphylocoque après coloration de Gram. <sup>[165]</sup>

#### IV.3.1.2. Isolement et mise en culture :

L'isolement et la culture des SCN sont relativement faciles et simples, sur des milieux usuels, enrichi ou sélectif de type Chapman. <sup>[163]</sup>

#### IV.3.1.3. Identification biochimique:

Les souches sont phénotypiquement identifiées par les méthodes standards d'identification basées sur la coloration de gram, la morphologie, la catalase positive (ID color catalase ; biomerieux, mary l'étoile, France), la non agglutination des colonies avec test pasteurix staph plus (biorad, marne la coquette, France), et la non production de la coagulase libre en présence du plasma lyophilisé de lapin. <sup>[163]</sup> D'un point de vue diagnostique et clinique, il est essentiel de faire une distinction claire et valide entre les espèces SCN et les espèces SCP, ces dernières étant majoritairement *S. aureus* dans les spécimens cliniques humains. L'identification par les espèces des SCN associés à

## Chapitre IV : Rôle du laboratoire de Microbiologie dans le diagnostic des bactériémies à SCN

---

l'infection, en particulier dans le cas d'une culture pure, est devenue une coutume. Parmi les SCN, la reconnaissance précise de *S. lugdunensis* est d'une importance particulière. <sup>[9]</sup> <sup>[166]</sup>

L'approche standard pour la détection et l'identification comprend la culture sur une gélose sanguine non sélective ainsi que dans un bouillon d'enrichissement, suivie de procédures biochimiques et autres procédures connexes, y compris l'utilisation de systèmes commerciaux à des fins d'identification. Aujourd'hui, les approches d'identification biochimique sont de plus en plus remplacées par l'application de l'ionisation par désorption laser matricielle – temps de vol de la spectrométrie de masse (**MALDI-TOF MS**)= matrix-assisted laser desorption/ionization–time of flight mass spectrometry. <sup>[9]</sup>

**Chapitre V**  
**Traitement et prévention**

### **V.1. Traitement :**

#### **V.1.1. Généralités :**

Les points clés qui doivent être pris en considération pour le traitement et la prise en charge des infections à SCN sont : le site de l'infection, l'état immunitaire du patient à titre d'objectif particulier, la présence de corps étrangers insérés ou implantés, la morbidité associée au retrait de cet instrument, la sensibilité aux antibiotiques et les considérations pharmacocinétiques/dynamiques des antibiotiques. Il faut aussi prendre en considération que le traitement anti-infectieux des infections SCN est essentiellement entravé par deux faits : la prévalence élevée de la résistance acquise et l'implication de la formation de biofilm qui est un principe majeur dans de nombreuses infections associées typiquement à des matériels étrangers. [167] [72]

#### **V.1.2. La prise en charge du nouveau-né :**

La nature subtile et non spécifique des signes cliniques, ainsi que la progression rapide de la septicémie néonatale rendent le diagnostic précoce et le traitement antimicrobien cruciaux pour la bonne prise en charge des nouveau-nés. Tout retard dans de l'initiation de traitement antibiotique expose le nouveau-né atteint de septicémie à un plus grand risque de mortalité. Néanmoins, les études pharmacocinétiques sur lesquelles reposent les doses et les intervalles de doses recommandés montrent des variations selon l'âge gestationnel, le poids à la naissance, le retard de croissance et l'âge postnatal, de sorte que les recommandations relatives à la posologie sont souvent complexes, ce qui rend la toxicité un grand problème chez les nouveau-nés. Pour cette raison, il faut savoir les rechercher pour une prise en charge précoce adaptée. [168]

[169] [116]

##### **V.1.2.1. Les gestes à faire :**

Le traitement principal est l'antibiothérapie systémique appropriée et le retrait de l'implant coupable [170]. Si un patient cathétérisé présente une seule culture sanguine positive à SCN, alors des cultures supplémentaires d'échantillons de sang provenant du cathéter présumé et d'une veine périphérique devraient être effectuées, avant le début du traitement antimicrobien. Car avant de commencer l'antibiothérapie, il est important d'évaluer les preuves disponibles pour distinguer une infection d'une contamination de culture, pour éviter les

traitements inutiles, donc un prélèvement bactériologique avec antibiogramme avant d'entreprendre le traitement est indispensable. <sup>[171][172]</sup>

### V.1.2.2. Traitement empirique :

Bien que les infections de la circulation sanguine dues aux staphylocoques à coagulase négative chez les nouveau-nés prématurés soient associées à une morbidité à court terme importante, ainsi qu'à une déficience neurodéveloppementale à long terme, elles ne sont pas associées à une augmentation de la mortalité. Avec l'amélioration des techniques de culture sanguine qui fournissent des résultats de culture en temps réel, une thérapie empirique étroite avec un antibiotique antistaphylococcal  $\beta$ -lactam tel que la nafcilline combiné avec un aminoglycoside, pourrait être amorcée chez les nouveau-nés non colonisés par le SARM et modifiée si le rétablissement des agents pathogènes suggère une autre couverture antimicrobienne. En outre, il a été démontré qu'une telle stratégie réduit l'utilisation de la vancomycine dans l'unité de soins intensifs néonataux <sup>[173][174]</sup>.

### V.1.2.3. Traitement directe :

Une fois que les agents pathogènes ont été identifiés, ainsi que l'antibiorésistance et le site d'infection ont été connus, une antibiothérapie appropriée devrait être administrée. Étant donné que la majorité, si ce n'est pas la totalité, des isolats de staphylocoques à coagulase négative sont résistants aux  $\beta$ -lactamines, y compris les pénicillines résistantes à la pénicillinase, la vancomycine demeure le médicament de choix pour les infections éprouvées. Elle est l'antibiotique le plus fréquemment utilisé par les unités néonatales où le SARM est endémique, mais son utilisation peut être réduite en limitant la thérapie empirique chez les nouveau-nés atteints d'une infection grave aux staphylocoques coagulase à négative ou SARM, et par interruption du traitement après 48 h quand les résultats de la culture sanguine sont stériles.

Dans les cas de bactériémie staphylococcique à coagulase négative persistante sans source peuvent bénéficier de l'ajout de rifampine <sup>[175]</sup>.

La clindamycine, la telavancine, le tedizolid et la dalbavancine <sup>[170]</sup> ainsi que la linezolid et la daptomycine sont des thérapies alternatives qui devraient être réservées à l'échec du traitement ou à la résistance aux médicaments de première ligne. <sup>[175]</sup>



### V.2. Prévention:

Étant donné que les infections présentées par les SCN ont tendance à être difficiles à éradiquer, l'emphase est mise sur la prévention de l'exposition du dispositif à l'agent pathogène ainsi que sur la colonisation en cas d'exposition. Le principal moyen d'atteindre ces objectifs est le respect strict des bonnes pratiques de lutte contre les infections. On estime que de 6 à 32 % de toutes les infections nosocomiales pourraient être prévenues grâce à une meilleure application des procédures de contrôle des infections. <sup>[176]</sup>

Vu que l'infection croisée est une possible source d'infection aux SCN liée aux CVC (Worthington et coll., 2000), les stratégies pour prévenir ces infections sont les mêmes utilisées pour la prévention des infections nosocomiales. En milieu hospitalier, pilier de la prévention contre la septicémie néonatale comprend un respect constant des mesures d'hygiène, l'organisation architecturale, l'isolement des nouveau-nés colonisés par un germe résistant aux antibiotiques, l'asepsie des systèmes de circulation, la propreté des locaux et l'utilisation de matériels à usage unique, la formation du personnel soignant ainsi que les mesures individuelles qui sont fondées sur l'asepsie des soins grâce au lavage strict des mains avant et après chaque manipulation d'enfant par un soluté hydroalcoolique et le port d'un vêtement protecteur spécifique à chaque nouveau-né. les procédures aseptiques minutieuses dans la gestion des lignes intraveineuses <sup>[177]</sup> soins de la peau; utilisation judicieuse des antibiotiques; promouvoir la nutrition entérale précoce (par opposition à la nutrition parentérale), de préférence avec du lait maternel (c.-à-d. pour améliorer les défenses immunitaires gastro-intestinales du nouveau-né), sinon l'utilisation d'une salle blanche en pharmacie et/ou d'un flux laminaire dans les services pour la préparation des solutés de perfusion et des alimentations parentérales ce qui permet de réduire le risque de contamination des fluides et donc d'infection secondaire.; diminuer les interventions invasives (p. ex., retrait rapide des CVC, réduction de la ventilation mécanique). <sup>[178] [179] [180]</sup>

Et enfin une surveillance continue est essentielle pour surveiller les taux d'infection et cibler les mesures de façon appropriée. <sup>[172]</sup>

# **Partie pratique**

### **I. Objectif :**

#### **I.1. Objectif principal :**

Evaluer la prévalence des bactériémies néonatales à staphylocoques à coagulase négative.

#### **I.2. Objectifs secondaires :**

Déterminer les facteurs de risque qui peuvent engendrer une bactériémie à SCN chez les nouveau-nés.

Etudier le profil de résistance aux antibiotiques des espèces de SCN.

### **II. Matériels et méthodes :**

#### **II.1. Lieu d'étude :**

Notre étude s'est déroulée au laboratoire de microbiologie de la clinique Mère-Enfant Hassiba Ben Bouali (HBB) du Centre Hospitalo- Universitaire de Blida.

#### **II.2. Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude rétro-prospective descriptive et analytique, menée sur une période de deux années allant du mars 2018 au mars 2020.

#### **II.3. Recueils des données :**

- Nous avons fait appel à une fiche d'exploitation comportant :
- Nom, Numéro de demande, année de demande, âge, service.
- Prématurité ou non, âge gestationnel.
- Présentation ou non d'un probable facteur de risque.
- Positivité ou négativité de l'hémoculture.
- L'espèce de SCN isolée.
- Antibiogramme.

#### **II.4. Population étudiée :**

Notre population était constituée de patients nouveau-nés dont l'âge est compris entre 0 et 28 jours.

##### **II.4.1. Critères d'inclusion :**

Notre étude a porté sur tout échantillon d'hémoculture arrivé au laboratoire de microbiologie de l'unité Hassiba Ben Bouali CHU-Blida en provenance du service de néonatalogie et dont l'âge est compris entre 0 et 28 jours.

On a incriminé aussi les deux sexes.

### **II.4.2. Critères d'exclusion :**

Tout échantillon d'hémoculture des patients non nouveau-nés.

Tout échantillon d'hémoculture dont le résultat est non trouvé.

### **II.5. Analyse bactériologique des hémocultures : (du fin janvier au 10mars 2020)**

#### **II.5.1. Recueil des hémocultures :**

Les hémocultures étaient réalisées par ponction veineuse périphérique ou de la veine fémorale et parfois au niveau du cathéter veineux central. Une quantité de 1 à 3 ml de sang prélevée est ensuite injectée dans un flacon d'hémoculture pédiatrique. Les hémocultures étaient réalisées chaque fois qu'une bactériémie est suspectée chez les patients présentant un syndrome infectieux.

Le prélèvement s'est effectué le plus tôt possible dans l'évolution de la maladie, avant tout traitement antibiotique (ou avant l'administration de la prochaine dose d'antibiotique), pendant l'accès fébrile s'il existe.

Il est nécessaire de ne plus toucher la peau à l'endroit de la ponction ; afin d'éviter la contamination de l'échantillon par les bactéries de la flore cutanée telles que les staphylocoques à coagulase négative et de désinfecter les bouchons de caoutchouc des flacons à hémoculture avec de l'alcool iodé (respecter ce temps de contact). (Voir annexe2)

-Méthode d'étude : Les prélèvements reçus au laboratoire avec leur fiche de renseignement sont enregistrés dans un registre spécial pour les prélèvements d'hémocultures. Les flacons sont mis directement à l'automate ou à l'étuve pour la méthode conventionnelle.

### II.5.2. Culture :

Les flacons sont incubés dans le BD BACTEC FX40 (le système d'automate utilisé à la clinique HBB) jusqu'à signalement de la positivité et maximum pendant 07-10 jours pour les faire sortir négatives. (Voir annexe 8) (Figure 13)

Le principe de détection de la croissance bactérienne est la mesure du CO<sub>2</sub> libéré dans les flacons.

Pour les méthodes conventionnelles, les flacons sont incubés à l'étuve pendant 7 jours, ils sont inspectés chaque jour ou mieux deux fois par jour en vue de rechercher des signes témoignant d'une croissance visible (détection visuelle de la croissance bactérienne). Cette méthode nécessite un repiquage précoce après 24 h d'incubation (figure 14).

Les flacons positifs sont ensemencés sur :

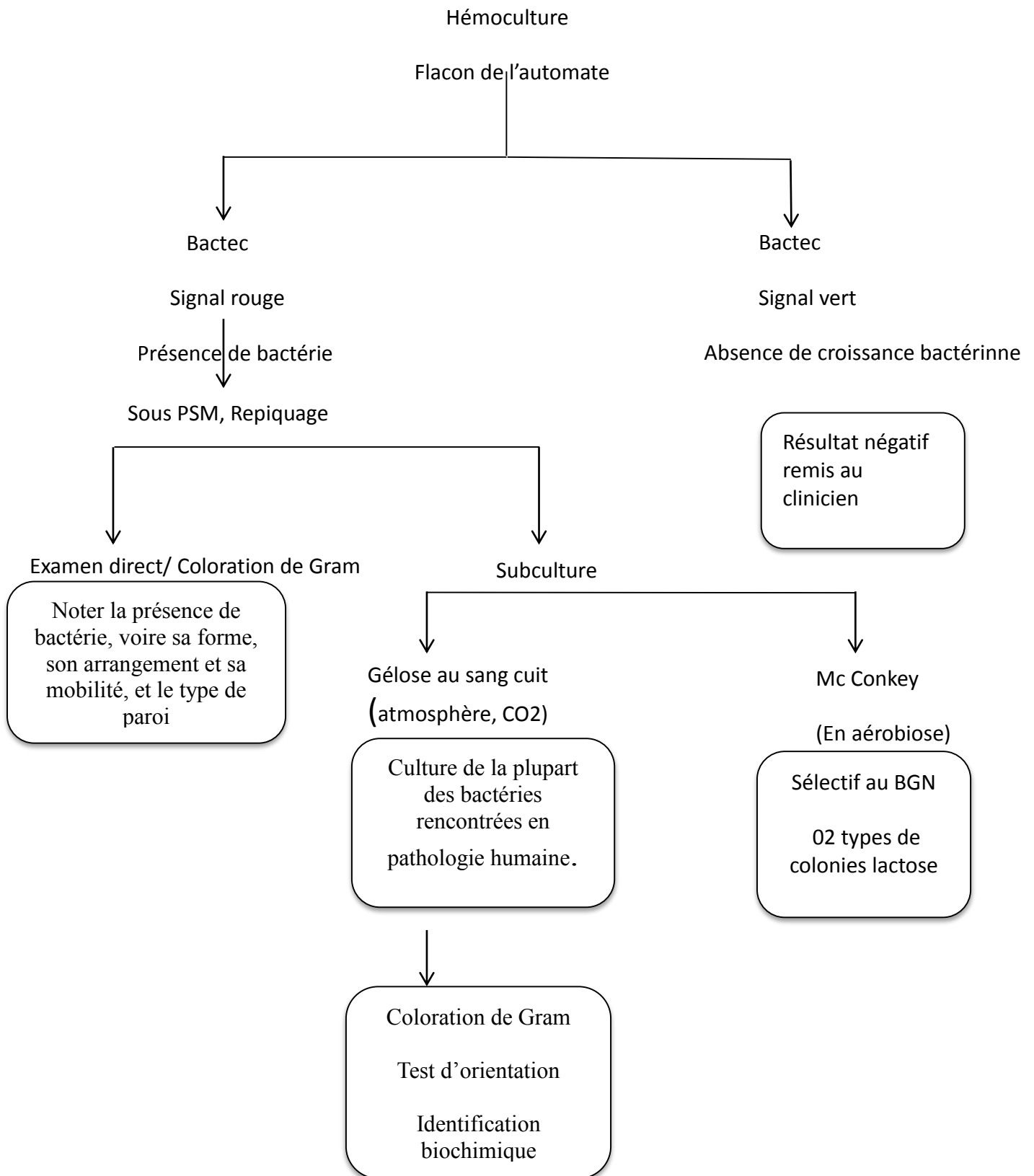
- des géloses de sang cuit (GSC), incubées à 37°C sous atmosphère enrichi en CO<sub>2</sub> dans une jarre à bougie.

- Milieu Chapman sélectif pour les Staphylocoques et milieu hektoen ou BCP sélectif pour les Bacilles Gram négatifs incubés en atmosphère ordinaire.



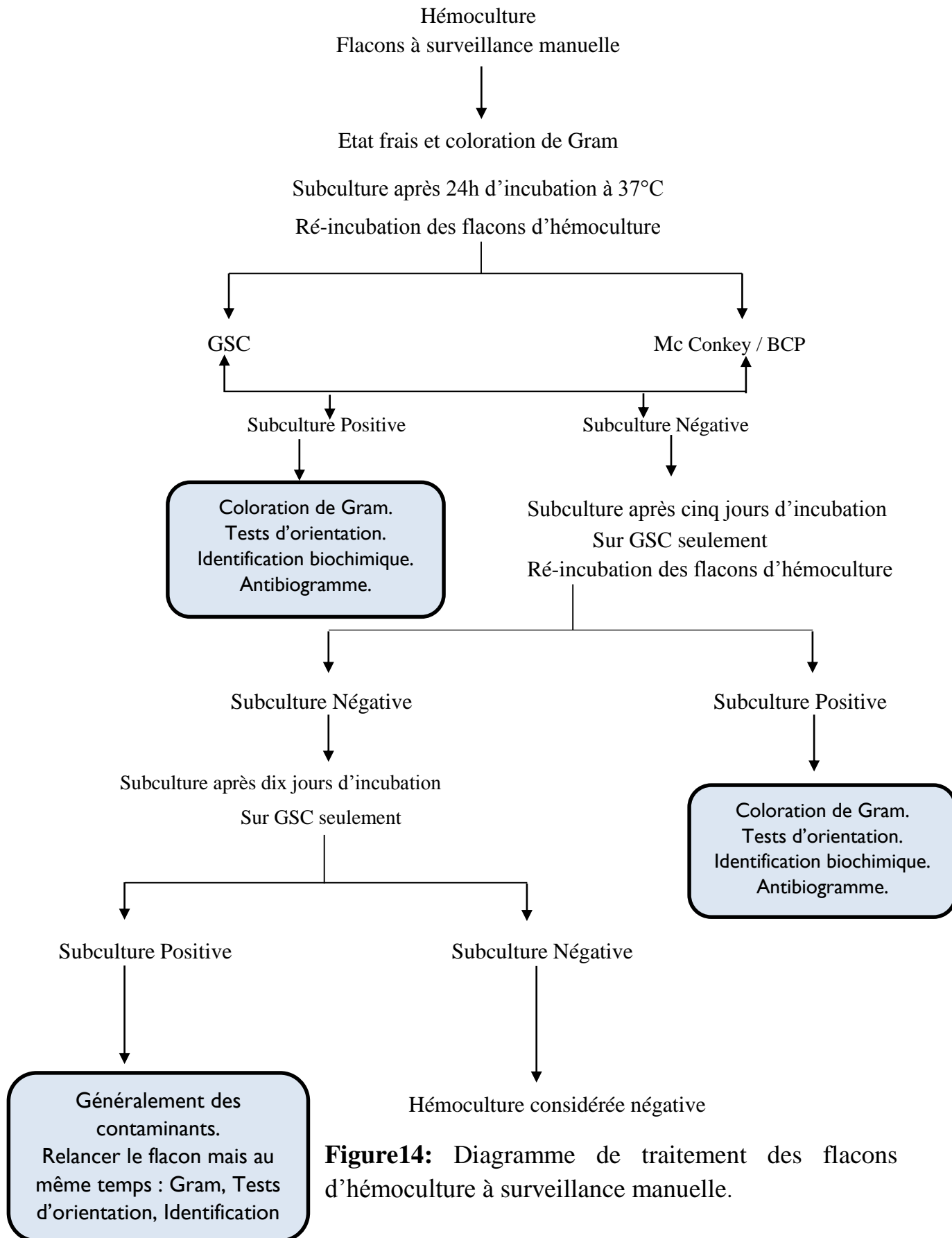
**Figure 12 :** Repiquage sur milieu Chapman sélectif pour les staphylocoques.

## Partie pratique : Objectifs et matériels et méthodes



**Figure 13:** Diagramme de traitement des flacons d'hémocultures à surveillance automatisée.

## Partie pratique : Objectifs et matériels et méthodes



**Figure 14:** Diagramme de traitement des flacons d'hémoculture à surveillance manuelle.

### II.5.3. Identification du genre des staphylocoques à coagulase négative (SCN) :

Après la culture nous avons fait l'identification des souches qui sont phénotypiquement identifiées par les méthodes standards d'identification basées sur la coloration de gram, la morphologie (cocci gram positif), la catalase positive (ID color catalase ; biomerieux, mary l'étoile, France). La non agglutination des colonies avec test pastorex staph plus (biorad, marne la coquette, France), et la non production de la coagulase libre.

#### Les méthodes :

\* **Coloration de gram** ; on a déposé une goutte de la suspension bactérienne sur une lame puis faire toute une série de coloration à fin de déterminer le Gram. (Voir annexe 3) et on l'a examiné à l'objectif à immersion (grossissement x100). Ce dernier a pour but de noter : la morphologie de la flore bactérienne (cocci ou bacille), leur disposition les uns par rapport aux autres ainsi que l'affinité tinctoriale des éléments bactériens (Gram+ ou Gram-). Par conséquent cet examen nous donne une orientation sur la bactérie.

\***Test à la catalase**: une fois que nous avons défini la morphologie et nous savons que c'est un cocci gram positif, on passe à un test biochimique d'orientation de la catalase qui différencie entre les staphylocoques qui sont catalase (+) et entre les streptocoques qui sont catalase (-).

On dépose sur une lame une goutte d'eau oxygénée (peroxyde d'hydrogène) à l'aide d'une pipette Pasteur. On prélève une colonie. Puis, on dissocie la colonie dans la goutte. Si on aperçoit des bulles d'oxygène le test est positif. La bactérie est dite Catalase(+).

\***Test coagulase pastorex** : permet la distinction entre les staphylocoques coagulase négative et staphylocoques dorés (*S.aureus*)

**Technique** : sur du papier fournis avec le kit une goutte de réactif est bien mélangée avec une colonie bactérienne. La lecture est faite dans les 30 secondes suivant l'homogénéisation du réactif avec la colonie.



Test positif : agglutination *S.aureus* confirmé

Test négatif :- non agglutination des colonies, staphylocoque blanc confirmé.

-Confirmation d'espèce par la galerie API staph.

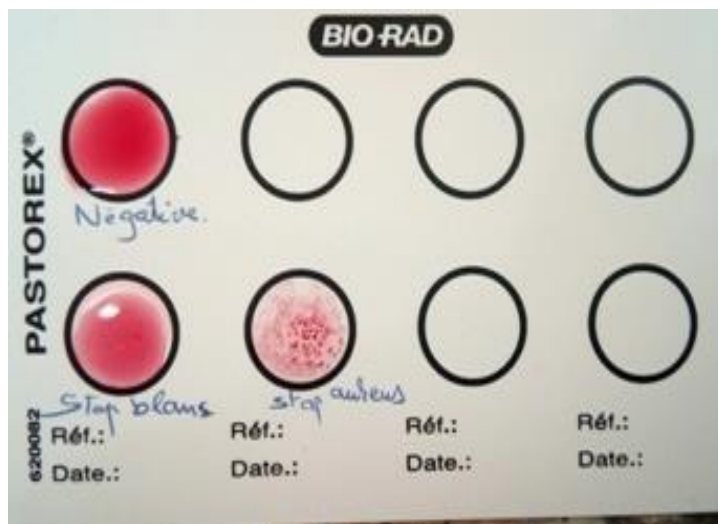


Figure 15: Carte d'agglutination du test de coagulase (staphorex).

### II.5.4. Identification des espèces de SCN :

#### \*Identification des espèces de SCN par la Galerie API® Staph :

API® Staph est un système standardisé pour l'identification des genres *staphylococcus micrococcus* et *kocuria* comprenant des tests biochimiques miniaturisés ainsi qu'une base de données.

**\*Principe :** la galerie API® Staph comporte 20 micro tubes contenant des substrats déshydratés ,les micro tubes sont inoculés avec une suspension bactérienne réalisée dans API staph medium qui réhydrate les tests , les réactions produites pendant la période d'incubation se traduisent par des virages colorés spontanés ou révélés par l'addition de réactifs, la lecture de ces réactions se fait à l'aide du tableau de lecture (voir annexe 4) et l'identification est obtenue à l'aide du catalogue analytique ou d'un logiciel d'identification .

