



Institut des Sciences
Vétérinaires- Blida

Université Saad
Dahlab-Blida 1-



Projet de fin d'études en vue de l'obtention du
Diplôme de Docteur Vétérinaire

**Prévalence du portage nasal de *Staphylococcus aureus*
chez les différentes espèces au niveau des abattoirs de Boufarik et
Chlef**

Réalisé par :
ELAZIZI Sarra et ALLAG Rahma

Déposé : 09 Juillet 2019

Devant le jury :

Président :	AKKOU M.	M.C.B	ISV .Blida 1
Examineur 1 :	SADI M.	M.A.A	ISV .Blida 1
Promoteur :	MEDROUH B.	M.A.B	ISV .Blida 1
Co-promoteur :	TAHRIKT S.	M.A.B	ISV .Blida 1

Année : 2018/2019

Remerciements

Dieu merci pour la santé, la volonté, le courage et la détermination qui nous ont accompagnés tout au long de la préparation et l'élaboration de ce travail et qui nous ont permis d'achever ce modeste travail.

Le présent travail est non seulement le résultat de notre courage, sacrifice, patience et endurance mais aussi une participation de plusieurs personnes qui nous sont chères.

*Nous tenons tout d'abord à remercier notre promoteur **Mr MEDROUH B** et notre Co-promoteur **Mr TAHRIKT S**, pour leur gentillesse, leur disponibilité, leur patience, leurs aides et leurs encouragements, en témoignage de notre reconnaissance et de notre estime pour-ils.*

Ensuite, Nous tenons à remercier les membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.

A mes chères sœurs HESNA, HANAË et RANIA : Merci pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.

A mes chers frères ABDELHEQ et ABDELRAMAN : Merci pour leur appui et leur encouragement.

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.

*Sans oublier ma chère binôme RAHMA et tous mes amies KHADIDJA, SARRA, SONIA, ASMA, NESRIN et ZAHRA
Eta tous ceux qui sont chers à mon cœur.*

SARRA

Dédicaces

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce travail à ceux qui, quels que soient les termes embrasses.

A l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, maréussite et tout mon respect : mon cher père

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon adorable mère.

A mes chères sœurs FATIMA, AMEL, DOUAA et KHADIDJA, et mon frère MOHAMMED, qui n'ont pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études.

A le docteur vétérinaire ALAICHE MAAMAR, qui me conseiller, que dieu le protège el lui offre le bonheur.

A mes amis (mes sœurs) ZOULA, KAMI, koki, HADJER, KHADIDJA, SONIA, SRRA, ASMAA, NESRINE.

A mon binôme SARRA pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

RAHMA.

Résumé

Les staphylocoques sont des bactéries commensales, pouvant provoquer des maladies chez l'homme et l'animal. C'est bactéries ont développent des résistances aux antibiotiques. Ce qui signifie des échecs aux traitements. Nous avons mené un travail dans l'abattoir de Boufarik et Chlef, afin de déterminer la prévalence du portage nasal des animaux, dont l'objectif d'étudier la résistance de *staphylococcus aureus*. 146 écouvillons ont été réalisés chez les bovins et les ovins. Des cultures bactériennes ont été effectués afin d'isoler les souches de *s.aureus*. Nous avons enregistré une prévalence globale d'ordre de 21.23%. Avec un taux de 22.5% et de 19.70% chez les bovins et les ovins respectivement. Enfin, l'étude de la bio résistance des souches isolée s'avère très intéressante à explorer. Dont la perspective de déterminer les gènes de résistance et d'estimer le risque de transmission de ces derniers à l'homme.

Mots clés : *Staphylococcus aureus*, Boufarik, Chlef, Portage, culture, ruminants, transmission, prévalence, bio résistance.

Abstract

Staphylococci are commensal bacteria that can cause diseases in humans and animals. Its bacteria have developed resistance to antibiotics. This means treatment failures. We conducted a work in the abattoir of Boufarik and Chlef to determine the prevalence of nasal carriage of animals, whose objective is to study the resistance of *Staphylococcus aureus*. 146 swabs were made in cattle and sheep. Bacterial cultures were made to isolate strains of *S. aureus*. We recorded an overall prevalence of 21.23%. With a rate of 22.5% and 19.70% in cattle and sheep respectively. Finally, the study of the bio resistance of isolated strains is very interesting to explore. Including the prospect of determining resistance genes and estimating the risk of transmission of these to humans.

Key words: *Staphylococcus aureus*, Boufarik, Chlef, Portage, culture, ruminants, transmission, prevalence, bioresistance.