**\*Méthode :** les souches sontensemencées sur gélose au sang et le lendemain une suspension bactérienne riche et homogène est préparé en émulsifiant quelques colonies de 18-24h dans une ampoule d'API staph medium, les tubes de la galerie sont ensuite remplis avec l'API staph mediumensemencé, une anaérobiose est créée dans les tests ADH et URE en remplissant leur cupule

## Partie pratique : Objectifs et matériels et méthodes

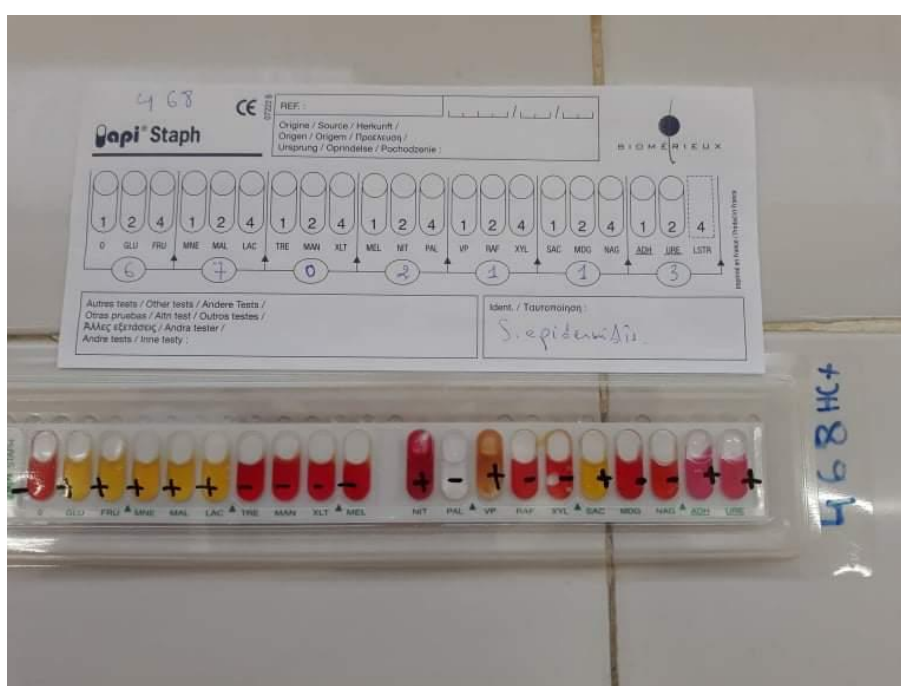
d'huile de paraffine pour former un ménisque convexe. Les boîtes d'incubation sont fermées et incubées à 37°C pendant 18 h. Après l'incubation, les réactions sont lues conformément au tableau de lecture en ajoutant une goutte de chacun des réactifs VP, NIT et PAL aux cupules correspondantes. (voir annexe 4)

**Examen pratique** : flacon numéro 468

Âge: 19 jours.

Service : Néonatalogie.

Souche identifiée : *Staphylococcus epidermidis*.



**Figure 16:** La galerie API® Staph de la souche *Staphylococcus epidermidis*

**\*Exemple de pratique** : flacon numéro 464 reçu le 05/02/2020

-Âge: 13jours pathologie associée : dysmorphie faciale

-Service : Néonatalogie

-Souche identifiée : *Staphylococcus haemolyticus*.



**Figure 17:** la galerie API® Staph de la souche *Staphylococcus haemolyticus*.



**Figure 18 :** Réisolement de la souche *Staphylococcus haemolyticus* sur gélose nutritive (GN).

### II.5.5. Antibiogramme :

-Méthode de diffusion de disques imprégnés en milieu gélosé + E-Test® :

Nous avons effectué des antibiogrammes standards selon les recommandations du CLSI, par la technique de diffusion de disque sur milieu gélosé.

**-Technique** : On a préparé une suspension bactérienne 0,5MF à partir d'une culture pure de 24h, puis on a ensemencé la gélose Mueller-Hinton (séché avant l'emploi) à l'aide d'un écouvillon stérile trempé dans l'inoculum. On a appliqué les disques d'antibiotiques testés (mentionné dans la Standardisation nationale, 2011) sur une série de 3 boîtes dont une boîte est ensemencée avec une suspension diluée 1/10<sup>ème</sup> à partir de la suspension bactérienne.

**-Les antibiotiques testés dans notre étude sont :**

**\*Boîte1:** pénicilline (P), vancomycine (VAN), kanamycine (KMN), rifampicine (RIF), clindamycine (CMN), érythromycine(ERY), teicoplanine (TEC).

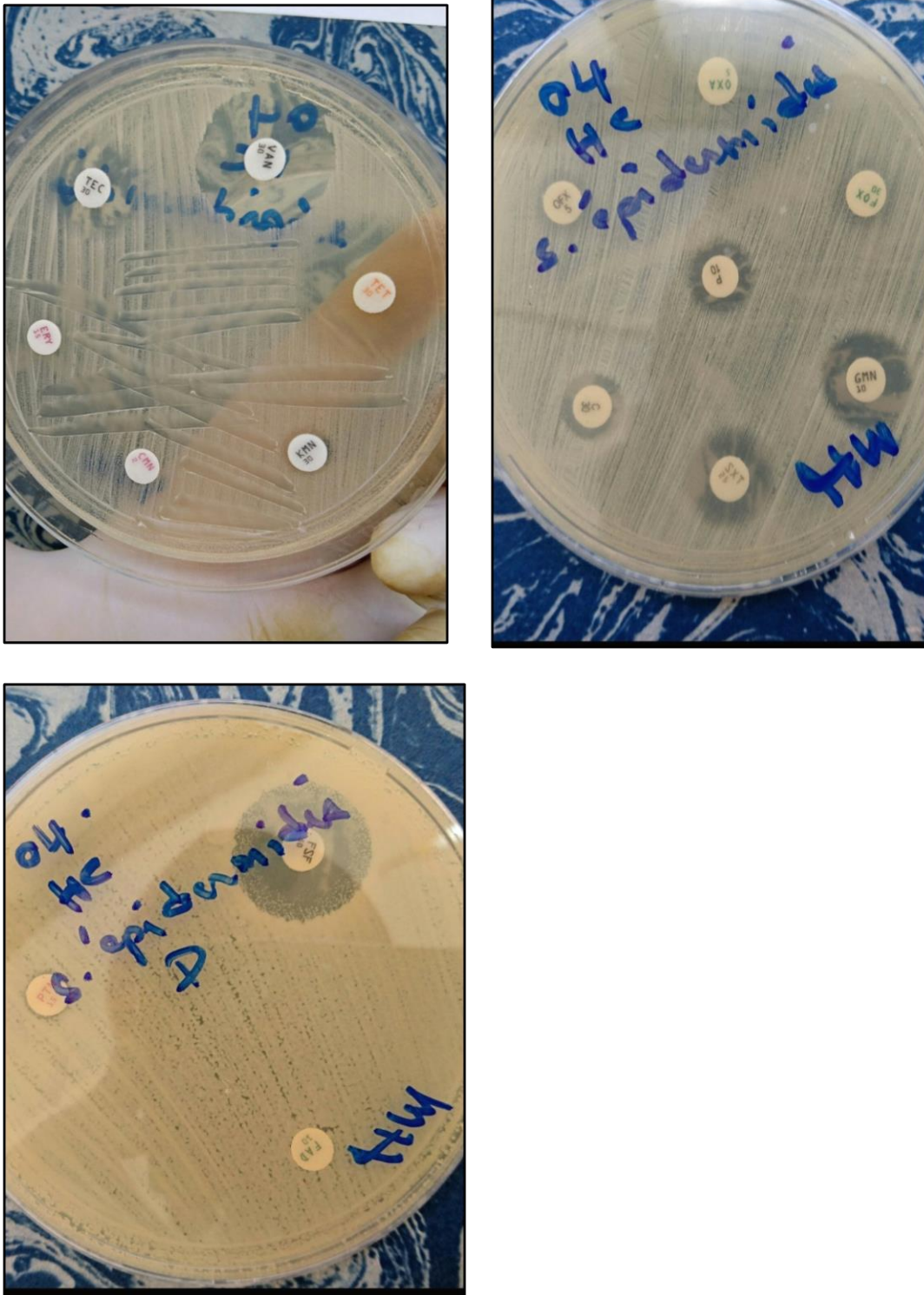
**\*Boîte2:** gentamycine(GMN), chloramphénicol (C), ofloxacine(OFX), oxacilline(OXA), cefoxitine(FOX), triméthoprim – sulfaméthoxazole(SXT).

**\*Boîte 3 diluée :** pristinamycine(PTN), acide fusidique (FAD), fosfomycine (FSF). (Voir annexe 5)

-On a appliqué également les bandelettes des E-test. [-bandelette E-Test® utilisée : oxacilline] (Voir Annexe 8)

**-Incubation:** pendant 24h à l'étuve à 37°C.

**-Lecture** : on a mesuré avec précision le diamètre d'inhibition autour des disques à l'aide d'un pied à coulisse ou pour les E-test, on a déterminé la CMI (concentration minimale inhibitrice), elle correspond à la graduation, située à la jonction entre l'ellipse (dessinée par l'inhibition de la culture bactérienne) et la bandelette E-test. On a comparé les diamètres retrouvés avec les valeurs critiques figurant dans les tables de lecture correspondantes. (Standardisation nationale, 2011) et on a classé la bactérie dans la catégorie R ou S ou I. (voir annexe 6). Il est à noter que la résistance à la méticilline (ou l'oxacilline) est testée par le disque de la cefoxitine (voir annexe 7).



**Figure 19 :** Exemple d'antibiogramme standard de la souche *Staphylococcus epidermidis*.

#### II.5.6. Critères d'incrimination des SCN :

Nous avons incriminé toute hémoculture positive après un repiquage à 24h pour les nouveau-nés prématurés ou avec cardiopathie. Toute positivité

d'hémoculture après le 2<sup>ème</sup> ou le 3<sup>ème</sup> repiquage est considérée comme une contamination.

### **II.6 .Etude statistique :**

Nous avons fait une étude rétro-prospective descriptive et analytique des hémocultures pour déterminer la place des staphylocoques à coagulase négative dans les bactériémies néonatales où les données sont recueillies à partir des registres d'hémocultures grâce à une fiche de renseignement (ordonnance) établie par le médecin, elle accompagne chaque flacon d'hémoculture destiné au laboratoire de Microbiologie pour une étude bactériologique ; les variables suivantes ont été notées :

a. L'âge des patients : notre population a inclus des nouveau-nés (0 à 28 jours, également des prématurés).

b. Le service : Néonatalogie.

c. La date exacte de prélèvement.

d. Les renseignements cliniques liés aux malades : présence d'une hyperthermie ou hypothermie lors du prélèvement, maladie sous-jacente (pneumopathie, cardiopathie, leucémie ...), antibiothérapie.

e. Une fiche de renseignement bien remplie est indispensable pour l'interprétation des bactériémies et obtenir des résultats fiables (sans faux positifs et faux négatifs).

f. Des données microbiologiques ont été prises en considération :

-Le résultat de la culture : positif, négatif ou contaminé.

-La qualité des germes isolés : staphylocoques coagulase négative avec l'espèce et autres germes (on a mentionné juste autre).

-Le résultat de l'antibiogramme pour uniquement les cultures positives à staphylocoques coagulase négative : bactéries résistantes ou sensibles aux antibiotiques testés.

\*L'exploitation et l'analyse des données ont été réalisées avec le logiciel Excel année 2010.

### II.7. Contraintes :

A propos de notre étude, les contraintes étaient :

- Le nombre de flacons des prélèvements reçus au laboratoire dans l'année 2020 était bas à cause de la pandémie du coronavirus covid-19, on n'est pas arrivé à terminer notre pratique jusqu'au fin de mois d'avril.

- On n'a pas mentionné les contaminants des autres germes à cause de l'arrêt inattendu de notre stage pratique suite à la pandémie de corona virus.

- Manque de renseignements cliniques : l'état clinique du malade n'a pas été bien décrit chez certains patients, parfois la fiche de renseignement a porté uniquement le nom du malade et le service dans ce cas on n'est pas arrivé à déterminer le sexe du malade notamment les nouveau-nés, et parfois même l'âge est non mentionné pour certains nouveau-nés.

- Parfois, il n'y avait pas d'Api staph pour déterminer les espèces de SCN, c'est la raison d'avoir des espèces de SCN non déterminées dans nos résultats.

**Ps :** Pour les cas où l'âge est non mentionné, on a pris en considération la présence du terme nouveau-né dans les fiches de renseignement (ordonnances), et c'est la raison pour laquelle qu'on les a inclus dans notre étude.

### III. Résultats et discussion :

Les SCN sont les pathogènes les plus répondus dans les bactériémies néonatales, ils posent un problème de santé publique de part de leur diagnostic difficile et leur multi-résistance aux antibiotiques. Le meilleur moyen diagnostic et thérapeutique repose sur la réalisation et l'analyse correctes des hémocultures, ainsi que la détermination de l'antibio-résistance.

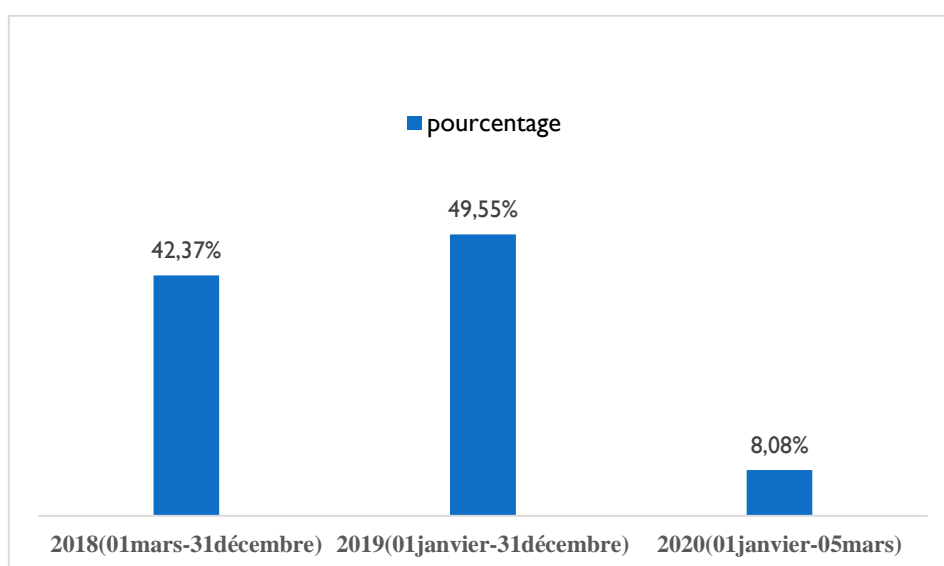
Durant la période de notre étude rétro-prospective, 668 flacons d'hémoculture ont été reçus au laboratoire de microbiologie à la clinique mère-enfant Hassiba Ben Bouali du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Blida durant la période allant de mars 2018 au mars 2020.

#### III.1. Description de notre population :

##### III.1.1 Selon l'année :

**Tableau 4 :** Répartition des flacons d'hémoculture reçus au laboratoire de microbiologie selon les années n=668.

Années	Nombre n=668	Pourcentage %
2018 (01 mars- 31décembre)	283	42.37%
2019 (01 janvier- 31 décembre)	331	49.55%
2020 (01 janvier- 05 mars)	54	8.08%
<b>Total</b>	<b>668</b>	<b>100%</b>



**Figure 20 :** Répartition des prélèvements reçus au laboratoire de microbiologie selon l'année n=668.

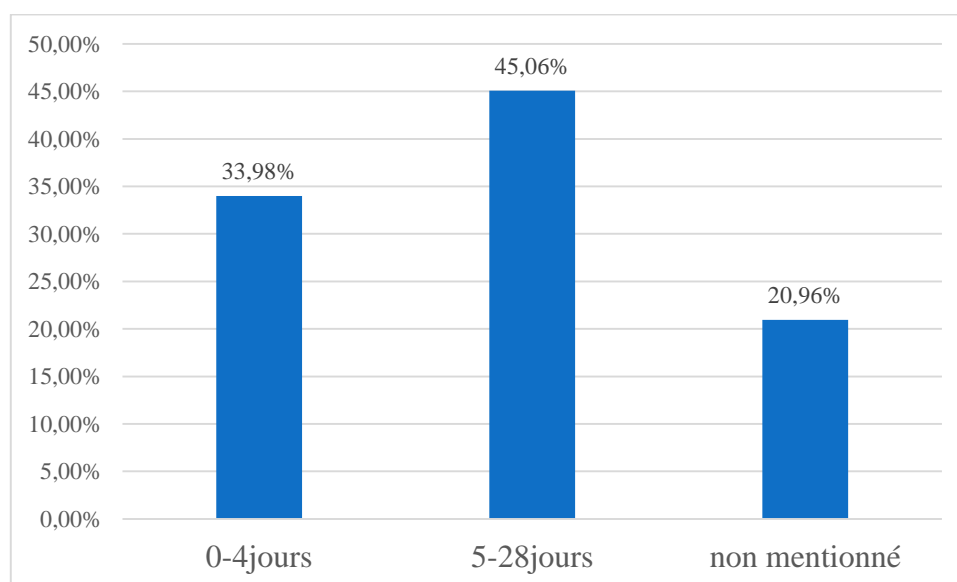


Les 668 flacons d'hémoculture sont répartis selon l'année comme suit : 283 (42.37%) hémocultures durant l'année de 2018 (mars-décembre), 331 (49.55%) durant l'année de 2019 (janvier-décembre), 54 (8.08%) durant l'année de 2020 (janvier-mars).

**III.1.2. Selon l'âge de l'hospitalisation :**

**Tableau 5:** Répartition des nouveau-nés selon l'âge de l'hospitalisation, n=668.

Age	Nombre n=668	Pourcentage %
<b>0-4 jours</b>	<b>227</b>	<b>33.98%</b>
<b>5-28 jours</b>	<b>301</b>	<b>45.06%</b>
<b>Non mentionné</b>	<b>140</b>	<b>20.96%</b>
<b>Total</b>	<b>668</b>	<b>100%</b>



**Figure 21:** Répartition des nouveau-nés selon l'âge de l'hospitalisation à la clinique HBB n=668.

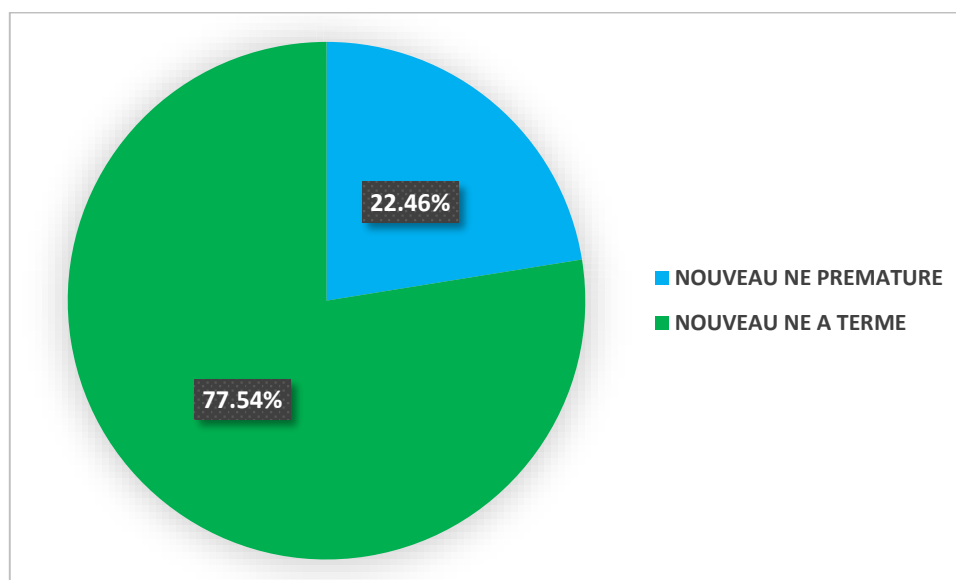
Sur un total de 668 nouveau-nés étudiés, 227 nouveau-nés ont été hospitalisés au niveau de la clinique mère-enfant Hassiba Ben Bouali du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Blida entre l'âge de 0 jour et 4 jours donnant un pourcentage de 33.98%. Tandis que, le nombre des nouveau-nés hospitalisés entre 5 et 28 jours a été 301(45.06%). Pour les 140 cas restants, l'âge n'a pas été mentionné dans les fiches de renseignements. A partir des deux intervalles, on remarque que les pourcentages des nouveau-nés suspects d'un sepsis précoce (0-

4jours) 33.98% a été légèrement inférieur au pourcentage des nouveau-nés suspects d'un sepsis tardif (5-28 jours) 45.06%.

**III.1.3. Selon le terme de la grossesse :**

**Tableau 6 :** Répartition des prélèvements reçus au laboratoire de microbiologie selon le terme de la grossesse n=150.

Nouveau-nés	Nombre de flacons reçus	Pourcentage %
Prématuré	150	22.46%
A terme	518	77.54%
total	668	100%



**Figure 22 :** Répartition des nouveau-nés selon le terme de la grossesse n=668.

Sur le total de 668 nouveau-nés enregistrés, le pourcentage de la prématurité était 22.46% (150/668) contre 78.54% (518/668) nouveau-nés à terme. Nous pouvons dire que près de 1/4 (22.46%) des nouveau-nés sont issus d'un accouchement prématuré, chose qui peut être inquiétante vu leur vulnérabilité et l'immaturation de leur système immunitaire, donc ils courent un plus grand risque de morbidité et mortalité. Ce pourcentage est légèrement inférieur à celui trouvé dans une étude de l'épidémiologie de l'infection néonatale à l'Université de Tizi Ouzou durant la période entre 01 janvier 2018 et 31 mars 2018 où le pourcentage de la prématurité enregistré était 23.3% sur un total de 202 nouveau-nés. Néanmoins ce taux est significativement inférieur à celui trouvé

dans une étude sur l'incidence de la septicémie néonatale et de la sensibilité aux antibiotiques des agents responsables dans deux unités de soins intensifs néonataux à l'Iran dont le taux enregistré était 55.9% sur un total de 84 nouveau-nés pendant la période de 2006-2009. <sup>[181]</sup><sup>[182]</sup>

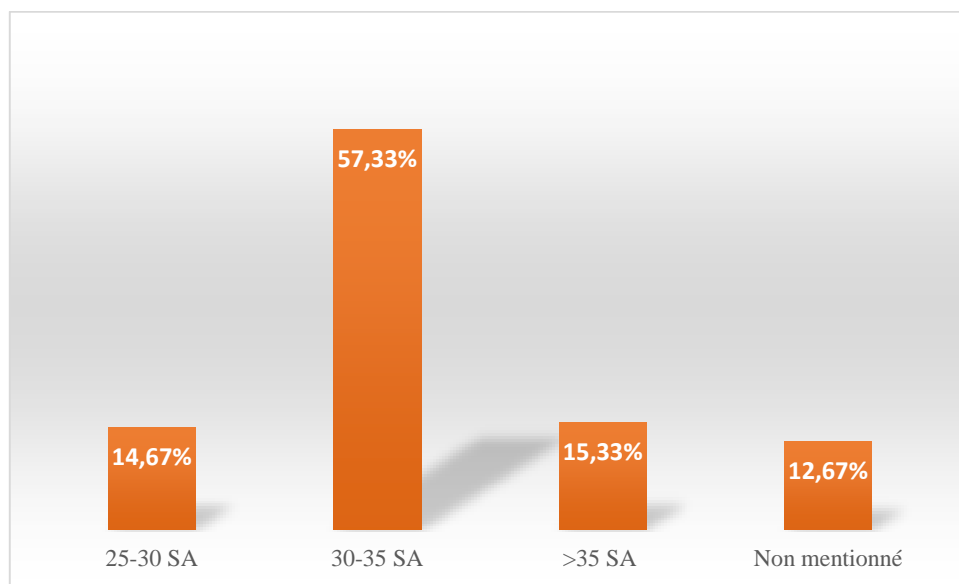
**Tableau 7** : Fréquence des nouveau-nés prématurés dans notre étude comparée à d'autres études en Algérie et ailleurs.

<b>Nouveau-nés</b>	<b>Notre étude n=668</b>	<b>Etude de Tizi Ouzou n=202</b>	<b>Etude de l'Iran n=84</b>
<b>Prématuré</b>	<b>22.46% (150/668)</b>	<b>23.3% (47/202)</b>	<b>55.9% (47/84)</b>
<b>A terme</b>	<b>77.54% (518/668)</b>	<b>72.8% (147/202)</b>	<b>46.1% (37/84)</b>
<b>Dépassement de terme</b>	<b>-</b>	<b>4% (8/202)</b>	<b>-</b>

III.1.4. Selon l'âge gestationnel :

**Tableau 8:** Répartition selon l'âge gestationnel n=150.

Age gestationnel (SA)	Nombre n=150	Pourcentage %
25-30 SA	22	14.67%
30-35 SA	86	57.33%
>35 SA (ou égale)	23	15.33%
Non mentionné	19	12.67%
Total	150	100%



**Figure 23 :** Répartition à la clinique HBB selon l'âge gestationnel n=150.

Durant la période de notre étude, 150 flacons d'hémocultures des nouveau-nés prématurés ont été reçus, dans 19 cas l'âge gestationnel n'a pas été mentionné (12.67%). Un taux de 14.67% (22/142) a été enregistré pour un âge gestationnel entre 25 et 30 SA, soit presque le double que celui enregistré dans une étude rétro-prospective sur les nouveau-nés prématurés hospitalisés au centre hospitalo-universitaire Hassan 2 Fès au Maroc durant la période de janvier 2006- décembre 2006 où le taux était 8.4%. Pour l'âge gestationnel entre 30 et 35 SA le pourcentage trouvé dans notre étude était 57.33% (86/150), ce taux est relativement inférieur à celui trouvé dans la même étude de Maroc (72.9%).

Les pourcentages de la prématurité moyenne ou dite tardive (>35) étaient les plus proches entre les deux études : 15.33% (23/150) pour notre étude contre 18.7% (20/107) pour l'étude de Maroc. <sup>[183]</sup>

**Tableau 9** : Répartition selon l'âge gestationnel durant notre étude comparée à celle d'une étude au Maroc.

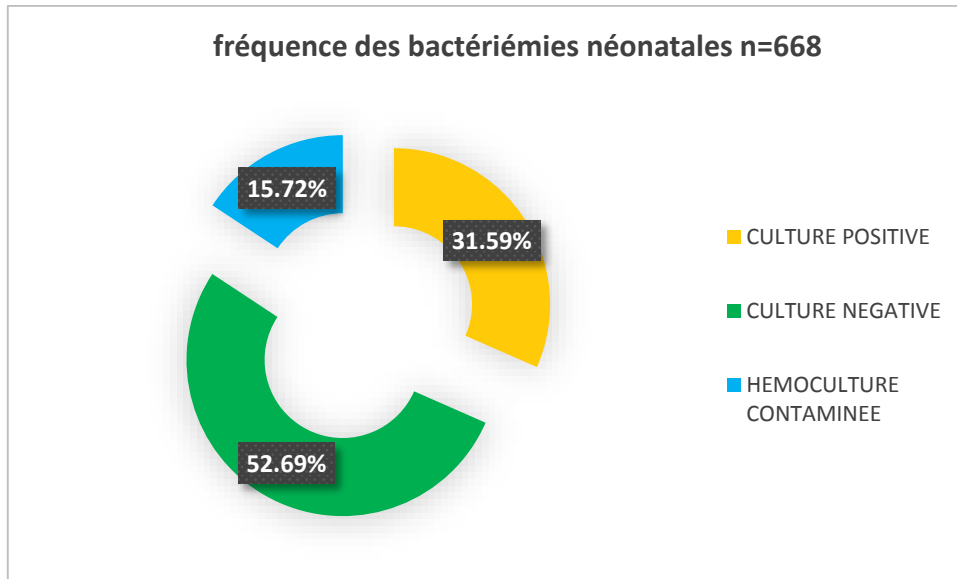
Age gestationnel (SA)	Notre étude n=150	Etude de Maroc n=107
25-30 SA	14.67% (22/150)	8.4% (9/107)
30-35 SA	57.33% (86/150)	72.9% (78/107)
>35 SA (ou égale)	15.33% (23/150)	18.7% (20/107)
Non mentionné	12.67% (19/150)	0
Total	100% (150/150)	100%(150/150)

### III.2. Fréquence des bactériémies à SCN :

#### III.2.1. Répartition des flacons des hémocultures reçus à la clinique HBB durant notre étude :

**Tableau 10** : Fréquence des bactériémies néonatales à la clinique HBB n=668.

Hémocultures	Nombre n=668	Pourcentage %
Positives	211	31.59%
Négatives	352	52.69%
Contaminées	105	15.72%



**Figure 24:** Fréquence des bactériémies néonatales à la clinique HBB n=668.

Sur les 668 flacons d'hémocultures étudiés, le pourcentage de la positivité enregistré était 31.59% (211/668), celui-ci indique la fréquence des bactériémies néonatales diagnostiquées à la clinique HBB durant notre étude, contre 52.69% (352/668) flacons d'hémocultures négatifs.

Le taux de positivité trouvé dans notre étude est supérieur à celui d'une étude rétrospective (janvier 2010-décembre 2013) dans l'hôpital Tertiary de Ghana sur la septicémie néonatale où le taux enregistré était 21.9% (1763/8025), contre 76.3% (5968/8025) hémocultures négatives, mais il est très proche par rapport au taux trouvé dans l'étude de Kabway, et al sur les hémocultures avec suspicion de septicémie au CHU- Lusaka Zambia (octobre 2013-mai 2014); où le pourcentage correspondant était 32.91% (103/313), contre 63.90% (200/313) hémocultures négatives. [184] [185]

Les hémocultures contaminées ont été également enregistrées durant notre étude donnant un pourcentage de 15.72% (105/668), ceci est supérieur aux pourcentages trouvés dans les mêmes études de Ghana et Zambia où les pourcentages étaient 3.6% (294/8025) et 3.19% (10/313) respectivement. [184] [185]

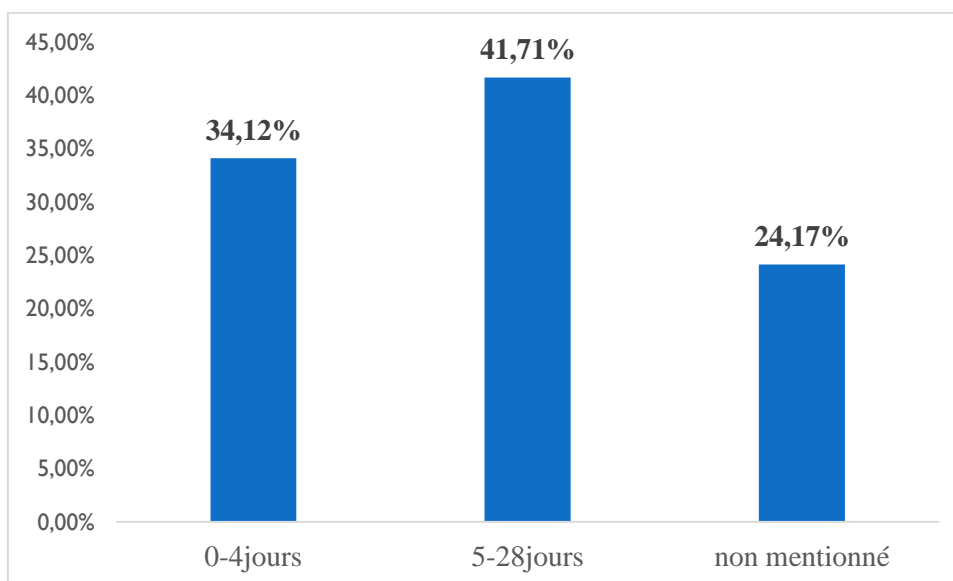
**Tableau 11** : Comparaison de la fréquence des bactériémies néonatales de notre étude avec deux études en Afrique.

<b>Hémocultures</b>	<b>Notre étude n=668</b>	<b>Etude de Ghana n=8025</b>	<b>Etude Zambia n=313</b>
<b>Positives</b>	<b>31.59% (211/668)</b>	<b>21.9% (1763/8025)</b>	<b>32.91% (103/313)</b>
<b>Négatives</b>	<b>52.69 % (352/668)</b>	<b>76.9% (5968/8025)</b>	<b>63.90% (200/313)</b>
<b>Contaminées</b>	<b>15.72 %(105/668)</b>	<b>3.6% (294/8025)</b>	<b>3.19% (10/313)</b>
<b>Total</b>	<b>100% (668/668)</b>	<b>100% (8025/8025)</b>	<b>100% (313/313)</b>

**III.2.2. Répartition des bactériémies néonatales selon l'âge des nouveau-nés :**

**Tableau 12** : Répartition des bactériémies néonatales selon l'âge des nouveau-nés n=211 :

<b>Age</b>	<b>Nombre n=211</b>	<b>Pourcentage %</b>
<b>0-4 jours</b>	<b>72</b>	<b>34.12%</b>
<b>5-28 jours</b>	<b>88</b>	<b>41.71%</b>
<b>Non mentionné</b>	<b>51</b>	<b>24.17%</b>
<b>Total</b>	<b>211</b>	<b>100%</b>



**Figure 25 :** Répartition des bactériémies néonatales à la clinique HBB selon l'âge des nouveau-nés n=211.

Sur 211 nouveau-nés présentant une bactériémie néonatale, 34.12% (72/211) étaient âgés entre 0-4 jours indiquant une bactériémie précoce, 41.71% (88/211) entre 5-28 jours indiquant une bactériémie tardive, et dans 24.17% (51/211) cas l'âge n'a pas été mentionné.

La comparaison des résultats de notre étude, avec l'étude prospective indienne sur les septicémies néonatales dues aux SCN (août 2017-mai 2018) faite à Kashmir, a trouvé un taux de bactériémie précoce supérieur à celui de notre étude 70.27% (130/185), par contre la fréquence des bactériémies tardives a été inférieure à celle enregistrée dans notre étude 29.73% (55/185). La différence entre les pourcentages peut être due au pourcentage disant élevé des cas avec un âge non mentionné, ce pourcentage reflète le manque des données cliniques dans les fiches de renseignements. <sup>[186]</sup>

Cependant, dans l'étude de Zambia 41.75% des nouveau-nés (43/103) avaient présenté une bactériémie précoce où l'âge est compris entre 0-3 jours, et 58.25% (60/103) avaient présenté une bactériémie tardive (4-28 jours), ces deux taux sont supérieurs à ceux trouvés dans notre étude. <sup>[185]</sup>

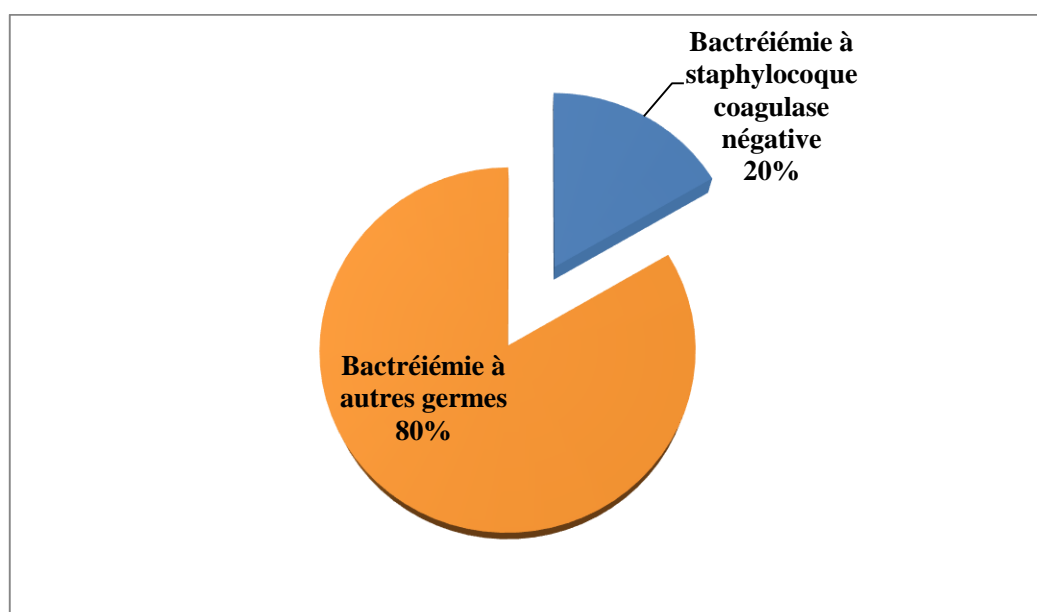
### III.2.3. Fréquence des SCN responsables de bactériémies néonatales :

#### III.2.3.1. Par rapport au total des hémocultures positives :



**Tableau 13 :** Fréquence des SCN responsables de bactériémies néonatales par rapport aux hémocultures positives, n=211.

Hémocultures positives	Nombre n=211	Pourcentage
A SCN	42	20%
A autres germes	169	80%
<b>Total</b>	<b>211</b>	<b>100%</b>



**Figure 26:** Fréquence des SCN responsables de bactériémies néonatales par rapport aux hémocultures positives n=211.

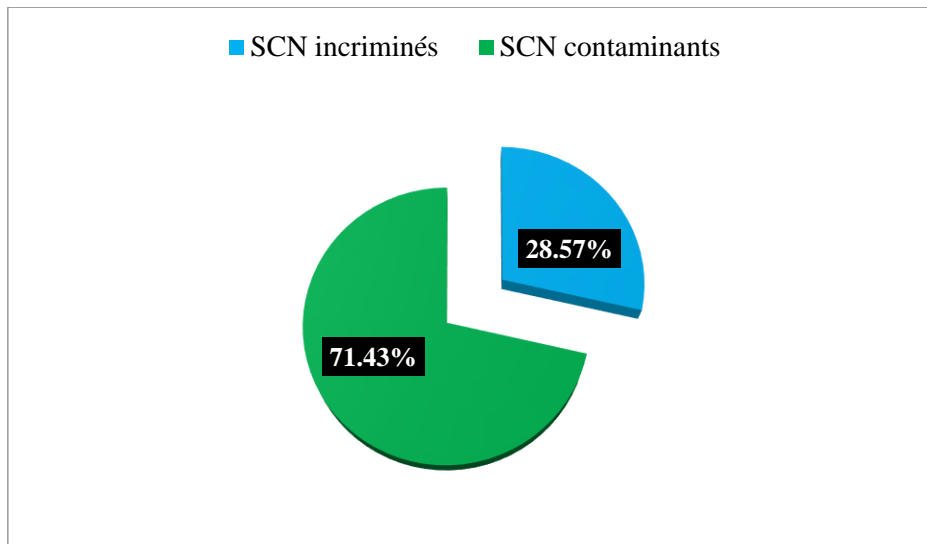
Les résultats de notre étude montrent que les SCN occupent une place non négligeable dans les bactériémies néonatales. Leur fréquence était d'environ 20%, contre 80% des autres germes.

Ce résultat est comparable à celui enregistré dans une étude en Egypt qui a donné un pourcentage de 24.28%.<sup>[187]</sup>, mais il est supérieur à celui de l'étude rétrospective de Maroc sur la bactériémie néonatale où la fréquence enregistrée était 12% du total des isolats causant une bactériémie.<sup>[188]</sup>

### III.2.3.2. Par rapport aux SCN isolés des hémocultures reçus de l'unité de néonatalogie :

**Tableau 14 :** Fréquence des SCN incriminés par rapport aux SCN isolés des hémocultures reçus de l'unité de néonatalogie n=147.

<b>Hémocultures à SCN</b>	<b>Nombre n=147</b>	<b>Pourcentage %</b>
<b>SCN incriminés</b>	<b>42</b>	<b>28.57%</b>
<b>SCN contaminants</b>	<b>105</b>	<b>71.43%</b>
<b>Total</b>	<b>147</b>	<b>100%</b>



**Figure 27:** Fréquence de SCN responsables de bactériémie néoantale par rapport aux total des SCN isolés des hémocultures reçues au laboratoire de microbiologie n=147.

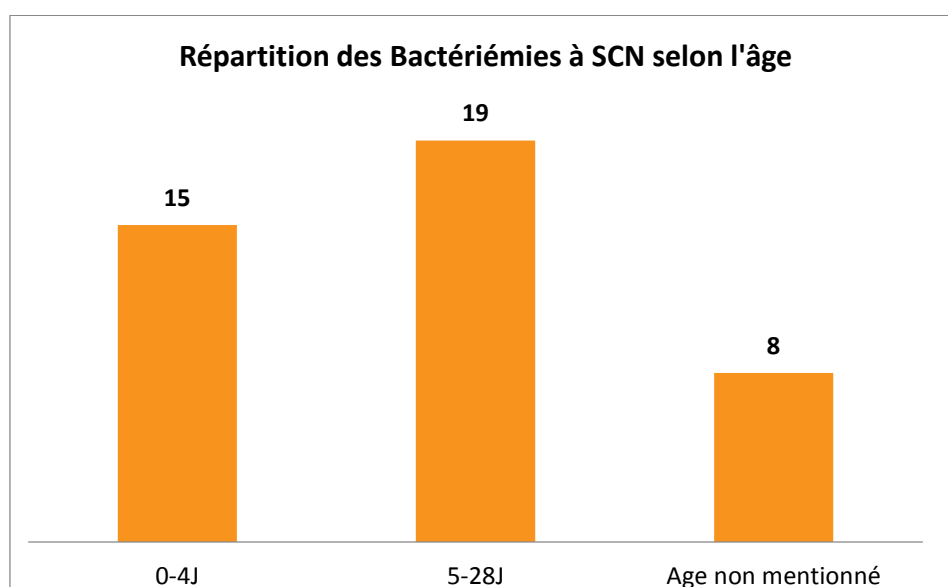
La somme des SCN isolés des hémocultures étudiées, étaient 147, dont 42 isolats (28.57%) ont été incriminés, tandis que 105 isolats (71.43%) ont été considérés comme des contaminants des hémocultures. Ces résultats ont été comparés avec une étude marocaine rétrospective de 5 mois en 2016 sur le profil bactériologique des infections néonatales où ses résultats étaient comme suit : sur 43 d’isolats de SCN, 21 isolats ont été responsables des bactériémies néonatales (48.84%), contre 22 isolats représentaient une contamination des hémocultures (51.16%).

La disparité des résultats peut être expliquée par le manque d’hygiène dans la clinique HBB ainsi que le non-respect des modalités de prélèvements chez les nouveau-nés. <sup>[189]</sup>

### **III.2.4. Répartition des bactériémies néonatales à SCN selon l’âge :**

**Tableau 15 :** Répartition des bactériémies néonatales à SCN selon l'âge n=42.

Age	Nombre n=42	Pourcentage %
0-4 jours	15	35.71%
5-28 jours	19	45.24%
Non mentionné	8	19.05%
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100%</b>



**Figure 28:** Répartition des bactériémies néonatales à SCN selon l'âge n=42.

Les staphylocoques blancs ont émergé comme l'organisme le plus communément isolé dans les bactériémies néonatales tardives.

Dans notre étude nous avons enregistré 19/42 isolats de SCN incriminés dans la septicémie néonatale tardive (5-28jours) donnant un taux de 45.24%, ce dernier était légèrement élevé à celui des isolats incriminés dans la septicémie précoce (0-4 jours) où le taux trouvé était 35.71% (15/42), pour les 8 isolats restants l'âge des nouveau-nés n'a pas été mentionné, chose qui peut influencer la précision de nos résultats.

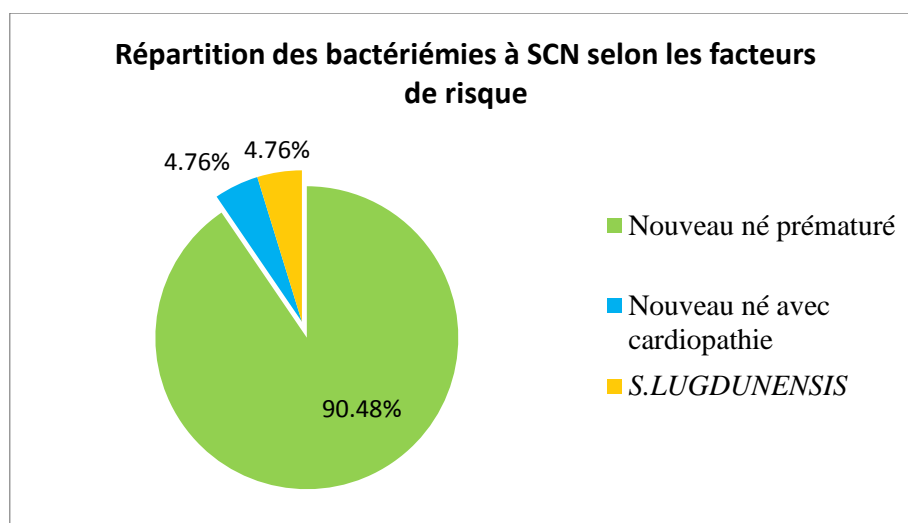
Toutefois, ces résultats semblent en accord avec ceux rapportés par plusieurs études en terme de prédominance des bactériémies tardives par rapport aux bactériémies précoces à SCN, où ces derniers sont la cause plus fréquente des infections nosocomiales qui surviennent généralement après le 5<sup>ème</sup> jour de vie. Une étude menée à l'Université d'Henri Poincaré de NANCY en 2002 a

montré, que sur un total de 81 SCN incriminés seulement 4 SCN ont été incriminés d'être une cause d'IMF (< 5 ème jour de vie). Tandis que 77 isolats ont été incriminés après le 5ème jour de vie, et ils ont été considérés comme des germes responsables d'infection nosocomiales. <sup>[190]</sup>

**III.2.5. Répartition des SCN responsables des bactériémies néonatales selon les facteurs de risque :**

**Tableau 16:** Répartition des SCN responsables des bactériémies néonatales selon les facteurs de risque n=42.

Facteurs de risque	Nombre	Pourcentage %
<b>Prématurité</b>	<b>38</b>	<b>90.48%</b>
<b>Cardiopathie</b>	<b>2</b>	<b>4.76%</b>
<b><i>S. lugdunensis</i></b>	<b>2</b>	<b>4.76%</b>
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100%</b>



**Figure 29 :** Répartition des SCN responsables des bactériémies néonatales selon les facteurs de risque n=42.

Nous avons incriminés 42 isolats de SCN selon la présence des facteurs de risque sous-jacents et la positivité de l'hémoculture après 24h. Dans notre étude, nous avons marqué une prédominance absolue de la prématurité comme le facteur de risque le plus rencontré avec un taux de 90.48% (38/42). Par contre, la cardiopathie a été trouvée avec un pourcentage minime 4.76% (2/42) par rapport à celui de la prématurité. Quatre isolats de *S. lugdunensis* étaient incriminés vu la virulence comparée de cette espèce à celle de *S. aureus*. De ce

fait le *S. lugdunensis* est directement incriminé quand il est trouvé même en cas d'absence d'un facteur de risque. Il est à noter que deux isolats de *S. lugdunensis* ont été trouvés dans des hémocultures des nouveau-nés prématurés.

Dans une étude rétrospective effectuée en Népal durant une période d'une année allant du avril 2014 jusqu'à avril 2015 sur le profil bactériologique et la sensibilité aux antibiotiques des infections néonatales, le pourcentage de la prématurité trouvé était 57.14%, ce taux est jugé inférieur à celui retrouvé dans notre étude. Aussi, le pourcentage trouvé dans une autre étude rétrospective faite au CHU de Caire en 2017 sur le profil bactériologique des septicémies néonatales était 52.94%, ce taux est comparable à celui de l'étude de Népal, mais il est inférieur de celui de notre étude. <sup>[191] [187]</sup>

**\*Critères d'incrimination :**

Le calcul de risque relatif (RR) pour la prématurité et la cardiopathie a donné les résultats suivants :

**Tableau 17** : Tableau de calculs de risque relatif de la prématurité.

<b>Facteur de risque</b>	<b>Présence de SCN</b>	<b>Absence de SCN</b>	<b>Total</b>
<b>prématuré</b>	<b>38</b>	<b>112</b>	<b>150</b>
<b>Non prématuré</b>	<b>4</b>	<b>514</b>	<b>518</b>
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>626</b>	<b>668</b>

Pour la prématurité, les nouveau-nés prématurés ont 33 fois plus de risque de faire une septicémie à SCN par rapport aux nouveau-nés à terme. Ce risque est statistiquement très significatif. OR (IC 95%) = 32.8 (17.56-61.26),  $p << 0.001$

**Tableau 18** : Tableau de calculs de risque relatif de la cardiopathie.

<b>Facteur de risque</b>	<b>Présence de SCN</b>	<b>Absence de SCN</b>	<b>Total</b>
<b>Présence Cardiopathie</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>5</b>
<b>Absence cardiopathie</b>	<b>40</b>	<b>623</b>	<b>663</b>

<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>626</b>	<b>668</b>
--------------	-----------	------------	------------

Pour la cardiopathie, les nouveau-nés présentant une cardiopathie sont 7 fois plus susceptibles de développer une bactériémie à SCN par rapport aux nouveau-nés qui ne présentent pas une cardiopathie. OR (IC 95%)=6.8 (2.07-22.32),  $p < 0.01$ , ce résultat est très significatif sur le plan statistique.

Ces résultats sont en concordance avec ceux des études qui incriminent la prématurité, ainsi que la cardiopathie comme des facteurs de risque pour la bactériémie à SCN. <sup>[192]</sup>

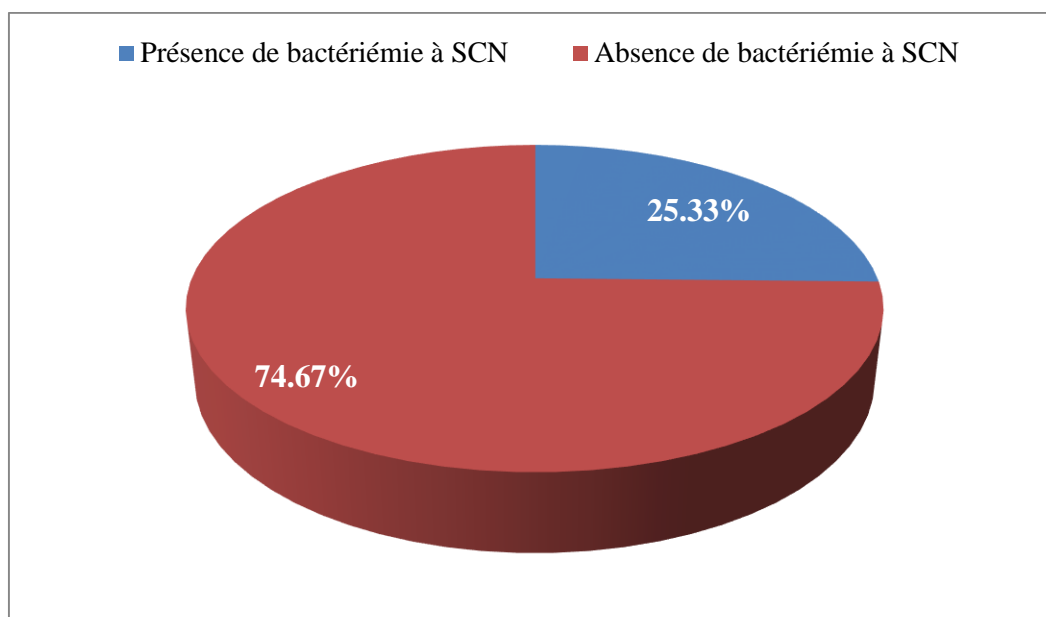
**Tableau 19** : Fréquence de la prématurité retrouvée dans notre étude comparée avec d'autres études.