ملخص:

المكورات العنقودية هي بكتيريا يمكن لها أن تسبب الأمراض للإنسان والحيوان. وهي بكتيريا لديها مقاومة للمضادات الحيوية. وهو ما يعني فشل أي علاج. أجرينا عملاً في مسلخ بوفاريك والشلف لتحديد مدى الانتشار على مستوى الأنف عند الحيوانات، والذي يهدف إلى دراسة مقاومة المكورات العنقودية الذهبية. لقد قمنا بإحضار 146 عينة من عند الأبقار والأغنام. تم تحضير وسط نمو البكتيريا لعزل سلالات المكورات العنقودية الذهبية. سجلنا معدل انتشار مقدره 21.23%. مع معدل 22.5% و 19.70% في الماشية والأغنام على التوالي. أخيراً، دراسة المقاومة الحيوية للسلالات المعزولة مثيرة جداً لاستكشافها. بما في ذلك احتمال تحديد جينات المقاومة وتقدير خطر انتقال هذه إلى البشر.

الكلمات المفتاحية: المكورات العنقودية، بوفاريك، الشلف، التواجد على مستوى الأنف، وسط نمو البكتيريا، المجترات ، انتقال، انتشار ، المقاومة الحيوية.

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction.....	12
1 Revue bibliographique.....	13
1.1 Historique.....	13
1.2 Taxonomie.....	14
1.3 Mode de transmission.....	14
1.4 Caractères bactériologiques.....	15
1.4.1 Morphologie et structure.....	15
1.4.2 Biochimie.....	17
1.4.3 Croissance.....	17
1.4.4 Génomique.....	18
1.5 Pouvoir pathogène.....	20
1.5.1 Les constituants de l'enveloppe.....	21
1.5.2 Les composants de surface.....	22
1.5.3 Les composants sécrétés.....	23
1.6 Portage.....	29
1.7 Les infections causées par <i>S. aureus</i>	30
1.7.1 Chez l'homme.....	30
1.7.2 Chez les animaux.....	31
1.8 La résistance aux antibiotiques.....	32
1.8.1 Bêta-lactamines.....	32
1.8.2 Glycopéptides.....	33
1.8.3 Aminosides.....	33
1.8.4 Macrolides, Lincosamides et Streptogramines (MLS).....	34
1.8.5 Fluoroquinolones.....	34
1.8.6 Autres résistances.....	35

2	Matériel et méthode	36
2.1	Introduction.....	36
2.2	Zone l'étude.....	36
2.3	Population d'étude.....	36
2.4	Prélèvements.....	36
2.5	Diagnostic bactériologique du portage nasal de <i>S. aureus</i> au niveau du laboratoire	37
2.5.1	Laboratoire d'étude	37
2.5.2	Ensemencement	37
2.5.3	Incubation	38
2.5.4	Lecture des résultats.....	38
2.5.5	Isolement et purification.....	39
2.5.6	Identification	39
2.5.7	Conservation des souches.....	42
2.5.8	Sensibilité aux antibiotiques	42
3	Résultats	44
3.1	Répartitions des animaux prélevés selon la provenance.....	44
3.2	Répartition des animaux prélevés en fonction de l'espèce	44
3.3	Répartition des animaux prélevés selon l'âge	45
3.4	Répartition des animaux prélevés en fonction du sexe.....	45
3.5	Prévalence globale du portage de Staphylococcus coagulase positifs.....	46
3.6	Portage de S.Coagulase positif en fonction de l'espèce	47
3.7	Portage de S. Coagulase positif en fonction de l'âge.....	47
3.8	Portage de S.Coagulase positif en fonction du sexe	48
4	Discussion	50
5	Conclusion	53

Références bibliographiques

Annexes

Liste des tableaux

Tableau 1 : Répartition des animaux prélevés à partir de l'espèce :	45
Tableau 2 : Prévalence globale du portage de Staphylococcus goagulase positif :	46
Tableau 3 : portage de S.Coagulase positif en fonction de l'espèce :	47
Tableau 4 : Portage de S. Coagulase positif en fonction de l'âge :	48
Tableau 5 : Portage S.Coagulase en fonction du sexe :	48

Liste des figures

Figure 1 :Micrographie électronique à balayage colorisée de <i>S. aureus</i> résistant à la méticilline sur la surface d'un pansement de plaie.....	15
Figure 2 :Structure de la paroi de <i>S. aureus</i>	16
Figure 3 :Transfert horizontal de gènes entre les bactéries.....	19
Figure 4 ::Facteurs de virulence de <i>S. aureus</i>	20
Figure 5 :Implication des facteurs de virulence de <i>S. aureus</i> dans l'évasion des défenses de l'hôte.	28
Figure 6 :Historique d'apparition des résistances aux antibiotiques chez <i>S. aureus</i>	32
Figure 7 : Ecouvillonnage nasal chez les bovins et les ovins.....	37
Figure 8 : Ensemencement sur milieu Chapman en stries simples	38
Figure 9 : Aspect des colonies de <i>S. aureus</i> sur milieu Chapman.....	39
Figure 10 : Coloration de Gram.....	40
Figure 11 : Test catalase positive	40
Figure 12 : Technique de test de la coagulase.....	41
Figure 13 : Test de la Coagulase.....	42
Figure 14 : Répartition des animaux prélevés en fonction de la provenance.....	44
Figure 15 : Répartition des animaux prélevés en fonction de leur âge.....	45
Figure 16 : Répartition des animaux prélevés selon leur sexe.	46
Figure 17 : Portage de <i>S. Coagulase</i> positif en fonction d'espèce.....	47
Figure 18 : Portage de <i>S.Coagulase</i> positif en fonction d'âge	48
Figure 19 : Portage de <i>S.Coagulase</i> positif en fonction de sexe.....	49

Liste des abréviations

ADAM10 :Adisintegrin and métalloprotéinase Domain-containing protéine

ADN :Acide désoxyribonucléique

ARN :Acide ribonucléique

CCL :Chémokine(c.c.motif) ligand

DNase : Désoxyribonucléase

IFN :Interféron

IL :Interleukine

LTA :Acide lipotéicoïque

LuKED :Leukotoxine

MSCRAMM : Microbial Surface Component RecognizingAdhesive Matrix Molecule

ORL :Oto-Rhino laryngologie

PLP :Protéine liant les pénicillines

PVL :Leucocidine de Panton Valentine

S. aureus :*Staphylococcus aureus*

SARM :*Stapyulococcus aureus* résistante à la méthiciline

SCCmec:Staphylococcal Cassette Chromosome *mec*

THG :Transferte de gènes horizontaux

TIAC :Toxi-infection alimentaire collective

TNF :Tumornécrosis factor

TSST-1 : ToxicShockSyndrom Toxin-1

Introduction

Staphylococcus aureus est une bactérie commensale de l'homme et de l'animal. Elle est présente sur la peau et les muqueuses, notamment au niveau des voies aériennes respiratoires supérieures et dans les intestins (**Mulcahy et al, 2012**), pouvant devenir pathogène majeur à l'origine de divers infections, cutanées, des toxi-infections alimentaires, des mammites mais aussi des affections très graves comme la pneumonie, l'endocardite et le syndrome de choc toxique (**Benito et al, 2015**).

Les traitements des infections à staphylocoques que se soit en médecine humaine qu'en médecine vétérinaires sont à base des antibiotiques. Les bêta-lactamines constituent le traitement de première intention des infections staphylococciques et la résistance à ces molécules a évolué par vagues successives au gré de l'acquisition de mécanismes de résistance spécifiques. Dès les années 1950, la résistance à la pénicilline G par production de pénicillinases plasmidiques est apparue rapidement dans les hôpitaux avant de diffuser largement dans la communauté (>90% de résistance à l'hôpital en 2012, >80% en ville). L'introduction de la méticilline et de ses dérivés, bêta-lactamines non dégradées par les pénicillinases, a marqué le début de la deuxième vague de résistance. Dès 1960, les premières souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline (SARM) ont émergé en Angleterre (**Marisa, 2012**).

La résistance aux antibiotiques s'avère plus complexe et plus étendue, en diffusion dans l'environnement, en communauté mais aussi chez les animaux de compagnie et les animaux d'élevage (**Guillot, 1989**). De plus, la transmission des bactéries résistantes de l'animal à l'homme est possible soit par contact direct ou via la chaîne alimentaire à partir d'aliments et de produits d'origine animale contaminés par ces bactéries (**Petinaki et Spiliopoulou, 2012**).

Notre étude a pour objectifs :

- ✓ Déterminer la prévalence du portage nasal du *S. aureus* chez les animaux (bovins, ovins, caprins) au niveau des abattoirs de Boufarik et Chlef.
- ✓ Étudier la résistance de *S. aureus* vis-à-vis de certains antibiotiques.