<b>Bactériémies</b>	<b>Notre étude n=42</b>	<b>Etude de Népal n=14</b>	<b>Etude de Caire n=17</b>
<b>Bactériémies à SCN chez les prématurés</b>	<b>38 (90.48%)</b>	<b>8 (57.14%)</b>	<b>9 (52.94%)</b>
<b>Bactériémies à SCN chez les non prématurés</b>	<b>4 (9.52%)</b>	<b>6 (42.86%)</b>	<b>8 (47.06%)</b>
<b>Total</b>	<b>42 (100%)</b>	<b>14 (100%)</b>	<b>17 (100%)</b>

### III.2.6. Fréquence des bactériémies à SCN chez les prématurés :

**Tableau 20** : Fréquence des bactériémies à SCN chez les prématurés, n=150.

<b>Prématurés</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage %</b>
<b>Présence de bactériémie à SCN</b>	<b>38</b>	<b>25.33%</b>
<b>Absence de bactériémie à SCN</b>	<b>112</b>	<b>74.67%</b>
<b>Total</b>	<b>150</b>	<b>100%</b>



**Figure 30 :** Fréquence des bactériémies à SCN chez les prématurés, n=150.

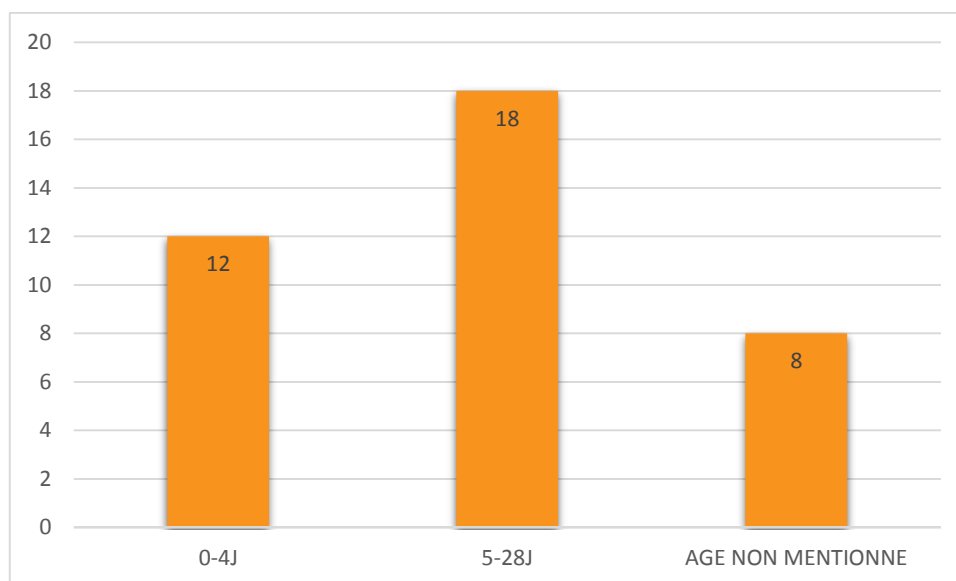
Durant ce travail, parmi les 668 flacons d'hémocultures, 150 ont été des flacons des nouveau-nés prématurés. Parmi les 150 prématurés, 38 ont développé une bactériémie à SCN présentant ainsi un pourcentage de 25.33 %. Ce taux indique que la bactériémie à SCN a survenu chez le un quart des prématurés durant notre période d'étude.

Ce taux est comparé à celui d'une étude au Maroc sur des nouveau-nés prématurés qui a donné un pourcentage de 13.08% soit 14/107 nouveau-nés prématurés présentant une septicémie à SCN. Nous remarquons ainsi un écart important dans les résultats de notre étude et ceux du Maroc, et cela peut nous indiquer un non-respect probable des règles d'hygiène dans la clinique HBB, notamment l'entretien des CVC, les couveuses, etc. <sup>[183]</sup>

### III.2.6.1. Répartition des bactériémies à SCN selon l'âge des nouveau-nés prématurés :

**Tableau 21:** Répartition des bactériémies à SCN selon l'âge des nouveau-nés prématurés n=38.

Age	Nombre n=38	Pourcentage %
0-4 jours	12	31.58%
5-28 jours	18	47.37%
Non mentionné	8	21.05%
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>100%</b>



**Figure 31:** Répartition des bactériémies à SCN selon l'âge des nouveau-nés prématurés, n=38.

Les 38 nouveau-nés prématurés présentant une bactériémie à SCN ont été répartis selon l'âge comme suit : 31.58% (12/38) pour un âge de 0-4 jours, et 47.37 % (18/38) avec une tranche d'âge de 5-28 jours. Une proportion importante de 21.05% où l'âge n'a pas été mentionné, cette dernière reflète le manque de données enregistrées dans les fiches de renseignements. L'incidence élevée des bactériémies tardives est justifiée, vu que les SCN sont beaucoup plus incriminés dans les infections nosocomiales.

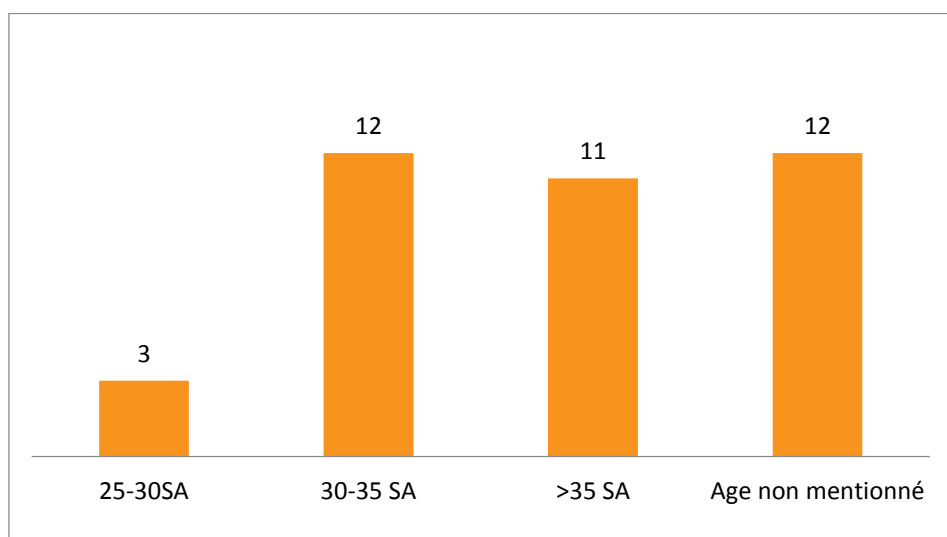
Le pourcentage pratiquement élevé des septicémies tardives (survenues chez les prématurés âgés entre 5 et 28 jours) peut être expliqué par l'allongement du séjour hospitalier et l'utilisation excessive des matériels de soins (CVCs, alimentation parentérale, couveuses, etc.) qui sont la cause principale de bactériémie chez les nouveau-nés.

### III.2.7. Répartition des bactériémies à SCN selon l'âge gestationnel :

**Tableau22 :** Répartition des bactériémies à SCN selon l'âge gestationnel, n=38.

Age gestationnel	Nombre n=38	Pourcentage %
25-30 SA	3	7.89%
30-35 SA	12	31.58%
>35 (ou égale)	11	28.95%
Non mentionné	12	31.58%
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>100%</b>





**Figure 32 :** Répartition des bactériémies à SCN selon l'âge gestationnel, n=38.

Sur les 38 nouveau-nés prématurés, nous avons marqué un taux relativement faible de 7.89% (3/38) avec un âge gestationnel de [25-30 SA[, et des taux plus élevés de 31.58% (12/38) pour l'âge gestationnel de [30-35 SA[, et 28.95% (11/38) pour l'âge >35 SA, sans oublier le pourcentage non négligeable des cas avec un âge gestationnel non mentionné 31.58% (12/38)

Le calcul des taux de survenue de l'infection par rapport au total de chaque intervalle d'âge (tous les prématurés de chaque intervalle) a montré des pourcentages croissants qui augmentent avec l'augmentation de l'âge gestationnel : 3/22 (13.63%) pour [25-30[, 12/86 pour (13.95%), et 11/23 (47.82%) pour >35.

La survenue des bactériémies néonatales à SCN est généralement inversement corrélée à l'âge gestationnel. Cependant, dans notre étude ce constat n'a pas été retrouvé, car les bactériémies à SCN enregistrées n'étaient pas en relation avec l'âge gestationnel des prématurés, cela peut être justifié par le manque d'information où nous avons trouvé 12/38 sans la mention d'âge dans les fiches de renseignement.

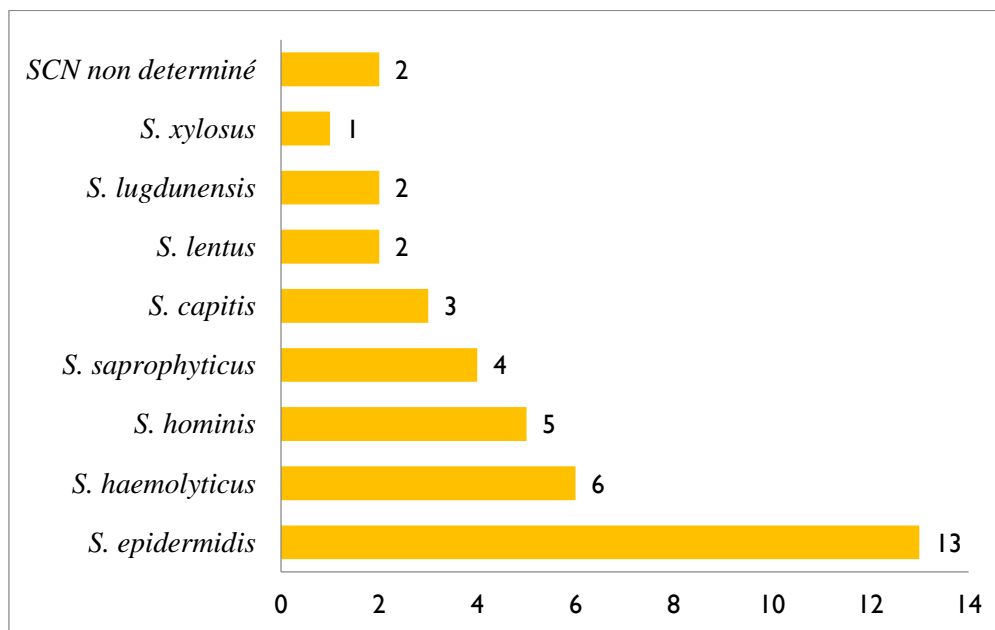
Aussi, ça peut être dû à l'incidence probablement élevée de la mortalité surtout chez les grands prématurés avant même de trouver l'agent causatif. De plus la quantité de sang prélevé est généralement insuffisante pour détecter le germe en cause (au moins 2 ml), du coup le risque de faux négatifs n'est pas à exclure.

### III.3. Répartition des espèces de SCN isolés à la clinique HBB :

#### III.3.1. Répartition des espèces de SCN responsables de bactériémies néonatales

**Tableau 23** : Répartition des espèces de SCN responsables des bactériémies néonatales chez les nouveau-nés prématurés n=38 :

Espèces	Nombre n=38	Pourcentage %
<i>S. epidermidis</i>	13	34.21%
<i>S. haemolyticus</i>	6	15.79%
<i>S. hominis</i>	5	13.16%
<i>S. saprophyticus</i>	4	10.53%
<i>S. capitis</i>	3	7.89%
<i>S. lentus</i>	2	5.26%
<i>S. lugdunensis</i>	2	5.26%
<i>S. xylosus</i>	1	2.63%
SCN non déterminé	2	5.26%
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>100%</b>



**Figure 33**: Répartition des espèces de SCN responsables des bactériémies néonatales chez le nouveau-nés prématurés n=38.

Dans cette étude rétro-prospective, nous avons mis en évidence la répartition des différentes espèces de SCN responsables de bactériémies néonatales chez les prématurés. En accord avec d'autres études, l'étude actuelle a montré que *le S.epidermidis* était le plus commun parmi les espèces de SCN causant une

septicémie, où nous avons noté que le *S.epidermidis* 13(34,21%) s'est avéré être la plus courante espèce, suivie de *S.haemolyticus* 6 (15,79 %) et de *S.hominis* 5 (13.6 %). Des résultats similaires ont été signalés dans une étude de l'Inde en 2004 dans laquelle l'ordre d'apparition de ces trois espèces était le même, alors qu'il y avait des variations dans leurs pourcentages : *S.epidermidis* 234(40%), *S.haemolyticus* 84(14%) et *S.hominis* 65(11%). Aussi dans une autre étude en Grèce avec les pourcentages suivants :

*S. epidermidis* 59.80%, 31.80 *S. haemolyticus* et 5.90% pour le *S. hominis*. La dissimilarité entre notre étude et les deux autres réside dans le reste des espèces isolées. [193]

Néanmoins, une étude menée au Suède sur la bactériémie chez les prématurés a enregistré l'isolement de trois espèces sur un total de 14 isolats : 11/14 *S. epidermidis*, 2/14 *S. capitis* et 1/14 *S. lugdunensis*. [194]. Cependant, cet ordre d'apparence n'a pas été retrouvé dans une étude faite à l'Université de Nancy en 2002 sur la septicémie nosocomiale en néonatalogie où les 3 premières espèces incriminées étaient : *S. epidermidis* 70%, *S. warneri* 10%, et *S. haemolyticus* 8%. [190] [195]

A propos des autres espèces dans notre étude la répartition était comme suit : *S. saprophyticus* 10.53% (4/38), *S.capitis* 7.89% (3/38), *S. lentus* et *S. lugdunensis* 5.26% (2/38), *S. xylosus* 2.63% (1/38), et dans deux cas l'espèce n'a pas été déterminée. Il est à noter que le *S. xylosus* était l'espèce la moins isolée.

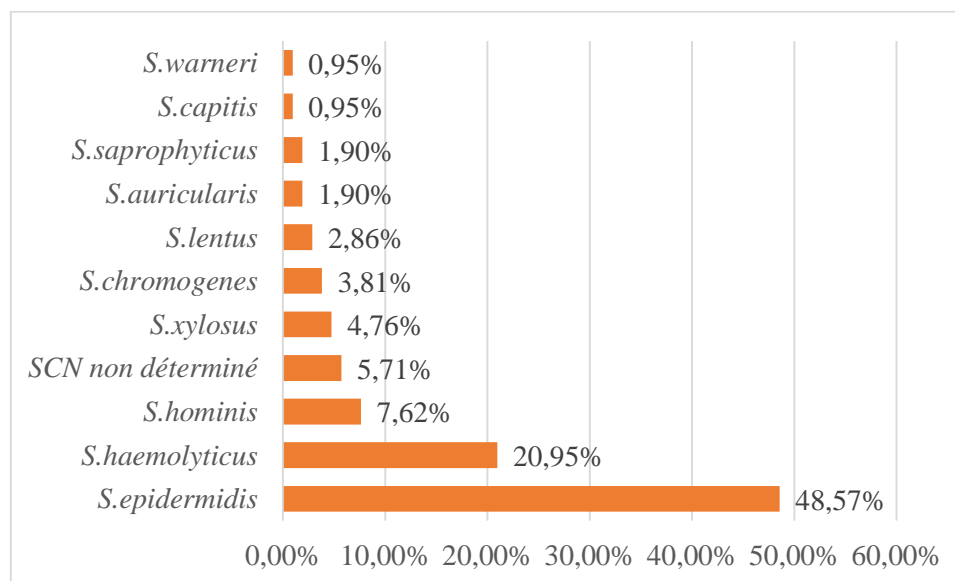
**Tableau 24** : Tableau comparatif en vue d'identifier les différentes espèces de SCN isolées chez les prématurés :

<b>Espèces</b>	<b>Notre étude n=38</b>	<b>Etude du suède n=14</b>
<i>S. epidermidis</i>	<b>13</b>	11
<i>S. haemolyticus</i>	<b>6</b>	0
<i>S. hominis</i>	<b>5</b>	0
<i>S. saprophyticus</i>	<b>4</b>	0
<i>S. capitis</i>	<b>3</b>	2
<i>S. lentus</i>	<b>2</b>	0
<i>S. lugdunensis</i>	<b>2</b>	1
<i>S. xylosus</i>	<b>1</b>	0
<b>SCN non déterminé</b>	<b>2</b>	0
<b>Total</b>	<b>38</b>	14

## III.3.2. Répartition des SCN contaminants des hémocultures

**Tableau 25** : Répartition des SCN contaminants n=105.

espèces	nombre	pourcentage%
<i>S.epidermidis</i>	51	48,57%
<i>S.haemolyticus</i>	22	20,95%
<i>S.hominis</i>	8	7,62%
SCN non déterminé	6	5,71%
<i>S.xylosus</i>	5	4,76%
<i>S.chromogenes</i>	4	3,81%
<i>S.lentus</i>	3	2,86%
<i>S.auricularis</i>	2	1,90%
<i>S.saprophyticus</i>	2	1,90%
<i>S.capitis</i>	1	0,95%
<i>S.warneri</i>	1	0,95%
<b>Total</b>	<b>105</b>	<b>99,98%</b>

**Figure 34**: Répartition des SCN contaminants isolés à la clinique HBB durant notre étude n=105.

Parmi les 147 SCN isolés dans le laboratoire de la clinique HBB, 105 ont été jugés des contaminants des hémocultures. Le *S. epidermidis* prend une place importante dans ce contexte 48.57% (51/105), suivi de *S. haemolyticus* 20.95% (22/105), *S. hominis* 7.62% (8/105), *S. xylosus* 4.76% (5/105), *S. chromogenes* 3.81% (4/105), *S. lentus* 2.86% (3/105), *S. auricularis* et *S. saprophyticus* 1.90%

(2/105), *S. capitis* et *S. warneri* 0.95% (1/105), et 5.71% SCN non identifiés (6/105).

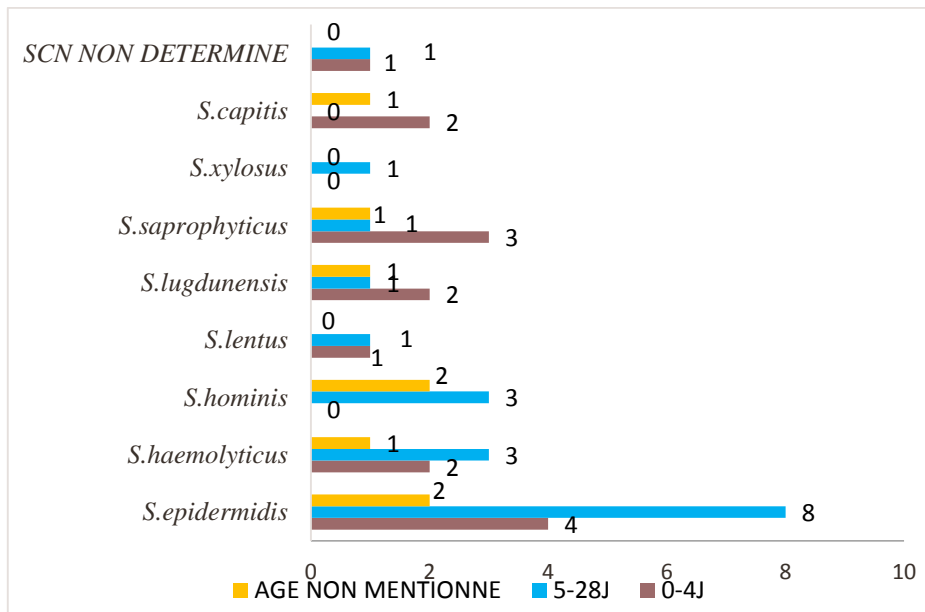
Ces résultats sont en concordance avec ceux révélés dans une étude faite au CHU d'Oxford où l'espèce *S. epidermidis* occupe toujours une place majeure parmi les SCN contaminants mais avec un pourcentage plus élevé que celui de notre étude 70.91% (39/55). Aussi, dans une étude sur la contamination des hémocultures allant du mars 2006 au février 2007 à l'Iran, le *S. epidermidis* était l'unique espèce jugée contaminant. Ces données paraissent explicables vu que le *S. epidermidis* est l'espèce la plus communément isolée par rapport aux autres espèces des staphylocoques blancs. <sup>[196] [197]</sup>

L'éventualité d'une contamination de l'hémoculture au moment du prélèvement, au cours de son acheminement ou au moment de l'ensemencement n'est pas à exclure. Une étude faite au service de néonatalogie du CHU de Tizi-Ouzou a retrouvé; le staphylocoque coagulase négative ainsi que d'autres germes, dans les prélèvements de l'environnement. <sup>[198]</sup>

### **III.3.3. Répartition des espèces de SCN responsables de bactériémies néonatales selon l'âge :**

**Tableau 26 :** Répartition des espèces de SCN responsables de bactériémies néonatales chez les selon l'âge, n=42

Espèces	Age		
	0-4 jours	5-28 jours	Non mentionné
<i>S. epidermidis</i>	4	8	2
<i>S. haemolyticus</i>	2	3	1
<i>S. hominis</i>	0	3	2
<i>S. lentus</i>	1	1	0
<i>S. lugdunensis</i>	2	1	1
<i>S. saprophyticus</i>	3	1	1
<i>S. xylosus</i>	0	1	0
<i>S. capitis</i>	2	0	1
SCN non déterminé	1	1	0
<b>total</b>	<b>15</b>	<b>19</b>	<b>8</b>



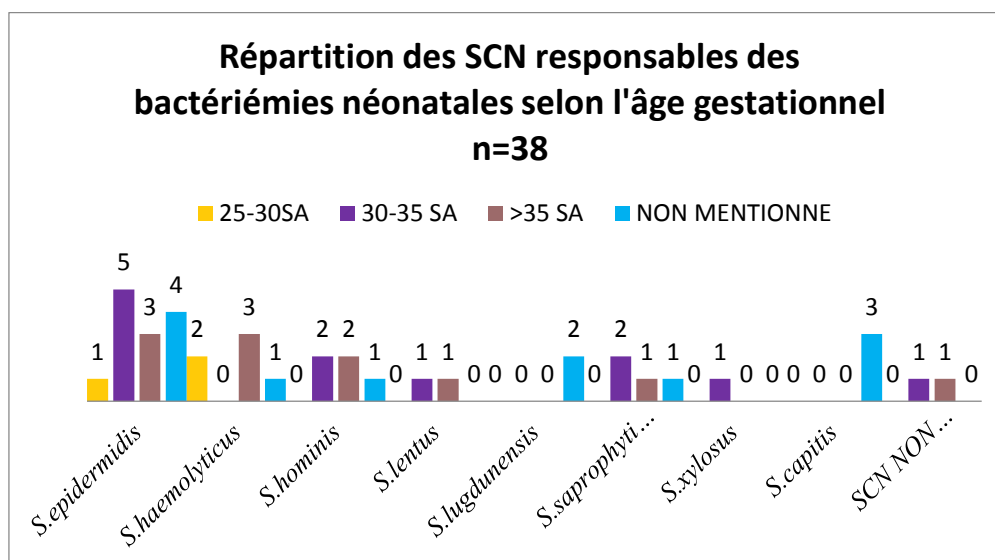
**Figure 35:** Répartition des SCN responsables de bactériémies néonatales selon l'âge d'apparition, n=42.

Nos résultats ont rapporté d'une façon approximative que la survenue des septicémies à SCN ont été généralement après le 5 ème jour de vie, avec le *S. epidermidis* qui occupait toujours la première place vu qu'il était l'espèce la plus isolée 8/12. Trois isolats de *S. haemolyticus* sur cinq ont été responsables de septicémie entre l'âge de 5 à 28 jours. Même nombre de *S. hominis* a été isolé à cet âge sauf que le dernier représentait la totalité des isolats 3/3. Aussi, le reste des espèces isolées à cet âge étaient réparties de la façon suivante : *S. lentus* 1/1, *S. lugdunensis* 1/3, *S. saprophyticus* 1/4, *S. xylosus* 1/1, *S. capitis* 0/2. D'après ces résultats, nous pouvons dire que les espèces : *S. lugdunensis*, *S. saprophyticus* et *S. capitis* étaient beaucoup plus isolées entre 0 et 4 jours de vie.

### III.3.4. Répartition des SCN responsables de bactériémies néonatales selon l'âge gestationnel :

**Tableau 27 :** Répartition des espèces SCN responsables de bactériémies néonatales selon l'âge gestationnel, n=38

	25-30 SA	30-35 SA	>35 SA	Non mentionné	Total
<i>S.epidermidis</i>	1	5	3	4	13
<i>S.haemolyticus</i>	2	0	3	1	6
<i>S.hominis</i>	0	2	2	1	5
<i>S.lentus</i>	0	1	1	0	2
<i>S.lugdunensis</i>	0	0	0	2	2
<i>S.saprophyticus</i>	0	2	1	1	4
<i>S.xylosus</i>	0	1	0	0	1
<i>S.capitis</i>	0	0	0	3	3
SCN non déterminé	0	1	1	0	2
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>12</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>38</b>



**Figure 36** : Répartition des espèces de SCN responsables de bactériémies néonatales selon l'âge gestationnel, n=38.

Selon nos statistiques, les espèces de SCN isolés chez les prématurés ont été réparties selon l'âge gestationnel comme suit :

Le *S.epidermidis* a été isolé dans : 1/13 cas chez les prématurés avec âge gestationnel (25-30 SA), 5/13 cas chez les prématurés (30-35 SA), 3/13 cas chez les prématurés tardifs (>35 SA).

Le *S. haemolyticus* a été isolé dans : 2/ 6 cas chez les grands prématurés, 0 cas pour âge gestationnel (25-30 SA), 3/6 cas chez les prématurés (>35 SA).

Le *S.hominis* a été isolé dans 2/5 cas chez les prématurés avec âges gestationnels de 30 à 35 semaines et (>35SA).

Le *S. lentus* a été isolé chez prématurés avec âges gestationnels (30-35 SA) et (>35 SA) en proportions égales : 1 cas /2.

Le *S. saprophyticus* a été isolé dans 2 /4 cas chez les prématurés (30-35 SA), 1/4 cas chez ceux ayant un âge gestationnel (>35 SA).

Le *S. xylosus* a été également isolé dans 1 cas et autres SCN ont été isolés dans 1/2cas pour les prématurés avec âges gestationnels : (30-35 SA) et (>35 SA).

Pour les 12 prématurés où l'âge gestationnel n'a été pas mentionné : *S. epidermidis* était isolé dans 4/12 cas, *S.lugdunensis* 2/12 cas, *S.capitis* 3/12 cas et 1/12 cas pour *S.haemolyticus*, *S.hominis* et *S.saprophyticus*.

Nos résultats ont révélé que le *S.epidermidis* prend une place chez les prématurés avec âges gestationnels bas. Ces résultats ont été comparé avec une étude rétrospective à Genève sur le sepsis à staphylocoque *epidermidis* chez les grands prématurés et qui a montré que plus d'un quart de grands prématurés ayant fait un sepsis à *Staphylococcus epidermidis* (n= 542) où le nombre total de sepsis à *S. epidermidis* était 34 cas repartis en : 26/34 et 8/34 cas pour les prématurés avec âges gestationnels de [24- 30 SA [et [30- 32 SA[ respectivement. <sup>[199]</sup>

Aussi, la place de *S.haemolyticus* dans nos résultats est comparée avec une étude à Oslo sur la persistance des SCN dans l'unité des soins intensifs néonataux parmi les 180 isolats de SCN, 19 cas de *S.haemolyticus* a été isolé ; cette espèce a été retrouvée chez les prématurés avec un âge gestationnel plus bas (médian AG=26SA) par rapport à ceux qui sont infectés par d'autres SCN (médian AG=29 SA). <sup>[200]</sup>

Dans une étude faite à Lyon, les grands prématurés ont été infectés par *S. capitis* dans 28/229 cas avec un âge gestationnel médian 26.4 SA (25, 7 ; 27, 8). <sup>[201]</sup>

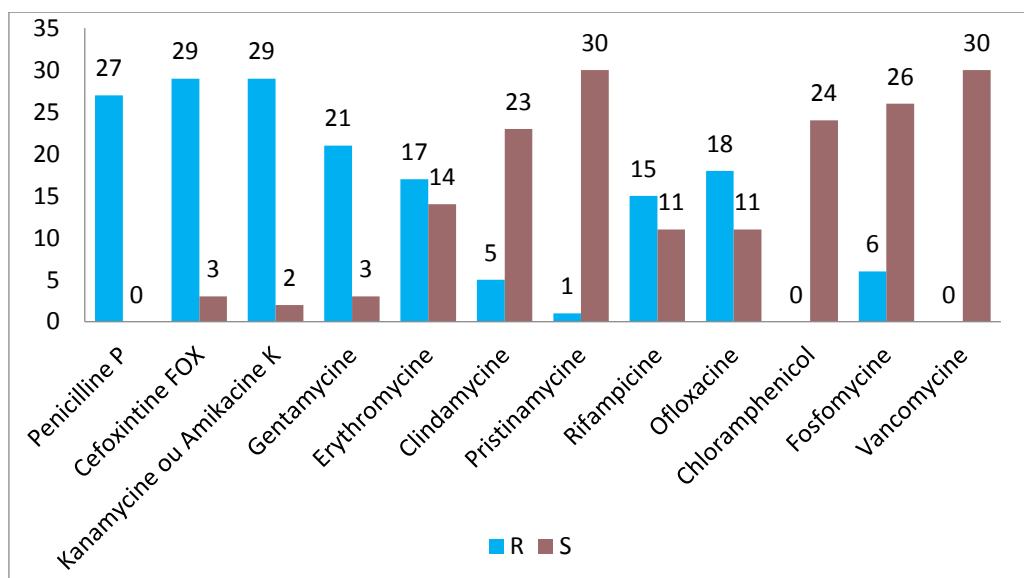
### **III.4. Profil de résistance des SCN responsables de bactériémie néonatale aux antibiotiques :**

#### **III.4.1. Résistance aux antibiotiques des SCN responsables de bactériémie chez le nouveau-né prématuré :**



**Tableau 28:** Résistance aux antibiotiques des SCN responsables de bactériémie chez le nouveau-né prématuré, n =38 :

Antibiotiques	Résistants (R)	Sensibles (S)	Total (S+R)	% (R/R+S)
Penicilline P	27	0	27	EF
Cefoxitine FOX	29	3	32	90.63%
Kanamycine ou amikacine K	29	2	31	93.55%
Gentamycine	21	3	24	EF
Erythromycine	17	14	31	54.84%
Clindamycine	5	23	28	EF
Pristinamycine	1	30	31	3.23%
Rifampicine	15	11	26	EF
Ofloxacine	18	11	29	EF
chloramphenicol	0	24	24	EF
Fosfomycine	6	26	32	18.75%
Vancomycine	0	30	30	0%



**Figure 37 :** Résistance aux antibiotiques des SCN responsables de bactériémie chez le nouveau-né prématuré, n =38.

Concernant le profil de résistance des espèces de SCN responsables de bactériémie chez le nouveau-né prématuré, les isolats de notre étude ont exprimé une résistance absolue à la pénicilline soit 27/27 disques d'antibiotiques testés. Ce résultat est comparable à celui d'une étude faite au Kuwait sur l'antibio-résistance et la virulence des SCN chez les prématurés où le

pourcentage des SCN résistants à la pénicilline était 95.92%, ainsi que dans une autre étude à Lyon sur l'antibio-résistance de *S. capitis* chez les prématurés 99%. Dans notre étude les SCN ont présenté un taux de résistance élevé à la méticilline 90.63% (29/32), un taux significativement proche à celui trouvé dans la même étude de Lyon (95.6%), mais il est supérieur à celui de l'étude de Kuwait 57%, aussi pour une étude au Maroc 70%, ainsi que pour une étude en Egypte où le taux trouvé était 68%. [202] [188] [201]

La résistance à la Kanamycine a été également élevée dans notre étude donnant un pourcentage de 93.55% (29/31), qui est supérieur à celui retrouvé dans l'étude de la multi-résistance de *S. epidermidis* chez les nouveau-nés au niveau de l'hôpital de la croix rousse au Lyon 62%. Par contre, la kanamycine a été pratiquement active sur toutes les souches isolées dans une étude en Turkey sur les nouveau-nés prématurés présentant une septicémie néonatale, le pourcentage de sensibilité était 98.7%. L'érythromycine a exprimé une résistance moyenne dans notre étude, où nous avons marqué qu'un peu plus de la moitié des isolats de SCN ont été résistants à l'érythromycine 54.84%. Ce résultat est en parfaite concordance avec ceux des études menées au kuwait et en Turkey qui ont été 51% et 56% respectivement. Toutefois, une résistance élevée à l'érythromycine (96 %) a été rapportée dans une étude de l'Inde pour les isolats de SCN chez les nouveau-nés présentant une septicémie. [203] [204] [205]

A propos de reste des antibiotiques testés nous avons noté que : 21 souches (21/24) ont été résistants à la gentamycine, 5/28 à la clindamycine, 15/26 à la rifampicine, 18/29 à l'ofloxacine. Nous avons remarqué aussi qu'aucune résistance au chloramphénicol n'a été marqué 0/24, contrairement à une étude rétrospective menée en Egypte sur des nouveau-nés avec un sepsis néonatal où 13 sur 17 souches de SCN isolées ont été résistantes au chloramphenicol. Tandis qu'un taux de 3.23% (1/30) des isolats de SCN a été résistant à la pristinamycine, un résultat dit comparable à celui de l'étude de Lyon. [187] [201]

Comme d'autres études en Inde et l'Arabie Saoudite faites sur des nouveau-nés, les isolats de SCN de notre étude étaient également uniformément sensibles à la vancomycine (0% des isolats résistants) [193] [206]. Toutefois, des isolats de SCN présentant une sensibilité réduite à la vancomycine (3.6%) ont été signalés dans une étude de 6 mois faite à l'Université de Médecine de Philadelphia (Etats-Unis) sur des nouveau-nés dans les soins intensifs néonataux. [207]

Le **tableau (29)** suivant compare le profil de résistance des SCN isolés des hémocultures des nouveau-nés prématurés durant notre étude avec différentes études.

<b>Antibiotiques</b>	<b>Notre étude n=38</b>	<b>Etude Lyon n=204</b>	<b>Etude kuwait n=93</b>	<b>Etude Turkey n=77</b>	<b>Etude Egypt n=17 (EF)</b>
<b>Penicilline P</b>	<b>27/27(EF)</b>	<b>202 (99%)</b>	<b>92 (95.92%)</b>	<b>-</b>	<b>14/14</b>
<b>Cefoxitine FOX</b>	<b>29/32 (90.63%)</b>	<b>195 (95.6%)</b>	<b>53 (57%)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Kanamycine ou amikacine K</b>	<b>29/31 (93.55%)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1 (1.30%)</b>	<b>13/14</b>
<b>Gentamycine</b>	<b>21/24 (EF)</b>	<b>194 (95.1%)</b>	<b>72 (77%)</b>	<b>45 (58%)</b>	<b>15/17</b>
<b>Erythromycine</b>	<b>17/31 (54.84%)</b>	<b>29 (14.2%)</b>	<b>47 (51%)</b>	<b>43 (56 %)</b>	<b>12/17</b>
<b>Clindamycine</b>	<b>5/28 (EF)</b>	<b>21 (10.3%)</b>	<b>42 (45%)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Pristinamycine</b>	<b>1/31 (3.23%)</b>	<b>13 (6.4%)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Rifampicine</b>	<b>15/26 (EF)</b>	<b>91 (44.6%)</b>	<b>9 (10%)</b>	<b>-</b>	<b>13/17</b>
<b>Ofloxacine</b>	<b>18/29 (EF)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>chloramphenicol</b>	<b>0/24 (EF)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>13/17</b>
<b>Fosfomycine</b>	<b>6/32 (18.75%)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>vancomycine</b>	<b>0/30 (0%)</b>	<b>-</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0/17</b>

### **III.4.2. Résistance des SCN responsables de bactériémie chez les nouveau-nés avec cardiopathie :**

Durant la période de notre étude, deux cas de nouveau-nés présentant une cardiopathie ont fait une bactériémie à SCN avec l'isolement des espèces *S. epidermidis* et *S. saprophyticus*. L'antibiogramme de l'espèce *S. saprophyticus* n'a pas été trouvé dans le registre de l'antibiogramme. Tandis que, celui de

*S. epidermidis* a présenté les résultats rapportés dans **le tableau (30)** suivant :

**Le tableau 30:** Antibio-résistance d'un cas de nouveau-né présentant une bactériémie à SCN avec cardiopathie n=1.

<b>Antibiotiques résistants</b>	<b>Antibiotiques sensibles</b>
<b>Penicilline</b>	<b>Erythromycine</b>
<b>Méthicilline</b>	<b>Clindamycine</b>
<b>Kanamycine</b>	<b>Pristinamycine</b>
<b>Gentamycine</b>	<b>Ofloxacin</b>
<b>Rifampicine</b>	<b>Chloramphenicol</b>
	<b>Fosfomycine</b>
	<b>Vancomycine</b>

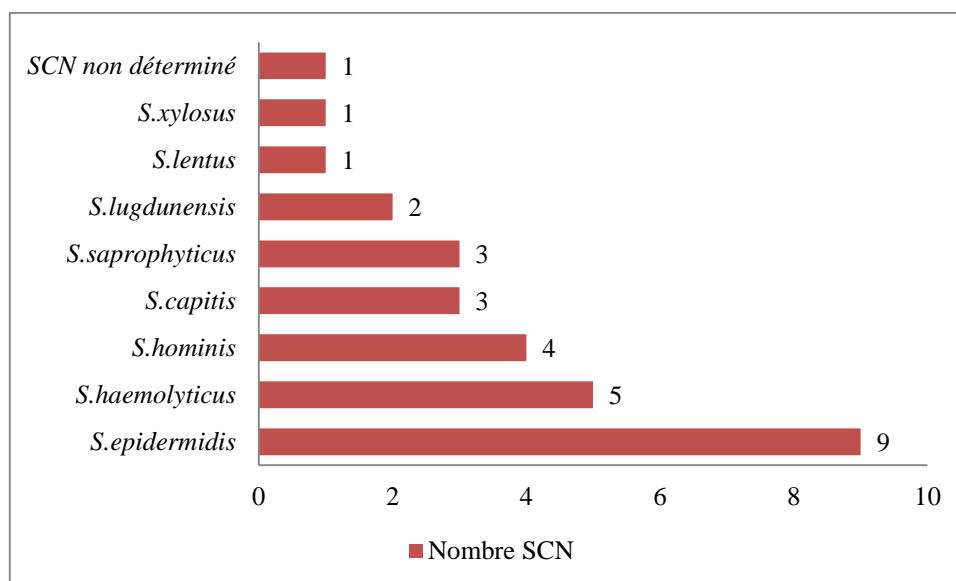
A propos de cet antibiogramme, nous avons remarqué une résistance de 100% au bêta-lactamines, ainsi qu'aux aminosides. La rifampicine a été également inhibée par cet isolat de *S. epidermidis*. Par contre, l'érythromycine, la clindamycine, la pristinamycine, l'ofloxacin, la chloramphenicol, la fosfomycine, et la vancomycine ont été tous actifs sur cette souche.

Ces résultats donnent plus au moins des choix thérapeutiques pour cette souche Méti-R, vu que les principaux antibiotiques de références pour le traitement des infections staphylococciques résistantes à la méticilline y étaient sensibles, et notamment la vancomycine, et même ils donnent des choix pour la bithérapie qui évite l'émergence de la multi-résistance de la souche Méti-R aux autres antibiotiques.

### **III.4.3. Répartition des SCN méticillino-résistants responsables de bactériémie chez le nouveau-né prématuré :**

**Tableau 31:** Répartition des SCN méticillino-resistants responsables de bactériémie chez le nouveau-né prématuré, n=29.

<b>Espèces SCN</b>	<b>Nombre SCN</b>	<b>Pourcentage %</b>
<i>S.epidermidis</i>	<b>9</b>	<b>31.03%</b>
<i>S.haemolyticus</i>	<b>5</b>	<b>17.24%</b>
<i>S.hominis</i>	<b>4</b>	<b>13.79%</b>
<i>S.capitis</i>	<b>3</b>	<b>10.34%</b>
<i>S.saprophyticus</i>	<b>3</b>	<b>10.34%</b>
<i>S.lugdunensis</i>	<b>2</b>	<b>6.90%</b>
<i>S.lentus</i>	<b>1</b>	<b>3.45%</b>
<i>S.xylosus</i>	<b>1</b>	<b>3.45%</b>
<b>SCN non déterminé</b>	<b>1</b>	<b>3.45%</b>
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>99.99%</b>



**Figure 38:** Répartition des SCN méticillino-résistants responsables de bactériémie chez le nouveau-né prématuré, n=29.

Les SCN gagnent en importance en raison de la résistance à la méticilline et, par conséquent, de sa résistance à tous les antibiotiques bêta-lactamines. Les MR-SCN sont devenus un organisme prédominant chez les patients hospitalisés. [208]. Notre étude rétro-prospective a rapporté également une résistance élevée à la méticilline chez les prématurés soit 90.63% (29/32).

La répartition des espèces Méti-R a montré une prédominance de l'espèce *S. epidermidis* présentant 31.03% (9/29) de total des espèces Méti-R. Ce résultat est inférieur à celui d'une étude saoudienne où le pourcentage était beaucoup plus élevé 77% (137/178), par contre le taux de *S. haemolyticus* était légèrement supérieur : 17.24% pour notre étude contre 11.23% pour l'étude saoudienne. [206]

Les taux des autres espèces durant la période de notre étude a montré les résultats suivants : *S.hominis* 13.79% (4/29), *S.capitis* 10.34% (3/29), *S.saprophyticus* 10.34% (3/29), *S.lugdunensis* 6.90% (3/29), *S.lentus* 3.45% (1/29), *S.xylosus* 3.45%(1/29), SCN non déterminé 3.45% (1/29).

Cependant, certaines études en Inde et en Brésil sur des nouveau-nés ont présenté une résistance moindre à la méticilline parmi les SCN isolés : 49% pour l'étude indienne et 69 % pour celle de Brésil. [209] [205]

**Tableau (32)** suivant montre la répartition des espèces méticillino-résistantes chez les nouveau-nés prématurés de notre étude comparée à une étude à l'Arabie Saoudite faite sur des nouveau-nés présentant une septicémie néonatale à SCN :

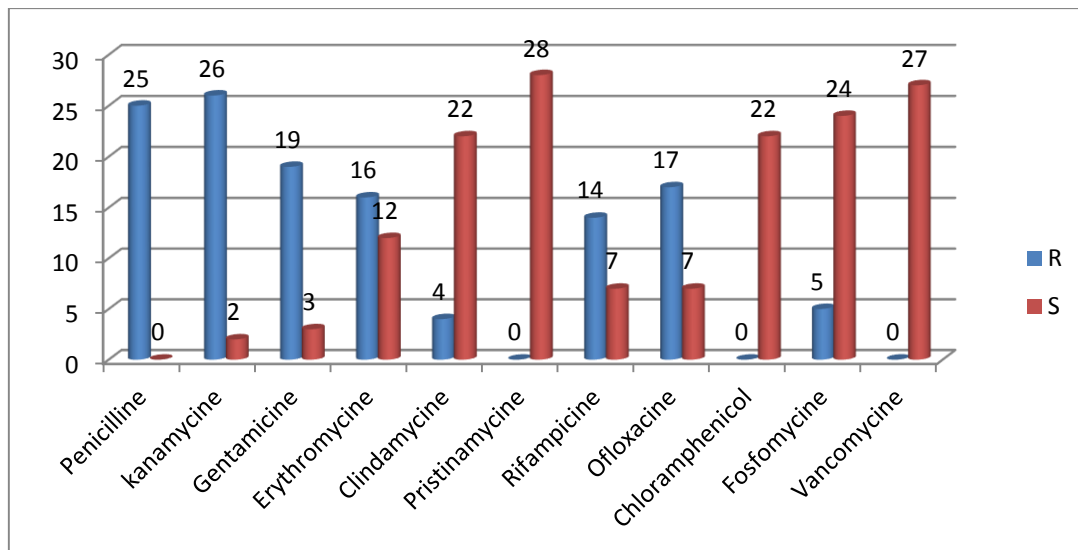
Espèces de SCN	Notre étude n=38		Etude de l'Arabie Saoudite n=190	
	Nombre	Méti-R	Nombre	Méti-R
<i>S.epidermidis</i>	13	9	144	137
<i>S.haemolyticus</i>	6	5	21	20
<i>S.hominis</i>	5	4	19	18
<i>S.capitis</i>	2	3	1	1
<i>S.saprophyticus</i>	2	3	-	-
<i>S.lugdunensis</i>	4	2	1	0
<i>S.lentus</i>	1	1	-	-
<i>S.xylosus</i>	3	1	-	-
<i>S. hyicus</i>	-	-	1	0
<i>S. warneri</i>	-	-	2	2
<i>S. auricularis</i>	-	-	1	0
SCN non déterminé	2	1	-	-
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>29 (90.63%)</b>	<b>190</b>	<b>178 (93.6%)</b>

**III.4.4. La résistance des espèces Méti-R aux autres antibiotiques testés :**

**Tableau 33** : La résistance des espèces Méti-R aux antibiotiques testés n=29

		Antibiotiques (R/R+S)										
Espèces	Nom -bre	P	K	G	E	CM	PT	RIF	OFX	C	FOS	VAN
<i>S.epidermidis</i>	9	8/8	7/8	5/7	3/8	0/6	0/8	2/7	3/7	0/8	4/9	0/9
<i>S.haemolyticus</i>	5	4/4	5/5	4/5	5/5	1/5	0/5	3/4	4/5	0/4	0/5	0/5
<i>S.hominis</i>	4	4/4	4/4	3/3	2/4	0/3	0/4	2/3	2/3	0/3	0/4	0/3
<i>S.lentus</i>	1	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1
<i>S.lugdunensis</i>	2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	0/2	0/2	2/2	0/2	1/2	0/2
<i>S.saprophyticus</i>	3	2/2	3/3	1/1	1/3	0/3	0/3	3/3	2/3	-	0/3	0/3
<i>S.xylosus</i>	1	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	1/1	1/1	Non testé	0/1	0/1
<i>S.capitis</i>	3	3/3	3/3	1/1	1/3	1/3	0/3	1/1	1/3	0/3	0/3	0/3
<b>SCN non déterminé</b>	1	-	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1	0/1	0/1	-
<b>Total</b>	29	25/ 25	26/ 28	19/ 22	16/ 28	4/ 26	0/ 28	14/ 23	17/ 26	0/ 22	5/29	0/ 27

P : penicilline, K : kanamycine, G : gentamycine, E : erythromycine, CM : clindamycine, PT : pristnamycine, RIF : rifampicine, OFX : ofloxacine, C : chloramphenicol, FOS : fosfomycine, VAN : vancomycine.



**Figure 39:** Profil de résistance des MR-SCN aux antibiotiques testés, n=29.

Nous avons étudié dans ce travail la résistance des espèces de SCN méticillino-résistantes aux autres antibiotiques. Dans notre étude, les Méti-R avaient une résistance absolue à la pénicilline. Les résultats trouvés montrent aussi que MR-SCN avaient également une résistance accrue même aux antibiotiques non bêtalactames, réduisant ainsi les options thérapeutiques.

Les aminosides se trouvaient en premier lieu dans ce contexte donnant un pourcentage de 92.85% (26/28) pour l'amikacine, et 86.36% (19/22) pour la gentamycine. Tandis que, l'ofloxacin a été inhibé par 65.38% souches Méti-R (17/26).

Les espèces Méti-R ont montré également une résistance accrue à la rifampicine 60.87% soit 14/23, l'érythromycine se positionne derrière lui avec un taux de 57.14% (16/28). Toutefois, les MR-SCN ont présenté une résistance moins significative pour les antibiotiques suivants : clindamycine 4/26, fosfomycine 5/29.

Cependant, aucune résistance n'a été marquée pour la vancomycine, la pristnamycine ainsi que le chloramphenicol.

L'émergence de la résistance des souches MR-SCN aux autres classes d'antibiotiques est aussi observée dans d'autres études. Nous citons l'étude de l'Inde où tous les MR-SCN ont présenté une résistance à la pénicilline, un résultat parfaitement similaire à celui de notre étude. La résistance à la gentamycine était supérieure dans cette étude 95.81%, mais elle est jugée inférieure pour l'amikacine où 83.22% souches étaient résistantes. La plus grande discordance entre les deux études se voit dans la résistance à la clindamycine : 15.38% pour notre étude, contre 91.26% pour l'étude de l'Inde.<sup>[205]</sup>

De même, une étude faite en Arabie Saoudite a montré un résultat pratiquement identique pour la résistance à la Gentamicine 89.70%. Par contre, l'érythromycine a été inactivée par 86.20% des souches de Méti-R, contrairement à notre étude 57.14%. La résistance à la clindamycine était également supérieure dans cette étude 75.9%.<sup>[210]</sup>

Pour résumé, nos résultats ont montré une résistance maximale des MR-SCN aux pénicillines, une émergence importante dans la résistance aux aminosides, aux quinolones, ainsi qu'aux macrolides et à la rifampicine. Une résistance dite réduite a été marquée pour la fosfomycine. Tandis que la vancomycine, la pristnamycine et le chloramphenicol ont été tous actifs sur les espèces de MR-SCN minimisant ainsi les échecs thérapeutiques que peut engendrer leur résistance.



Ce **tableau (34)** montre la résistance des MR-SCN isolés durant notre période d'étude aux antibiotiques avec celle des différentes études :

<b>Antibiotiques</b>	<b>Notre étude n=29 R/R+S</b>	<b>Etude de l'Inde n=286</b>	<b>Etude de l'Arabie Saoudite n=29 (%)</b>
<b>Penicilline P</b>	<b>25/25</b>	<b>286/286 (100%)</b>	<b>-</b>
<b>Kanamycine ou amikacine K</b>	<b>26/28</b>	<b>238/286 (83.22%)</b>	<b>-</b>
<b>Gentamycine</b>	<b>19/22</b>	<b>271/286 (94.29%)</b>	<b>(89.70%)</b>
<b>Erythromycine</b>	<b>16/28</b>	<b>274/286 (95.84%)</b>	<b>(86.20%)</b>
<b>Clindamycine</b>	<b>4/26</b>	<b>261/286 (91.26%)</b>	<b>(75.6%)</b>
<b>Pristinamycine</b>	<b>0/28</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Rifampicine</b>	<b>14/23</b>	<b>-</b>	<b>0%</b>
<b>Ofloxacine</b>	<b>17/26</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>chloramphenicol</b>	<b>0/22</b>	<b>262/286 (91.61%)</b>	<b>-</b>
<b>Fosfomycine</b>	<b>5/29</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Vancomycine</b>	<b>0/27</b>	<b>-</b>	<b>0%</b>

### Recommandations :

À la lumière de notre étude, nous faisons les recommandations suivantes:

1. Prélever au bon moment : au pic fébrile ou au moment de l'hypothermie et avant tout antibiothérapie ;
2. Prélever une quantité de sang suffisante et le nombre de flacons nécessaires ;
3. Faire le repiquage après 24h d'incubation surtout chez les nouveau-nés présentant un facteur de risque ;
4. Intérêt de l'automate (Bactec BD) pour des résultats bien précis et repiquage précoce même en cas de manque de renseignements cliniques ;
5. Respecter les conditions d'hygiène dans les unités de soins néonataux et surtout lavage des mains ;
6. Améliorer les conditions de prélèvement;
7. Appliquer les bonnes pratiques de prélèvement à travers la formation continue ;
8. L'application de l'algorithme pour déterminer la signification des hémocultures positives pour les SCN;
9. Remplir bien la fiche de renseignement car l'implication des SCN en Néonatalogie doit impérativement corrélérer aux signes cliniques et facteurs de risques;
10. Nécessité urgente d'optimiser nos stratégies de prescription des antibiotiques en réanimation néonatale afin de limiter la sélection et l'émergence de souches SCN multi résistantes ;
11. Le respect des règles d'utilisation des CVC (cathéters veineux centraux) pour éviter les infections nosocomiales surtout chez les prématurés : le choix de cathéter, hygiène des mains et port des gants, manipulation correcte par des personnels formés, l'entretien, la surveillance et l'ablation de ce dispositif, etc.
12. Application des mesures d'asepsie en salle d'accouchement et en néonatalogie, en particulier pendant les soins afin de réduire la survenue des infections du nouveau-né.
13. Prescription d'une bithérapie pour les souches Méti-R pour prévenir l'émergence de la multi-résistance aux autres antibiotiques.

### Conclusion:

Les staphylocoques coagulase négative sont les germes les plus retrouvés dans le service de néonatalogie. Ils sont à la fois des agents pathogènes responsables de bactériémies et aussi des contaminants fréquents des flacons d'hémoculture.

Leur diagnostic doit être rapide et précis, l'hémoculture est l'outil puissant qui permet de poser ce diagnostic, mais son interprétation est souvent difficile. Le clinicien doit intégrer de nombreux paramètres dans son analyse pour appréhender correctement la signification, le pronostic et la meilleure approche thérapeutique d'une hémoculture positive.

De plus, pour pouvoir distinguer entre la vraie bactériémie et la contamination, ainsi qu'avoir un résultat fiable et bien précis, il est très important de faire le repiquage après 24h d'incubation, cela surtout chez des patients présentant un facteur de risque de développer une bactériémie à SCN. La positivité de l'hémoculture dans ce cas reflète généralement la présence d'une vraie bactériémie à SCN.

Selon notre étude statistique à la clinique Hassiba Ben Bouali durant la période de Mars 2018 au Mars 2020, le taux des SCN isolés dans les flacons d'hémoculture est 22.01% (147/668), c'est un taux non négligeable par rapport à notre échantillonnage (668 flacons hémocultures reçus). Toutefois, il peut être beaucoup plus important à cause des probables faux négatifs, et cela dû principalement, au non-respect des bonnes conditions de prélèvement notamment un prélèvement avant tout antibiothérapie et de la fenêtre thérapeutique qui pourra augmenter la fréquence des flacons positifs à SCN.

Aussi, le taux d'incrimination des SCN dans les bactériémies néonatales est assez faible 28.57% (42 épisodes bactériémiques sur 147 flacons hémocultures positives à SCN) par rapport à celui des SCN contaminants 71.43%(105/147). Cela impose impérativement la mise en œuvre d'un algorithme pour déterminer la signification biologique et clinique des SCN pour faire la part entre vraie bactériémie et une contamination. Tout en sachant les critères d'incrimination des SCN dans les bactériémies néonatales, notamment la prématurité. C'est la raison pour laquelle la fiche de renseignement doit être bien remplie dans les bactériémies néonatales où les SCN sont obligatoirement incriminés comme espèces pathogènes chez le nouveau-né prématuré. (Taux trouvé dans notre étude est 90.48%).

Le taux élevé des SCN contaminants reflète l'état d'hygiène et le non-respect d'asepsie à la clinique HBB, on citant la contamination environnementale dans

le service de néonatalogie, contamination en moment de prélèvement et dans laboratoire de Microbiologie, et même la contamination par les personnels.

Nous avons remarqué aussi que la survenue des bactériémies à SCN chez les nouveau-nés notamment les prématurés est souvent tardives indiquant en général une infection nosocomiale, cela montre que la désinfection des couveuses et de l'environnement ainsi que les matériaux des soins est critique pour éviter toute contamination.

L'étude de l'antibio-résistance a rapporté une résistance maximale aux bêtalactamines soit 100% pour la pénicilline et 90.63% pour la méthicilline, et une résistance élevée pour les aminosides. Aucune souche résistante à la vancomycine n'a été isolée, chose qui est importante vu qu'il est l'antibiotique de choix pour le traitement des infections à MR-SCN. Les espèces de Méti-R ont présenté dans notre étude une multi-résistance plus ou moins importante, limitant ainsi les choix thérapeutiques, notamment vis-à-vis les aminosides, les quinolones, ainsi que les macrolides. Cependant, l'absence de la résistance à la vancomycine, semble primordiale pour éviter tout un éventuel échec thérapeutique.

## Les références:

1. *Neonatal Bacteremia: Patterns of Antibiotic Resistance. Infection Control & Hospital Epidemiology.* **Bromiker, R., Arad, I., Peleg, O., Preminger, A., & Engelhard, D.** 2001. 22(12).
2. *Neonatal bacteremia in a neonatal intensive care unit: analysis of causative organisms and antimicrobial susceptibility. Bangladesh Journal of Medical Science, 10(3).* . **Hafsa, A., Fakruddin, M., Hakim, M., & Sharma, J.** 10(3), 2011.
3. *Medical Microbiology.* **H. Humphreys.** s.l. : 8 ème, 2012.
4. *Significance of coagulase-negative staphylococci isolated from a single blood culture from neonates in intensive care. Annals of Tropical Paediatrics.* **Huang, Y.-C., Wang, Y. H., Chou, Y.-H., & Lien, R.-I.** . 26(4), 2006.
5. *Clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolates from nosocomial bloodstream infections. Infectious Diseases, 48(5), 356–360.* **Morad Asaad, A., Ansar Qureshi, M., & Mujeeb Hasan, S.** 48(5), 2015.
6. **Bertrand.** *bactériologie médicale.* 1997.
7. *Staphylococcus. Reference Module in Biomedical Sciences.* **Gillaspy, A. F., Iandolo, J. J., Tang, Y.-W., & Stratton, C. W.** 2015.
8. **Jean freney, François RENAUD, willy HANSEN et Claude BOLLET,.** *Précis de bactériologie clinique.* 2000.
9. *Coagulase-Negative Staphylococci.* **Becker, K., Heilmann, C., & Peters, G.** 27(4), 2014, *Clinical Microbiology Reviews*, pp. 870–926.
10. *Reclassification of Staphylococcus pulvereri as a later synonym of Staphylococcus.* **Svec P, Vancanneyt M, Sedlacek I, Engelbeen K, Stetina V, Swings J, Petras P.** 2004.
11. *Staphylococcus : actualités taxonomiques et identification.* **Bes al, M., & Brun, Y.** 23–30, 2002, *Revue Française Des Laboratoires.* 343.
12. *TAXONOMIE ET ECOLOGIE DES STAPHYLOCOQUES COAGULASE NEGATIFS Médecine et Maladies Infectieuses.* **FLEURETTE, J.** 1990.
13. *The skin microbiome. Nature Reviews. Microbiology.* **Grice, E. A., & Segre, J. A.** . 2011, *Nature reviews microbiology*, pp. 9(4) :244-53.

14. *Staphylococcus auricularis* sp. Nov. : an inhabitant of the human external ear. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 33 :9–14. **Kloos WE, Schleifer KH. 1983. 1983.**
15. *Distribution and persistence of Staphylococcus and Micrococcus species and other aerobic bacteria on human skin.* *Appl. Microbiol.* 30 :381–385. **Kloos WE, Musselwhite MS. 1975.**
16. *Staphylococcus lugdunensis* in several niches of the normal skin flora. *Clin. Microbiol.* **Bieber L, Kahlmeter G. 2010.**
17. *Staphylococcus saprophyticus* urinary tract infections : epidemiological data from Western Australia. *Eur. J. Epidemiol.* 12 :51–54. **Schneider PF, Riley TV. 1996.**
18. **C H., MOSSEL D.A LECLER. Dotn. Microbiologie : le tube digestif, l'eau et les aliments.** Paris : s.n., 1989.
19. *Quantitative bacteriology of the vaginal flora.* ,*J. Infect, Dis.* 136, 271-277. **BARTLETT J.G., OUDERDONK A.B., DRUDE E., GOLSTEIN C., ANDERKA M., ALPERT S., McCORMACK W.M. –. 1977, Vol. 271-277. 136.**
20. *Colonization of the female genital tract with Staphylococcus saprophyticus.* *J. Clin. Microbiol.* 30 : 2975–2979 ) . **Rupp ME, Soper DE, Archer GL. 1992, Vol. 2975-2979. 30.**
21. *Etude de la flore microbienne spermatique chez des patients consultants pour sterilitY.* *Path. Biol., 1982, 30, 22-26). **GRANOUILLET R., GAUDIN O.G., LAURENT J.C., POUSSET M., MOULIN A. – Etude de la flore microbienne spermatique chez des patients consultants pour sterilitY. Path. Biol., 1982, 30, 22-26). 1982.***
22. *Antibiotic resistance in coagulase negative staphylococci isolated from wastewater and drinking water.* *Sci. Total Environ.* 407 :3876 –3882. **Faria C, Vaz-Moreira I, Serapicos E, Nunes OC, Manaia CM. Antibiotic resistance in coagulase negative staphylococci isolated from wastewater and drinking water. Sci. Total Environ. 407 :3876 –3882. 2009.**
23. *Safety assessment of dairy microorganisms : coagulasenegative staphylococci.* *Int. J. Food Microbiol.* 126 :302–310. **F, Irlinger. 2008.**
24. *STAPHYLOCOQUES* , *Encyclopædia Universalis.* **SOLH, Névine EL. 2020.**
25. (<http://www.microbes-edu.org/etudiant/staph.html>. [En ligne]

26. <https://docplayer.fr/4177697-Universite-pierre-et-marie-curie-bacteriologie-niveau-dcem1-2002-2003-service-de-bacteriologie.html>. [En ligne]
27. *Prevalence of Bacterial Contamination when using a Diversion Pouch during Blood Collection: A Single Center Study in Malaysia*. **NorlailiJumaah, SanmukhRatilal Joshi, Doblin SandaiMalaysian**. 17 feb 2014, Journal of Medical Sciences.
28. **Morot-Bizot., Stephanie Corbiere**. Thèse les staphylocoques à coagulase négative dans l'écosystème des salaisons. Biochimie [q-bio.BM]. 2006.
29. infections à staphylocoques . *slideplayer*. [En ligne] <https://slideplayer.fr/slide/3519775/>.
30. **Brun Y, Bes M, Vandenesch F: Freney J, Renaud F, Leclercq R, Riegel P**. *Precis de bacteriologie clinique*. 2 ème. 2007. pp. p. 795–844.
31. *mannitol salt agar*. medical laboratory scientists.
32. **Bergon, Ludovic**. Thèse S. capitis, S. caprae et S. lugdunensis : rôle dans les infections ostéo-articulaires et impact du biofilm sur la sensibilité aux antibiotiques. Thèse d'exercice en Thèses > Pharmacie. 2016.
33. **Arora, S., Uhlemann, A.-C., Lowy, F. D., & Hook, M.** (2016). A Novel MSCRAMM Subfamily in Coagulase Negative Staphylococcal Species. *Frontiers in Microbiology*, 7. **Arora, S., Uhlemann, A.-C., Lowy, F. D., & Hook, M.** (2016). A Novel MSCRAMM Subfamily in Coagulase Negative Staphylococcal Species. *Frontiers in Microbiology*, 7. 2016.
34. *CoNS and the epidemiological typing of S.epidermidis* *Jt Parisi Microbiol Rev.*, **JOSEPH T. PARISI**. Jun 1985, pp. 126-139.
35. <http://www.microbes-edu.org/etudiant/staph.html> . [En ligne]
36. <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/staphylocoque>. Juin 2016. [En ligne]
37. *Bacterial competition for human nasal cavity colonization : role of staphylococcal agr alleles*. *Appl Environ Microbiol* . **Lina G, Boutite F, Tristan A, Bes M, Etienne J, Vandenesch F**. 2019.
38. *Virulence factors of the coagulase-negative staphylococci*. **M., Otto Front Biosci**. 9, 2004, pp. 841—63.

39. *Effects of slime produced by clinical isolates of coagulase-negative staphylococci on activities of various antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother* . **Souli M, Giamarellou H.** 1998.
40. *Penetration of antibiotics through Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis biofilms. J Antimicrob Chemother.* **Singh R, Ray P, Das A, Sharma M.** 2010. 2010.
41. *Daptomycin rapidly penetrates a Staphylococcus epidermidis biofilm. Antimicrob Agents Chemothe.* **Stewart PS, Davison WM, Steenbergen JN.** Daptomycin rapidly penetrates a Staphylococcus epidermidis biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2009. 2009.
42. *In vitro activity of daptomycin, linezolid and rifampicin on Staphylococcus epidermidis biofilms. Curr Microbiol.* **Leite B, Gomes F, Teixeira P, Souza C, Pizzolitto E, Oliveira R.** 63(3) 313—7., 2011 ;:.
43. *Inhibition of biofilm maturation by linezolid in meticillin-resistant Staphylococcus epidermidis clinical isolates : comparison with other drugs.2013 . Reiter KC, Villa B, Paim TG, de Oliveira CF, d’Azevedo PA.* 2013, *J Med Microbiol* , pp. 394-9.
44. *The intercellular adhesin involved in biofilm accumulation of Staphylococcus epidermidis is a linear beta-1,6-linked glucosaminoglycan : purification and structural analysis.* **Mack D, Fischer W, Krokotsch A, et al.** 1996, *J Bacteriol*, pp. 175-83.
45. *Screening for Staphylococcus epidermidis markers discriminating between skin-flora strains and those responsible for infections of joint prostheses. ].* **Galdbart JO, Allignet J, Tung HS, Ryden C, El Solh N.** 2000, *J Infect Dis* , pp. 351-512.
46. *Staphylococcus epidermidis — the ‘‘accidental’’ pathogen. Nat Rev Microbiol.* **M., Otto.** 2009, pp. 555-67.
47. 2010 , *European journal of cell biology EJCB* .
48. *Otto.* 2009, p. 28.
49. *interference limits horizontal gene transfer in staphylococci by targeting DNA. Science .* **Marraffini LA, Sontheimer EJ. CRISPR.** 2008.
50. *Molecular basis of Staphylococcus epidermidis infections. Semin Immunopathol ;34(2) :201—14.* **M., Otto.** 2012.



51. *Staphylococcus epidermidis* strategies to avoid killing by human neutrophils. *PloS Pathog* ;6(10) :e1001—133. **Cheung GY, Rigby K, Wang R, et al.**. 2010.
52. Polysaccharide intercellular adhesion (PIA) protects *Staphylococcus epidermidis* against major components of the human innate immune system. *Cell Microbiol*;6:269-275. **Vuong C, Voyich JM, Fischer ER, et al.** 2004.
53. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. *Lancet Infect Dis.* ;2 :677-685 . **Von Eiff C, Peters G, Heilmann C.** 2002.
54. Gram-positive three component antimicrobial peptide-sensing system. *Proc Natl Acad Sci.* ;104 :9469-9474. **Li M, Lai Y, Villaruz AE, et al.** 2007.
55. Phenol-soluble modulins : novel virulence-associated peptides of staphylococci. *Future Microbiol* . **Li S, Huang H, Rao X, Chen W, Wang Z, Hu X.** 2014.
56. Molecular determinants of staphylococcal biofilm dispersal and structuring. *Front Cell Infect Microbiol* ;4 :167. **Le KY, Dastgheyb S, Ho TV, Otto M.** 2014.
57. Expression, purification, and characterization of EpiC, an enzyme involved in the biosynthesis of the lantibiotic epidermin, and sequence analysis of *Staphylococcus epidermidis* epiC mutants. *J Bacteriol.* ;178 : 1335-1340. **Kupke T, Gotz F.** 1996.
58. *Staphylococcus saprophyticus* urease : characterization and contribution to uropathogenicity in unobstructed urinary tract infection of rats. *Infect Immun.* ;57 :110-116 . **Gatermann S, John J, Marre R.** 1989.
59. Broadly protective vaccine for *Staphylococcus aureus* based on an in vivo-expressed antigen. *Science.* ;284 :1523-1527. **McKenney D, Pouliot KL, Wang Y, et al.** 1999.
60. From clinical microbiology to infection pathogenesis : how daring to be different works for *Staphylococcus lugdunensis*. *Clin Microbiol Rev.* ;21 : 111-133. **Frank KL, Del Pozo JL, Patel R.** 2008.
61. A fibrinogen-binding protein of *Staphylococcus lugdunensis*. *FEMS Microbiol Lett.* ;241 :87-93. **Nilsson M, Bjerketorp J, Guss B, et al.** 2004.
62. Cloning and expression of *Staphylococcus saprophyticus* urease gene sequences in *Staphylococcus carnosus* and contribution of the enzyme to virulence. *Infect Immun.* ;57 :2998-3002. **Gatermann S, Marre R.** 1989.

63. Characterization of the fibrinogen-binding surface protein Fbl of *Staphylococcus lugdunensis*. *Microbiology*. ;150 :3831-3841. **Mitchell J, Tristan A, Foster TJ**. 2004.
64. Comparison of methods for the identification of coagulase-negative staphylococci. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 99(8), 855–860. **Cunha, M. de L. R., Sinzato, Y. K., & Silveira, L. V.** 2004.
65. Improved multiplex PCR primers for rapid identification of coagulase-negative staphylococci. **Roh, Jonguk Kim1 • Jisoo Hong1 • Jeong-A Lim1 Sunggi Heu2 • Eunjung**. 2017.
66. Identification of coagulase-negative staphylococci from bovine intramammary infection by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight. **Tomazi T, Goncalves JL, Barreiro JR, de Campos Braga PA, Prada e Silva LF, Eberlin MN, dos Santos MV**. 2014.
67. Coagulase Negative Staphylococci Isolated from Human Bloodstream Infections Showed Multidrug Resistance Profile. **Pedroso, S. H. S. P., Sandes, S. H. C., Filho, R. A. T, Nunes, A. C., Serufo, J. C, Farias, L. M, Santos, S. G.** 2018, *Microbial Drug Resistance*.
68. Intrinsic Novobiocin Resistance in *Staphylococcus saprophyticus*. **Vickers, A. A., Chopra, I., & O'Neill, A. J.** 51(12), 2007, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.
69. Infections à *Staphylococcus saprophyticus*. , 13(1), 12–19. **Le Bouter, A.** 2011, *Journal Des Anti-Infectieux*.
70. Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif Mechanisms under lying resistance of Gram-positive bacteria. **QUINCAMPOIX, J., & MAINARDI, J.** 10(3), 2001, *Réanimation*,, pp. 267-275.
71. *Dabernat. Bactériologie clinique . 2 ème.* 1992.
72. Emergence of coagulase-negative staphylococci. **Karsten Becker, Anna Both, Samira Weißelberg, Christine Heilmann & Holger Rohde**. 2020.
73. Antibiotic resistance and biofilm formation among coagulase-negative staphylococci isolated from clinical samples at a tertiary care hospital of eastern Nepal. . **Shrestha, L. B., Bhattarai, N. R., & Khanal, B.** 2017, *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 6(1).
74. Detection of Methicillin-Resistant Coagulase-Negative Staphylococci and Surveillance of Antibacterial Resistance in a Multi-Center Study from Iran.

**Nahaei, M. R., Shahmohammadi, M. R., Ebrahimi, S., & Milani, M.** (2015), *Jundishapur Journal of Microbiology*, 8.

**75. Genotypic Diversity of Methicillin-Resistant Coagulase-Negative Staphylococci Isolated from In patients and Out patients.** Talebi, M., Shafiee, M., Sadeghi, J., Moghadam, N. A., Saifi, M., & Pourshafie, M. R. 22(2), 2016, *Microbial Drug Resistance*, pp. 147-154.

**76. Antibiotic susceptibility pattern and biofilm formation in coagulase negative staphylococci.** Ayepola, O. O., Olasupo, N. A., Egwari, L. O., & Schaumburg, F. 2014.

**77. In vitro activities of vancomycin and linezolid against biofilm-producing methicillin-resistant staphylococci species isolated from catheter-related bloodstream infections from an Egyptian tertiary hospital.** Free. Asmaa A. Hashem<sup>1</sup>, Noha M. Abd El Fadeal<sup>2</sup>, Atef S. Sheh. 2017.

**78. Molecular epidemiology of Staphylococcus epidermidis clinical isolates from U.S. hospitals.** Mendes RE, Deshpande LM, Costello AJ, et al. 56(9), 09 2012, *Antimicrob Agents Chemother.* 2012Sep ; ., pp. :4656-61.

**79. Coagulase-negative staphylococci strains resistant to oxacillin isolated from neonatal blood cultures.** Pereira, V. C., & Cunha, M. de L. R. de S. da. 108(7), 2013, *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, pp. 939–942.

**80. Antibiotic susceptibility of coagulase-negative staphylococci (CoNS) : emergence of teicoplanin-non-susceptible CoNs strain with inducible resistance to vancomycin.** Ma, X. X., Wang, E. H., Liu, Y., & Luo, E. J... , ). 60(11, (2011), *Journal of Medical Microbiology*.

**81. Coagulase-negative staphylococci.** David, M. D., & Elliott, T. 76(8), 2015, *British Journal of Hospital Medicine*, pp. C126–C128.

**82. Decreased susceptibilities to teicoplanin and vancomycin among coagulase-negative methicillin-resistant clinical isolates of staphylococci.** Sieradzki KI, Villari P, Tomasz A. ;42(1), 1998, *antimicrob Agents Chemother.*, pp. :100-7.

**83.** <https://www.who.int/>. [En ligne]

**84. Aujard Y. Infections néonatales bactériennes, mycosiques et parasitaires.** [auteur du livre] Aujard Y. *Infections néonatales bactériennes, mycosiques et parasitaires*. s.l. : Pédiatrie, Elsevier Masson SAS., 2011, pp. P1-275.

**85. Y., Aujard. Infections néonatales bactériennes, mycosiques et parasitaires.** EMC - Pédiatrie . 2017, pp. 1-23.

86. Late-onset Neonatal Sepsis—A 10-year Review From North Queensland, Australia. **Gowda, H., Norton, R., White, A., & Kandasamy, Y.** 2017, *The Pediatric Infectious Disease Journal*, pp. 36(9), 883–888.
87. Thèse les infections néonatales bactériennes à l'hôpital Laquintine de Douala : Aspects épidémiologiques cliniques, bactériologiques et évolutifs. Cameroun Institut supérieur des sciences de la santé (ISSS). [En ligne] 2014.
88. Cours de Microbiologie, Bactériémies. **HOCINE, Pr. LAOUAR.**
89. Définition des états infectieux. **M, Dhainaut J-F, cario A.** . 2010, *Encycl Méd chir (Elsevier, Paris), Anesthésie réanimation.*, pp. 10,36-983.
90. **Summary, Ann.** Centers for disease control : National nosocomial infections study report. 1979.
91. Thèse Bactériémies en réanimation: Epidémiologie, traitement et évolution UNIVERSITE CADI AYYAD FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE . MARRAKECH : s.n., 2015.
92. *Staphylococcus epidermidis and Other Coagulase-Negative Staphylococci, Infectious Diseases Pathology and Microbiology Infectious Disease, Nebraska Medicine.*. **Fey, Mark E. Rupp and Paul D.** 28 Aug 2014.
93. Positive predictive value of blood cultures growing coagulase-negative staphylococci. . **Peacock SJ, Bowler IC, Crook DW.** 1995, pp. 346: 191–192.
94. Neonatal sepsis. Virulence. **Shah, B. A., & Padbury, J. F.** ). 2013, pp. 5(1), 170–178.
95. Neonatal sepsis. **Walker, O., Kenny, C. B., & Goel, N.** 2019, *Paediatrics and Child Health*.
96. Health care–associated infections in the neonatal intensive care unit. . **Brady, M. T.** 2005, *American Journal of Infection Control* , pp. 268–275.
97. Neonatal sepsis due to coagulase negative staphylococci. *Clinical and Developmental Immunology.* **Marchant, E. A., Boyce, G. K., Sadarangani, M., & Lavoie, P. M.** 2013, pp. 1-10.
98. *Staphylococci: Colonizers and Pathogens of Human Skin.* **Coates, Rosanna, Moran, Josephine et Horsburgh, Malcolm J.** 2014, *DISCLOSURES Future Microbiol*, pp. 9(1):75-9.

99. *Options and Limitations in Clinical Investigation of Bacterial Biofilms.* **Magana, M., Sereti, C., Ioannidis, A., Mitchell, C. A., Ball, A. R., Magiorkinis, E., Tegos, G. P.** 2018, *Clinical Microbiology Reviews*,.
100. *Tolérance des biofilms aux antibiotiques : comprendre pour mieux traiter.* **Lebeaux, D., Ghigo, J.-M., & Beloin, C.** 2014 , *Journal Des Anti-Infectieux*, pp. 16(3), 112–121.
101. **É. Batard, D. El Kouri, G. Potel**©. *Aspects cliniques et bactériologiques.* Elsevier Masson SAS. [En ligne] 2007.
102. *Staphylocoques à coagulase négative : quand, comment et pourquoi sont-ils responsables d'infections ?* **F., Barbier.** 2015, *Journal des Anti-infectieux* .
103. *Peptidoglycan and teichoic acid from Staphylococcus epidermidis stimulate human monocytes to release tumour necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$  and interleukin-6.* **Mattsson, E., Verhage, L., Rollof, J., Fleer, A., Verhoef, J., & Dijk, H.** 1993, *FEMS Immunol.*
104. *Coagulase-Negative Staphylococcal Infections in the Neonate and Child: An Update.* **Venkatesh, M. P., Placencia, F., & Weisman, L. E.** 2006, *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*,, pp. 17(3), 120–127.
105. *Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections.* **Proctor RA, von Eiff C, Kahl BC, Becker K, McNamara P, Herrmann M, et al.** 2006;, *Nat Rev Microbiol*, p. 4:295e305.
106. *Clinical Significance and Pathogenesis of Staphylococcal Small Colony Variants in Persistent Infections.* **Kahl, B. C., Becker, K., & Löffler, B.** 2016.
107. *The Genera Staphylococcus and Micrococcus* **FRIEDRICH GÖTZ. Prokaryotes, TAMMY BANNERMAN AND KARL-HEINZ SCHLEIFER.** 2006, pp. 4:5–75.
108. *Coagulase-Negative Staphylococcal Infections in the Neonate and Child: An Update.* **Mohan P. Venkatesh, MD, Frank Placencia, MD, and Leonard E. Weisman,** 2006, *MD Semin Pediatr Infect Dis* © Elsevier Inc, pp. 17:120-127.
109. *Practice variations and rates of late onset sepsis and necrotizing enterocolitis in very preterm born infants, .* **Mark Adams** corresponding author and **Dirk Bassler**, Zurich universisty et Jul. 2019, *Translational Pediatric*, pp. 8(3): 212–226.
110. *Neonatal Infections Pathophysiology, Diagnosis, and Management.* Editor, **Joseph B. Cantey.** 2018, *Springer International Publishing.*

- 111.** *Coagulase-Negative Staphylococcal Skin Carriage among Neonatal Intensive Care Unit Personnel: from Population to Infection.* **Hira, V., Sluijter, M., Goessens, W. H. F., Ott, A., de Groot, R., Hermans, P. W. M., & Kornelisse, R. F.** 2010, *Journal of Clinical Microbiology*.
- 112.** *Actualités sur la prise en charge des infections néonatales nosocomiales tardives à staphylocoque coagulase négative.* . **Rasigade, J.-P., Bensaid, M., Butin, M., Picaud, J.-C., & Laurent, F.** 2013, *Archives de Pédiatrie*, pp. 20(9), 1028–1033.
- 113.** *Late-onset neonatal sepsis: recent developments.* **Dong, Y., & Speer, C. P.** 2014, *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, pp. 100(3), F257–F263.
- 114.** *Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection.* **Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al.** 2004, *JAMA* , pp. 292:2357–65.
- 115.** ( *Clinical and microbiological profile of persistent coagulase-negative staphylococcal bacteraemia in neonates.* **Dimitriou, G., Fouzas, S., Giormezis, N. Giannakopoulos, I., Tzifas, S., Foka, A., Mantagos, S.** 2011, *Clinical Microbiology and Infection*.
- 116.** *Evidence- Based Neonatal Infections.* David Isaacs Senior Staff Specialist Department of Infectious Diseases and Microbiology The Children’s Hospital at Westmead Sydney, NSW, **John Wiley and Sons Inc.** 2014.
- 117.** *Nanoukon., Chimène Nadège Mahoussi. Thèse Importance des staphylocoques à coagulase négative dans les infections primitives sévères : recherche de nouveaux facteurs de virulence.* *Bactériologie.* 2017.
- 118.** *Delacourt, Antoine Bourrillon Grégoire Benoist Christophe. Prise en charge du nouveau né.* 2010-2011.
- 119.** *Coagulase-positive and coagulase-negative staphylococci in human disease.* . **Fontana, C., M. Favaro.** 2018, *Pet-to-Man Travelling Staphylococci.* Academic Press, pp. 25-42.
- 120.** *Toxin mediates sepsis caused by methicillin resistant Staphylococcus epidermidis.* **Qin, L., F. Da, E.L. Fisher, D.C. Tan, T.H. Nguyen, C.-L. Fu, V.Y. Tan, J.W. McCausland, D.E. Sturdevant, and H.-S. Joo.** 2017.
- 121.** *Y.AUJARD. infections néonatales bactériennes mycosiques et parasitaires* . 2015.

**122.** *The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature.* . **Westerbeek EA, van der Berg A, Lafeber HN.** 25, 2006, *Clin Nutr*, pp. 361-8.

**123.** *Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né.* **Campeotto F, Waligora-Dupriet AJ, Doucet-Populaire F, et al.** *MJ.* *Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né.* l. 31, 2007, *Gastro enterol Clin Bio*, pp. 533-42.

**124.** *New concepts of microbial translocation in the neonatal intestine: mechanisms and prevention.* . **MP., Sherman.** 37, 2010, *Clin Perinatol*, pp. 565–79.

**125.** *Neonatal immune responses to coagulase negative staphylococci* Article in *Current Opinion in Infectious Diseases.* **Strunk T, Richmond P, Simmer K, Currie A, Levy O.** 2007, *Current Opinion in Infectious Diseases.*

**126.** *Coagulase-Negative Staphylococcal Infections in the Neonatal Intensive Care Unit.* **Jean-Baptiste, N., Benjamin, D. K., Cohen-Wolkowicz, M., Fowler, V. G., Laughon, M., Clark, R. H., & Smith, P. B.** (2011). 32(7), *Infection Control & Hospital Epidemiology*, p. 67.

**127.** *Skin antisepsis in the neonate: what should we use?* **Ponnusamy V, Venkatesh V, Clarke P.** 27, 2014, *Curr Opin Infect Dis.*, pp. 244-50.

**128.** *Absorption and tolerability of aqueous chlorhexidine gluconate used for skin antisepsis prior to catheter insertion in preterm neonates.* l. . **Chapman AK, Aucott SW, Gilmore MM et al.** 33, 2013, *J Perinato*, pp. 768-71.

**129.** *Morbidity and mortality of coagulase negative staphylococcal sepsis in very low birth weight infants.* **Mallett, Joseph B. Cantey<sup>1</sup> • Kelsey R. Anderson<sup>2</sup> • Ram R. Kalagiri<sup>3</sup> • Lea H.** 2017.

**130.** *Are coagulase-negative staphylococci virulent?* **Christine Heilmann, Wilma Ziebuhr, Karsten Becker.** 2018, *Clinical Microbiology and Infection.*

**131.** *CNS infections in immunocompromised patients (ZNS-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten).* **K.M. Hartmann<sup>1</sup> • M. Golinski<sup>2</sup> • W. Reith<sup>1</sup>** *1 Abt. Für Diagnostik und Interventionelle Neuroradiologie, Radiologische Klinik, Universitätsklinikum des Saarlandes., Homburg : s.n., 2008.*

**132.** *Antin, Joseph H. what does it mean to be immuno compromised.* march 2020.

133. *les infections a staphylococcus non aureus. centre national de référence des staphylocoques. [En ligne] <https://cnr-staphylocoques.univ-lyon1.fr/>.*
134. **Davidson LE, Boucher HW. In:Crossley KB, Jefferson KK, Archer G, Fowler VG Jr, eds. Infections in immunocompromised patients. [auteur du livre] NJ: John Wiley& Sons Hoboken. Staphylococci in Human Disease. 2nd ed. 2009, p. 265.**
135. *Bacterial bloodstream infections in livertransplantation:etiologic agents and antimicrobialsusceptibility profiles. Sganga G, Spanu T, Bianco G, et al.. 44, 2012, Transplant Proc, pp. 1973-1976.*
136. *<http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/>. [En ligne]*
137. *Colonization and molecular epidemiology of coagulase-negative staphylococcal bacteremia in cancer patients: a pilot study.l. Costa SF, Barone AA, Miceli MH, et al. 34, 2006, Am J Infect Contro, pp. 36-40 .*
138. *Coagulase-negative staphylococci and sternal infections after cardiac operation. Tegnell, A., Arén, C., & Öhman, L. 69(4), 2000, The Annals of Thoracic Surgery, pp. 1104–1109.*
139. *Staphylococcus epidermidis and Other Coagulase-Negative Staphylococci. Mark E. Rupp, Paul D. Fey. s.l. : elsevier, 28 august 2014, infectious diseases,pathology and microbiology, infectious diseases,Nebraska medicine, Vol. 2, pp. 2272-2282.*
140. **MÉDIASITINITE APRÈS CHIRURGIE CARDIAQUE. M. Ait Houssa A. Abdou1, F. Nya1, S. Seghrouchni1, M. Bamous1, N. Atmani1, S. Belouize1, Y. Moutakiallah1, GA. Hatim1, M. Elouanass2, A. Boulahya1. DÉCEMBRE 2016, CHIRURGIE CARDIAQUE, Vol. 20.**
141. *Diagnosis and management of staphylococcal infections of pacemakers and cardiacdefibrillators. ST., Chambers. 35, 2005, Intern Med .*
142. *Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices. Athan E, Chu VH, Tattevin P, et al. 307, 2012, JAMA, pp. 1727-1735.*
143. *Outcomes in patients withcardiovascular implantable electronicdevices and bacteremiacaused by gram-positive cocciotherthan Staphylococcus aureus.l. Madhavan M, Sohail MR, Friedman PA, et al. 2010, Circ Ar rhythm Electro physio.*



144. Infections in patients undergoing peritoneal dialysis. . . **Vas S, Oreopoulos DG.** 15, 2001, *Infect Dis Clin North Am*, pp. 743-774.
145. Identification of coagulase-negative staphylococci isolated from continuous ambulatory peritoneal dialysis fluid using 16S ribosomal RNA, *tuf*, and *SodA* gene sequencing. **Shin JH, Kim SH, Jeong HS, et al.** 31, 2011, *Perit Dial Int.*, pp. 340-346.
146. Clonal spread of staphylococci among patients with peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Monsen T, Olofsson C, Ronnmark M, et al.** s. 57, 2000, pp. 613-618.
147. Predictive factors of outcome following staphylococcal peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol. de Lourdes Ribeiro de Souza da Cunha M, Montelli AC, Fioravante AM, et al.* 64, 2005, pp. 378-382.
148. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, Data Summary for 2011, Device-associated Module . **Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, et al.** 2011.
149. Morbidity and mortality of bloodstream infections in patients with severe burn injury. **Brusselsaers N, Monstrey S, Snoeij T, et al.** 19, 2010, *Am J Crit Care*, pp. 81-87.
150. Characteristics of bloodstream infections in burn patients: an 11-year retrospective study. **Burns. Patel BM, Paratz JD, Mallet A, et al.** 2012, pp. 685-690.
151. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from October 1986-April 1998. 1998.
152. Post cataract endophthalmitis: incidence and microbial isolates in a United Kingdom region from 1996 through 2004. **Mollan SP, Gao A, Lockwood A, et al.** 33, 2007, *J Cataract Refract Surg*, pp. 265-268.
153. Microbial keratitis in the elderly—a 32-year review . *Arq Bras Oftalmol.* **Passos RM, Cariello AJ, Yu MCZ, et al...** 73, 2010, pp. 315-319.
154. Cerclage du col de l'utérus pour la prévention des accouchements prématurés dans les cas de grossesse unique. **Alfirevic Z, Stampalija T, Roberts D, Jorgensen AL.** 2012.
155. Clinical impact of blood cultures contaminated with coagulase-negative staphylococci at an academic medical center. **Van der Heijden YF, Miller G, Wright PW, et al.** 2011, *Infect Control Hosp Epidemiol.*, pp. 32:623-625.

156. *Molecular typing of coagulase-negative staphylococci from blood cultures does not correlate with clinical criteria for true bacteremia.* . **Seo SK, Venkataraman L, DeGirolami PC, et al.** 2000 , *Am J Med.* , pp. 109:697-704.
157. *Molecular analysis of coagulase-negative Staphylococcus isolates from blood cultures: prevalence of genotypic variation and polyclonal bacteremia.* . **Sharma M, Riederer K, Johnson LB, et al.** 2001, *Clin Infect Dis*, pp. 33:1317-1323.
158. *Coagulase-negative staphylococci in multiple blood cultures: strain relatedness and determinants of same-strain bacteremia.* . **Khatib R, Riederer KM, Clark JA, et al.** 1995, *J Clin Microbiol.* , pp. 33:816-820.
159. *The ica operon and biofilm production in coagulase-negative staphylococci associated with carriage and disease in a neonatal intensive care unit.* . **de Silva GD, Kantzanou M, Justice A, et al.** 2002 , *J Clin Microbiol.* , pp. 40:382-388.
160. *Detection of biofilmproducing and methicillin resistance genes in Staphylococcus epidermidis isolated from healthy humans and in blood culture tests.* . **Kitao T, Ishimaru M, Nishihara S.** 2010, *J Infect Chemother*, pp. 16:170-173.
161. *bonnes pratiques de prélèvement des hémocultures- Laboratoire de bactériologie ellette jean maire .* **Aissa, Nejla.**
162. *Diagnostic au laboratoire des bactériémies.* [En ligne] <https://microbiologiemedicale.fr/>.
163. *Thèse importance des staphylocoques coagulase négative dans les infections primitives severes : recherche de nouveaux facteurs de virulence.* 2017.
164. *staphylococcus spp.* [En ligne] 2019. <https://www.sfm-microbiologie.org>.
165. *microbiologie medicale .* [En ligne] <http://www.microbes-edu.org>.
166. *Staphylococcus, Micrococcus, and other catalase-positive cocci, Manual of clinical microbiology, 10th ed.* **Becker K, von Eiff C et Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW (ed),.** Washington, DC : ASM Press,, 2011, In Versalovic J,, pp. p 308 –330.
167. *coagulase negative staphylococcal infections .* **Kathie L. Rogers, PhDa, Paul D. Fey, PhDa, b, Mark E. Rupp, MD b,** October 2014.
168. *coagulase-negative staphylococci: Role as pathogens.* **Goldmann, Huebner and D.A.** 1999, *annual review of medicine* , vol 50 , pp. 223-236.

169. *staphylococcal infections* . **Maldonado**. 2011, *infectious diseases of the fetus and new born*.
170. *Coagulase-negative staphylococci*. Dr Linda Chan, Senior Resident Medical Officer, Department of Dermatology, Concord General Repatriation Hospital, Sydney, Australia. DermNet New Zealand Editor in Chief: **Hon A/Prof Amanda Oakley**, Dermatologist, Hamilton ,New Zealand. October 2017.
171. *Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection* . **Mermel, L.A,Allon,M.,Bouza,E.,Craven,D.E Flynn, P.O'Grady ... Warren**. 2009.
172. August 2015, *British Journal of Hospital Medicine*, Vol. Vol 76, No 8.
173. *Empiric therapy with vancomycin in the neonatal intensive care unit*. **Sanchez PJ, Moallem M,Cante JB,Milton A,Michelow IC**. 2016, *let's get smart globally J Pediatr*.
174. *Effectiveness of guideline to reduce vancomycin use in the neonatal intensive care unit*. **Chiu CH, Michelow IC, Cronin J, Ringer SA Ferris TG ,Puopolo KM**. 2011, *pediatr Infect Dis J*.
175. *Neonatal sepsis* . **Shane, A.L., Sanchez, P.J et Stoll, B.J**. 2017, *the lancet*.
176. *The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports*. **Harbarth S, Sax H, Gastmeier P**. 2003, *JHosp Infect*, pp. 54(4):258–66.
177. **Y.aujard**. *prévention des infections nosocomiales. infections néonatales bactériennes mycosiques et parasitaires*. p. p19 .
178. “Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network,” *Pediatrics*. **B. J. Stoll, N. Hansen,A.A. Fanaroff et al.**, . 2002, pp. 285–291.
179. *Strategies for the prevention of hospital acquired infections in the neonatal intensive care unit*. **A. Borghesi and M. Stronati**. 2008, *Journal of Hospital Infection*, Vol. vol. 68, no. 4, pp. 293–300, .
180. “Prevalence and pathogen distribution of neonatal sepsis among very-low-birth-weight infants,” . **W. H. Lim, R.Lien, Y. C. Huang et al**. 2012, *Pediatrics and Neonatology*, Vol. vol. 53, no. 4, , pp. 228–234.
181. *Trends in incidence of neonatal sepsis and Antibiotic susceptibility of causative agents in two neonatal intensive care units in Tehran*. **Shahla**

**Afsharpaiman1, Mohammad Torkaman2, Amin Saburi3, Amir Farzaampur4, Susan AmirSalari2, Zohreh Kavehma.** Iran : s.n.

**182. WALID, TAGRARA SOFIANE IGHIL GUITOUN YACINE KANOUN MOHAMED.** EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS NEONATALES CHU de Tizi Ouzou. 2018.

**183.** Thèse Prise en charge des prématurés au CHU Hassan II – Fès (à propos de 107 cas). **El haoudi, K.** 2008.

**184. Labi, Appiah-Korang, et al.** Neonatal bloodstream infections in a Ghanaian Tertiary Hospita: Are the current antibiotic recommendations adequate? 2016.

**185.** A Systematic Review of Coagulase-Negative Staphylococci in Neonatal. **Obaro2, John-Ugwuanya A Grace1\* and Stephen K. Omaha,** Nebraska, Nigeria : s.n., february 2019, Clinical Microbiology.

**186. Nazir, Asifa.** Neonatal sepsis due to coagulase negative Staphylococci: a study from Kashmir valley, India. 2019.

**187.** Pattern of bacterial profile and antibiotic susceptibility among neonatal sepsis cases at Cairo University Children Hospital. **Mohammad N. Almohammady, MD,a, Eman M. Eltahlawy, MD,b and Nashwa M. Reda.** Caire, Egypt : s.n., 2020.

**188. MAJDOULINE, Docteur EL-KHIYAT.** BACTERIEMIES NEONATALES : PROFIL BACTERIOLOGIQUE ET ANTIBIO-RESISTANCE Pour l'obtention du Diplôme Médical de Spécialité Option : biologie médicale. 2017.

**189. Bennaoui F, El Idrissi Slitine N, Benbahia, Soraa and Maoulainine F.M.R.** Blood culture: Profile of bacterial infections of newborns admitted from maternity. 2018.

**190. Jellimann, Jean-Marc.** thèse en vue d'obtention de doctorat en médecine: Les septicémies nosocomiales en néonatalogie: influence de l'antibiothérapie et vers un bon usage des. 2002.

**191. Bhisma Pokhrel, Tapendra Koirala, Ganesh Shah, Suchita Joshi & Pinky Baral.** 2018. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility of neonatal sepsis in neonatal intensive care unit of a tertiary hospital in Nepal. 2018.

**192. Isaacs, Dvid.** A ten year, multicentre study of coagulase negative staphylococcal infections in Australasian neonatal units FREE. 2000.

- 193. Jain A, Agarwal J, Banswal S.** Prevalence of methicillin resistant CoNS in neonatal intensive care units: finding from tertiary care hospital . 2004.
- 194. M. Björkqvist, M. Liljedahl, J. Zimmermann, J. Schollin, B. Söderquist.** Colonization pattern of coagulase-negative staphylococci in preterm neonates and the relation to bacteremia. 2011.
- 195. Clinical and microbiological profile of persistent coagulase-negative. G. Dimitriou<sup>1</sup>, S. Fouzas<sup>1</sup>, N. Giormezis<sup>2</sup>, I. Giannakopoulos<sup>1</sup>, S. Tzifas<sup>1</sup>, A. Foka<sup>2</sup>, D. E. Anastassiou<sup>2</sup>, I. Spiliopoulou<sup>2</sup> and.** Neonatal Intensive Care Unit, Department of Paediatrics and 2) Department of Microbiology, School of Medicine, University of Patras, Patras, Greece : s.n.
- 196. Silva, G.D.I.** Genetic structure of coagulase negative staphylococci associated with carriage and Disease in Preterms infants. 2001.
- 197. Blood Culture Contamination in a Neonatal Intensive Care Unit in Shiraz. Hashemizadeh, Z., Bazargani, A., & Davarpanah, M. A.** Southwest-Central Iran. : s.n., 2011, Medical Principles and Practice.
- 198. Tarzi. M, Zitouni. S.** Validation du bionettoyage audit des pratiques, actions correctives actions préventives (CAPA), CHU TIZI-OUZOU, 2018, en vue de diplôme de docteur en pharmacie. 2018.
- 199. SEPSIS A STAPHYLOCOQUE EPIDERMIDIS CHEZ LES GRANDS PREMATURES** Situation à Genève, entre 1995 et 2002. **KARAM, Oliver.** Genève : s.n., 2005.
- 200. Persistent strains of coagulase-negative staphylococci in a neonatal. C. Klingenberg<sup>1, 2</sup>, A. Rønnestad<sup>3</sup>, A. S. Anderson<sup>4</sup> T. G. Abrahamsen<sup>3</sup> , J. Zorman.** Norway : s.n., 2007, Clin Microbiol Infect ; , pp. 13: 1100–1111.
- 201. Staphylococcus capitis in neonatal sepsis in NICUs from local epidemiology to Worldwide endemicity. Laurent, Pr. Frédéric.** Lyon, France : s.n., 2017.
- 202. Arpita Jigar Shah<sup>1</sup>, Summaiya A Mulla, Sangita B Revdiwala.** Neonatal Sepsis: High Antibiotic Resistance of the Bacterial Pathogens in a Neonatal Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital. 2012.
- 203. Aishah Al-Haqan<sup>1</sup>, Samar S. Boswihi<sup>2</sup>, Seema Pathan.** Antimicrobial resistance and virulence determinants in coagulase-negative staphylococci isolated mainly from preterm neonates. 2020.
- 204. Hilal Ozkan,<sup>1</sup> Merih Cetinkaya,<sup>1</sup> Nilgün Koksal,<sup>1</sup> Solmaz Celebi<sup>2</sup> and Mustafa Hacimustafaoglu<sup>2</sup>.** Culture-proven neonatal sepsis in preterm infants

*in a neonatal intensive care unit over a 7 year period: Coagulase-negative Staphylococcus as the predominant pathogen. Bursa, Turkey : s.n., 2014.*

**205. Deepa S, AmrutaKumari B, Venkatesha D.** *Increasing trends of methicillin resistant coagulase negative Staphylococcus in neonatal. 2010.*

**206. Khan Mubashir, Ahmad Mohammad Ashshi.** *Clinically significant Coagulase Negative Staphylococci and their antibiotic resistance pattern in a tertiary care hospital. 2016.*

**207. Decreased Vancomycin Susceptibility of Coagulase-Negative Staphylococci in a Neonatal Intensive Care Unit: Evidence of Spread of Staphylococcus warneri.** Center, **K. J., Reboli, A. C., Hubler, R., Rodgers, G. L., & Long, S. S.** 41(10), Philadelphia : s.n., 2003, *Journal of Clinical Microbiology*, pp. 4660-4665.

**208. Prevalence and antibiotic susceptibility pattern of methicillin resistance and CoNS in a tertiary care hospita in Indial.** **Alzohary, Khadri H .** 2010.

**209. Coagulase-negative staphylococci strains resistant to oxacillin isolated from neonatal blood cultures.** **Pereira VC, Cunha Mde L.** *Mem Inst Oswaldo Cruz : s.n., 2013.*

**210. Abd El Hafez M, Khalaf NG, El Ahmady M, Abd El Aziz A, Hashim AEG** (2011) *An outbreak of methicillin resistant Staphylococcus epidermidis among neonates in a hospital in Saudi Arabia.* **Abd El Hafez M, Khalaf NG, El Ahmady M, Abd El Aziz A, Hashim AEG.** *NICU in a hospital in Saudi Arabia. : s.n., 10 OCTOBER 2011, The journal of infection in developing countries, Vol. vol 5 NO.*

# **Annexes**

## **Liste des annexes :**

**Annexe 1 :** Rappel sur la structure bactérienne des staphylocoques.

**Annexe 2 :** Procédure de prélèvement direct des flacons d'hémocultures

**Annexe 3 :** Identification bactérienne par la coloration de GRAM.

**Annexe 4 :** lecture de la galerie miniaturisée API 20 STAPH.

**Annexe 5:** liste des antibiotiques testés sur les SCN au laboratoire de Microbiologie de la clinique Hassiba Ben Bouali.

**Annexe 6 :** table de lecture d'antibiogramme : valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition et des CMI pour *Staphylococcus spp.*

**Annexe 7 :** Recherches complémentaires obligatoires : Recherche de la résistance de *Staphylococcus spp* à l'oxacilline par Test de diffusion du disque de céfoxitine (30µg).

**Annexe 8:** Photos de pratique au laboratoire de Microbiologie de la clinique Hassiba Ben Bouali.

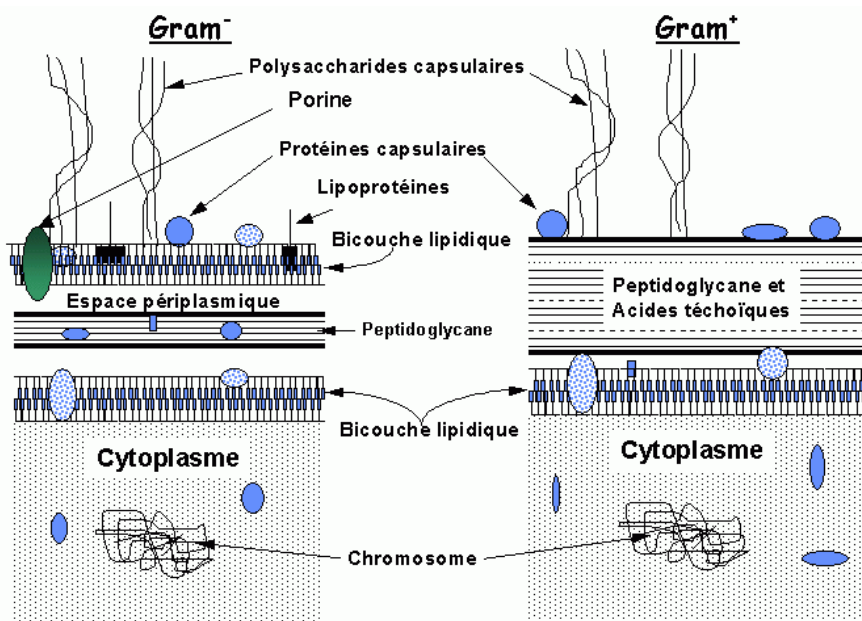


## Annexe 1 : Rappel sur la structure bactérienne des staphylocoques.

Les staphylocoques font partie au groupe des bactéries à Gram positif possèdent en commun avec les Gram négatif, le peptidoglycane qui est un constituant essentiel, spécifique au monde bactérien. Ce constituant confère à la bactérie sa forme et sa rigidité qui lui permet de résister à la pression osmotique intra cytoplasmique.

Le peptidoglycane est la partie la plus externe de la bactérie. Il est plus épais que chez les bactéries à Gram négatif et entoure la membrane cytoplasmique de la bactérie.

**Référence : livre le guide pratique des bactéries pathogènes édition Société Marocaine d'Infectiologie Pédiatrique et de Vaccinologie ; 2017**



**Figure 1 : Structures de la membrane et de la paroi de peptidoglycane chez les bactéries Gram<sup>+</sup>/Gram<sup>-</sup>**

Référence :

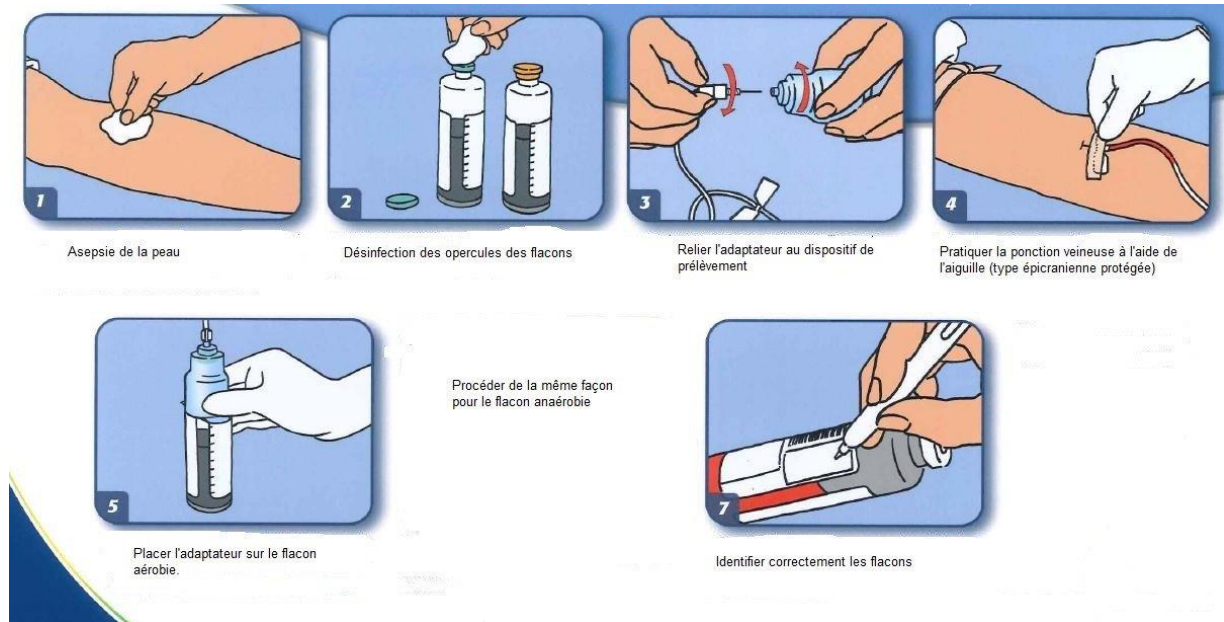
[http://www.unige.ch/cyberdocuments/theses2001/BisognanoC/these\\_body.html](http://www.unige.ch/cyberdocuments/theses2001/BisognanoC/these_body.html)

**Les protéines liant les pénicillines (PLP) :** sont des protéines ancrées dans la membrane cytoplasmique et émergent dans l'espace péri-plasmique, elles sont toutes porteuses d'activités enzymatiques notamment la synthèse du

peptidoglycane (Transpeptidase et Glycosyltransférase) et peuvent être inhibées par les Bétalactamases.

**Référence :** Livre le guide pratique des bactéries pathogènes édition Société Marocaine d'Infectiologie Pédiatrique et de Vaccinologie ; 2017

### Annexe 2 : Procédure de prélèvement direct des flacons d'hémocultures



**Figure2:** Procédure de prélèvement direct des flacons d'hémocultures  
© bioMérieux

### Annexe 3 : Identification bactérienne par la coloration de GRAM

1. On réalise un frottis sur une lame de microscope à partir d'une suspension bactérienne : on agite la suspension afin de l'homogénéiser et d'éviter d'avoir un culot au fond du tube. Avec l'aide d'une anse que l'on aura préalablement stérilisé (en le passant sous le bec benzène), on prélève un peu de la solution bactérienne en prolongeant le fil de platine de l'anse dans le tube à essai.
2. On dépose ensuite ce prélèvement au milieu de la lame en faisant des rotations jusqu'à séchage.
3. On procède à la fixation du frottis soit avec de l'éthanol à 90° (5 minutes) puis on enflamme la lame ou on directement 3 fois la lame dans la flamme du bec Bunsen.
4. La coloration au violet de Gentiane (colorant basique) : la lame est prolongée pendant 2 à 3 minutes (en fonction de la concentration) dans la coloration au

violet de Gentiane. Toutes les bactéries sont colorées en violet puis rincer à l'eau déminéralisée.

5. Mordançage au lugol (solution iodo-iodurée) : étaler le lugol et laisser agir 20 secondes ; Rincer à l'eau déminéralisée. Cette étape permet de stabiliser la coloration violette.

6. Décoloration à l'alcool : verser goutte à goutte l'alcool sur la lame inclinée obliquement. Surveiller la décoloration (5 à 10 secondes). Rincer à l'eau déminéralisée.

7. Contre coloration avec de la Fuchsine ou de la Safranine : laisser agir 30 secondes à 1 minute. Laver doucement à l'eau déminéralisée. Sécher à l'air ou en chauffant vers 40°C, 10 à 15 minutes. Les bactéries Gram négatif sont colorées en rose.

8. Observer à l'objectif x 100, en immersion avec de l'huile à immersion.  
**Exemples** : Les bactéries à Gram+ : Les Staphylocoques apparaissent en grappe de raisin violette. Les Streptocoques sous la forme d'une chaînette violette

Référence : [www.technobio.fr/article-16615932.html](http://www.technobio.fr/article-16615932.html)

#### Annexe 4 : lecture de la galerie miniaturisée API 20 STAPH

Tests	Composant actif	Réaction/ enzyme	Résultats	
			Négatif	Positive
Aucun	Aucun	Témoin négatif	Rouge	-
GLU	D-glucose	Témoin positif	Rouge	Jaune
FRU	D-fructose	Acidification	Rouge	Jaune
MNE	D-mannose			
MAL	D-maltose			
LAC	D-lactose			
TRE	D-tréhalose			
MAN	D-mannitol			
XLT	Xylitol			
MEL	D-mélibiose			
NIT	Nitrate de potassium	Réduction des nitrates en nitrites	<b>NIT 1+ NIT 2 /10 mins</b>	
			Incolore/rose pale	Rouge
PAL	Beta	Phosphatase	<b>ZYM A+ZYM B /10mins</b>	

	naphtylphosphate	alcaline	Jaune	Violet
VP	Pyruvate de sodium	Production d'acétyl-carbinol	<b>Réactifs VP1+VP2/10mins</b>	
			Incolore/rose pale	Rose/ violet
RAF	D-raffinose	Acidification	Rouge	Jaune
XYL	D-xylose			
SAC	D-saccharose			
MDG	Méthyl alpha D-glucopyranoside			
NAG	N-acétyl-glucosamine			
ADH	L-Arginine	Arginine dihydrolase	Jaune	Rouge/Orange
URE	Urée	Uréase	Jaune	Rouge/Violet



**Figure 3** : Lecture de la galerie API 20 STAPH.

**Annexe 5** : liste des antibiotiques testés sur les SCN au laboratoire de Microbiologie de la clinique Hassiba Ben Bouali.

Famille	Groupe	Antibiotique	Abréviatio n	Charge
Beta lactamine s	pénicilline	pénicilline	P	10
		Oxacilline 5	OXA 5	5
	Céphalosporine	Céfoxitine	FOX	30
Aminosid e	Aminoside	Gentamicine	GM	10
		Kanamycine	K	30
		Amikacine	AK	-
Macrolid es et apparenté s	Macrolide vrai	Erythromycine	E	15 µg
	Lincosamide	Clindamycine	CMN	2 µg
	Synergistine	Pristinamycine	PTN	15
Glycopep tides	Glycopeptide	Vancomycine	VA	30
		Teicoplanine	TEC	30 µg
Quinolon e	Fluoroquinolon e	ofloxacine	OFX	5 µg
		ciprofloxacine	CIP	5 µg
sulfamide s	sulfamide	Trimethoprim+sulfa méthoxazol	SXT	25 µg
Rifampicine			RIF	5 µg
cyclines	tetracycline	tetracycline	TET	30 µg
Phénicolés		Chloramphénicol	C	30 µg

Fosfomycine		FOS	50
Acide fusidique		AF ou FAD	10 $\mu$ g

**Annexe 6 :** table de lecture d'antibiogramme : valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition et des CMI pour *Staphylococcus spp.*

Antibiotique testé	Charge de disque	Diamètres critiques (mm)			CMI critiques			commentaires
		R	I	S	R	I	S	
Pénicilline	10 UI	$\leq 28$	-	$\geq 29$	$\geq 0.25$	-	$\leq 0.12$	
Oxacilline ( <i>S.aureus</i> et <i>S.lugdunensis</i> )	-	-	-	-	$\geq 4$	-	$\leq 2$	-Le disque d'oxacilline n'est pas fiable, tester le disque de céfoxitine 30 $\mu$ g Pour détecter la résistance à la méticilline de <i>S.aureus</i> et des SCN. -pour <i>S.aureus</i> et <i>S.lugdunensis</i> si l'oxacilline et la céfoxitine sont testées et l'un ou l'autre donne une interprétation R il faut répondre (oxacilline resistant)
Céfoxitine( <i>S.aureus</i> et <i>S.lugdunensis</i> )	30	$\leq 21$		$\geq 22$	$\geq 8$	-	$\leq 4$	
Oxacilline( SCN sauf <i>S. lugdunensis</i> )	-	-	-	-	$\geq 0.5$	-	$\leq 0.25$	
Céfoxitine (SCN sauf <i>S. lugdunensis</i> )	30	$\leq 24$	-	$\geq 25$	-	-	-	
Gentamicine	10	$\leq 12$	13 - 14	$\geq 15$	$\geq 16$	8	$\leq 4$	
Kanamycine	30	$\leq 13$	14 - 17	$\geq 18$	$\geq 64$	32	$\leq 16$	
Amikacine	30	$\leq 14$	15 - 16	$\geq 17$	$\geq 64$	32	$\leq 16$	
Erythromycine	15	$\leq 13$	14 - 22	$\geq 23$	$\geq 8$	1- 4	$\leq 0.5$	
Clindamycine	2	$\leq 14$	15	$\geq 21$	$\geq 4$	1-	$\leq 0.5$	

			- 20			2		
Vancomycine(S.aureus)	CMI	-	-	-	$\geq 16$	4- 8	$\leq 2$	
Vancomycine(SCN)	CMI	-	-	-	$\geq 32$	8- 16	$\leq 4$	
Teicoplanine	30	$\leq 10$	11 - 13	$\geq 14$	$\geq 32$	16	$\leq 8$	
Ofloxacin	5	$\leq 14$	15 - 17	$\geq 18$	$\geq 4$	2	$\leq 1$	
Triméthoprim+sul faméthoxazole	1.25/2 3.75	$\leq 10$	11 - 15	$\geq 16$	$\geq 4/76$	-	$\leq 2/38$	
Rifampicine	5	$\leq 16$	17 - 19	$\geq 20$	$\geq 4$	2	$\leq 1$	
Tetracycline	30	$\leq 14$	15 - 18	$\geq 19$	$\geq 16$	8	$\leq 4$	
Chloramphénicol	30	$\leq 12$	13 - 17	$\geq 18$	$\geq 32$	16	$\leq 8$	
Pristinamycine	15	$\leq 19$	19 - 21	$\geq 22$	$\geq 2$	-	$\leq 1$	
Acide fusidique	10	$\leq 24$	-	$\geq 24$	$\geq 1$	-	$\leq 1$	
Fosfomycine	50	$\leq 14$	-	$\geq 14$	$\geq 32$	-	$\leq 32$	

**Annexe 7 :** Recherches complémentaires obligatoire : Recherche de la résistance de Staphylococcus spp à l'oxacilline par Test de diffusion du disque de cefoxitine (30 $\mu$ g) :

**Technique :**

La résistance des staphylocoques aux isoxazolyl pénicillines (oxacilline) est Recherchée à l'aide d'un disque de cefoxitine (30 $\mu$ g) dans les conditions standards de l'antibiogramme.

**Lecture :**

La lecture du diamètre d'inhibition doit se faire à l'aide d'un pied à coulisse.

• **Pour Staphylococcus aureus :**

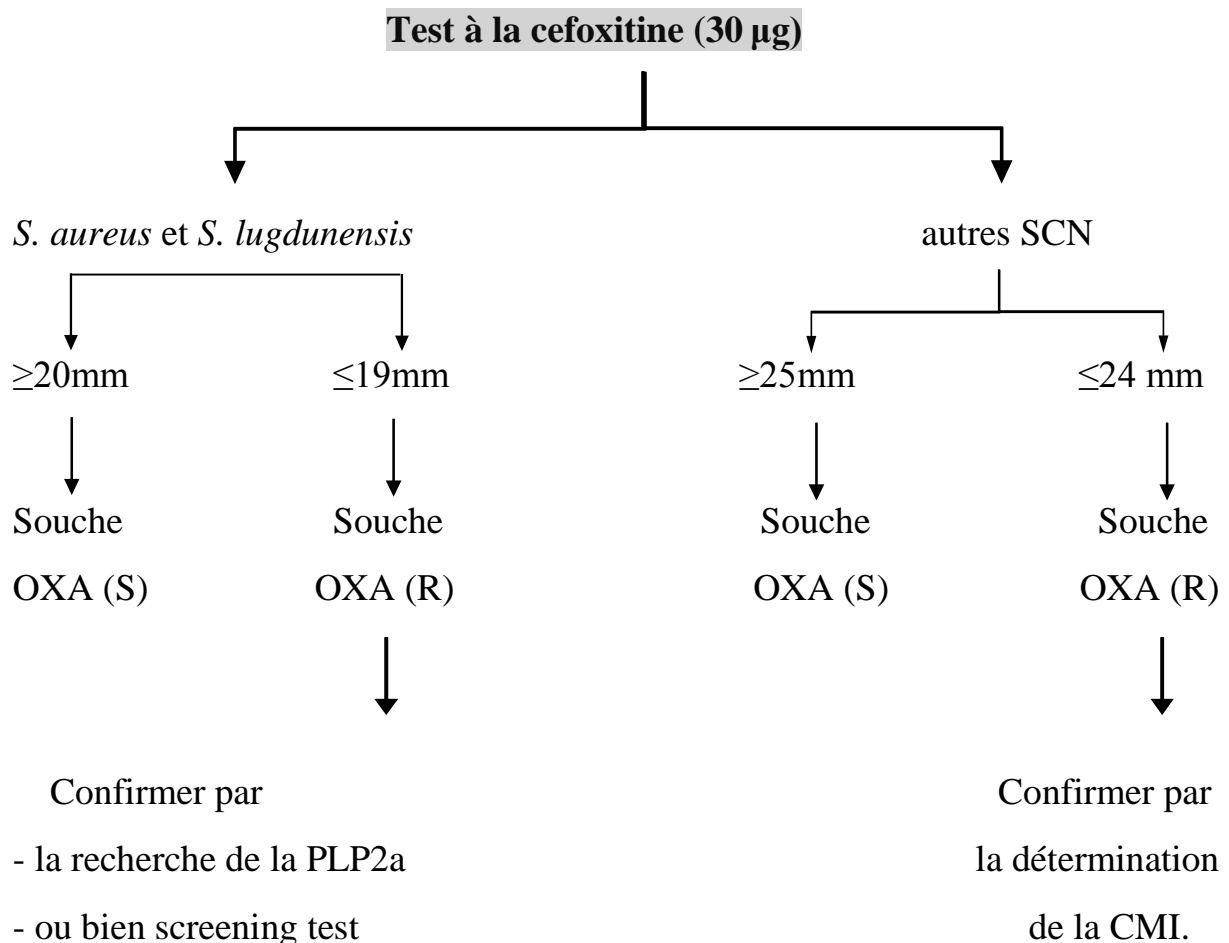
- Si le diamètre de la cefoxitine est  $\leq 19\text{mm}$ , la souche est dite résistante à l'oxacilline.

- Si le diamètre de la cefoxitine est  $\geq 20\text{mm}$ , la souche est dite sensible à l'oxacilline.

Devant tout problème d'interprétation, faire un test de confirmation par la technique du screening à l'oxacilline (Test MRSA).

• **Pour Staphylococcus à coagulase négative :**

- Si le diamètre de la cefoxitine est  $\leq 24\text{mm}$ , la souche est dite résistante à l'oxacilline. Devant tout problème d'interprétation faire une détermination de la CMI à l'oxacilline.





- ou bien la détermination de la CMI

**Tableau récapitulatif :** Recherche de la résistance des Staphylococcus spp à L'oxacilline.

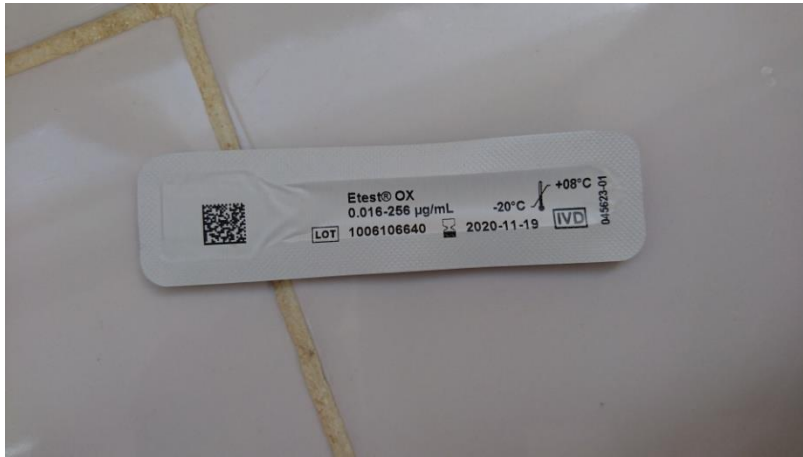
	S. aureus	S. à coagulase négative
Antibiogramme Cefoxitine (30µg)	≤ 19 mm Résistant	≤ 24 mm Résistant
Test de Confirmation	Screening test à l'oxacilline (MH + 4%NaCl + 6µg d'oxacilline)	CMI à l'oxacilline sur MH + 2% NaCl
Test rapide de Confirmation	Test de détection de la PLP2a	

**Référence :** fascicule de standardisation de l'antibiogramme en médecine humaine à l'échelle nationale 5 ème edition 2008

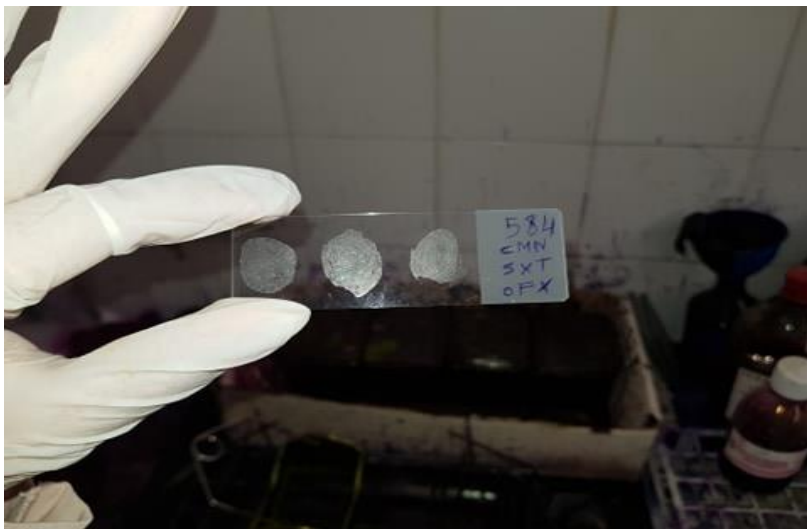
**Annexe 8 :** Photos de pratique au laboratoire de Microbiologie de la clinique Hassiba Ben Bouali.



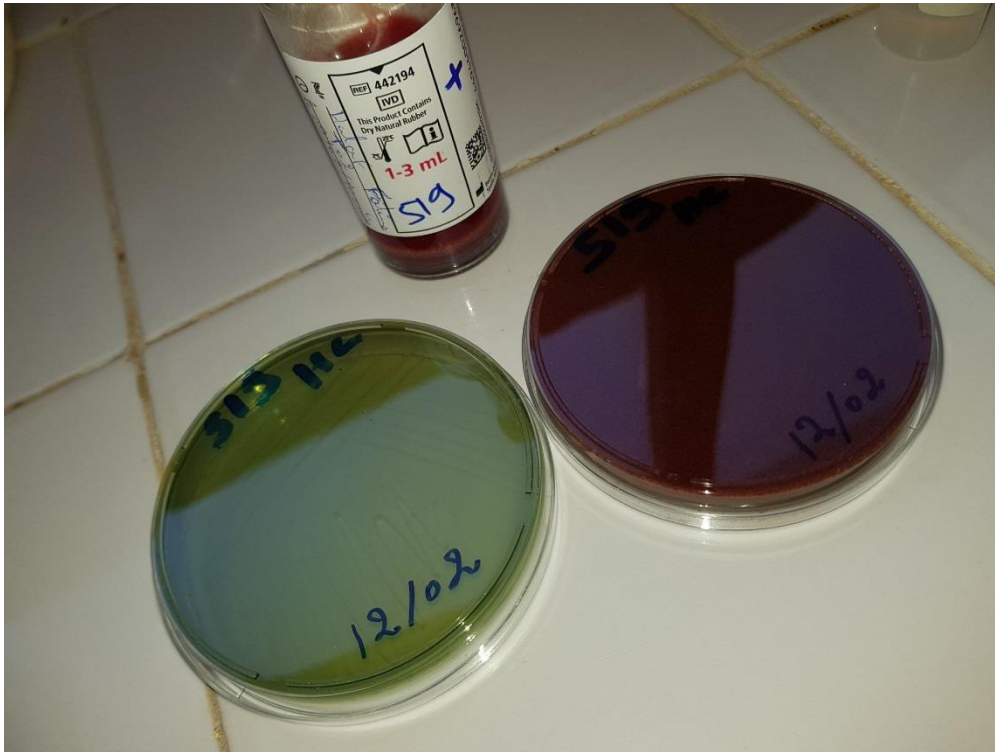
**Figure 4 :** Système BACTEC pour la détection automatisée



**Figure 5** : bandelette E-test oxacilline utilisée dans notre pratique.



**Figure 6** : réalisation d'un frottis pour la coloration du gram



**Figure 7** : repiquage sur les milieux de culture (GSC+Hektoen).