1 Revue bibliographique

1.1 Historique

Les Staphylocoques ont été découverts dans un pus par Louis Pasteur en 1880. En 1883, Alexandre Ogsto a créé le nom de « Staphylocoque » pour décrire ces grains (Kokkos) groupés en amas irréguliers à la façon d'une grappe de raisin (staphylos). En 1884, Rosenbach a obtenu des cultures pures de ces bactéries **(Avril et al, 1992)**. *S. aureus* est une bactérie à la fois commensale et pathogène opportuniste **(Gordon, 2008)**. Cette espèce bactérienne peut coloniser l'humain aussi bien que plusieurs espèces animales comme le porc, le sanglier ainsi que le cerf rouge **(Gordon, 2008; Burns et al, 2014; Porrero et al, 2014)**.

Chez l'humain, on peut retrouver *S. aureus* au niveau du nez, des aisselles ou encore dans le système gastro-intestinal. Le nez est la principale région anatomique colonisée chez l'humain. Le portage de la bactérie peut être temporaire ou permanent **(Wertheim et al, 2015)**. Le portage permanent de la bactérie peut aller jusqu'à 50% de la population et le portage temporaire jusqu'à 60% de la population où la durée du portage ne dépasse généralement pas une semaine **(Wertheim et al, 2015; Lister et Horswill, 2014)**. *S. aureus* est le staphylocoque le plus virulent en raison de ses nombreux facteurs de virulence **(Gordon, 2008)**.

Lorsque l'opportunité se présente, cette espèce de staphylocoque peut causer diverses infections telles des endocardites, ostéomyélites, infections de la peau, pneumonies, et intoxications alimentaires **(Gordon, 2008)**. Le *S. aureus* a permis la découverte du premier antibiotique. C'est en 1928, qu'Alexander Fleming, biologiste britannique, revint de voyage à son laboratoire pour découvrir des cultures de *S. aureus* contaminées par un champignon (*Penicillium notatum*), ayant inhibé la croissance de la bactérie. C'est ainsi qu'il découvrit la pénicilline **(Ligon, 2004)**.

1.2 Taxonomie

Staphylococcus aureus est un micro-organisme procaryote. Il est classé dans le règne **Bacteria** puis dans l'embranchement **Firmicutes**, classe **Bacilli** puis dans l'ordre **Bacilliales**. Sur la base de la séquence génétique codant l'acide ribonucléique de la sous-unité 16S (ARNr 16S), sa position taxonomique a été revue et l'espèce *S. aureus* est classée depuis 2002 avec d'autres espèces composant le genre **Staphylococcus** dans une famille qui porte son nom : **Staphylococcaceae**. Cette dernière comprend en plus de celui-ci, les genres : **Gemella, Macroccoccus, Jeotgalicoccus et Salinococcus (Le Loir et Gautier, 2010)**.

S. aureus est un pathogène majeur pour l'Homme et les animaux. Cette espèce a été subdivisée en deux sous-espèces ; *S. aureus* subsp. *Aureus* et *S. aureus* subsp. *anaerobius*. Cette dernière a été isolée pour la première fois en 1985 à partir d'abcès chez le mouton (**De la Fuente et al, 1985**). Elle est beaucoup moins connue mais peut être à l'origine d'infections chez les animaux et de toxi-infections alimentaires (TIAC) chez l'Homme (**Delarras, 2007**).

1.3 Mode de transmission

La porte d'entrée est fréquemment cutanée. Une plaie, même minime, une excoriation, le point de pénétration d'un cathéter sont des portes d'entrée potentielles.

A partir de lésions ouvertes ou d'un simple portage asymptomatique chez le sujet source. Inter-individu, d'un individu à l'autre, la contamination peut se faire au contact d'une plaie infectée.

Par voie aérienne (sécrétions de la sphère ORL), par les objets souillés ainsi que les toxi-infections alimentaires collectives (TIAC).

La transmission entre animaux s'effectue sur un mode horizontale. Le contact direct entre animaux malades ou sains et animaux sensibles, immunodéprimés ou affaiblis notamment lors de la tétée (en cas de mammite). En effet, les petits laissés sous leurs mères peuvent en plus servir de vecteur pour la bactérie entre les femelles allaitantes. La contamination peut aussi se faire de façon indirecte à partir d'objets inanimés, d'eau et d'aliments ou de matériel souillés. *S. aureus* est un germe résistant qui peut survivre plusieurs semaines voire des mois dans le milieu extérieur (**Foster, 2012**).

Outre les différentes origines qui expliquent la présence inévitable de *S. aureus* dans les exploitations, la persistance des infections provoquées par ces germes est imputable à la mauvaise gestion des épisodes d'infectieux. Une fois déclarées la gestion d'un tel risque passe inéluctablement par une prise en charge précoce des animaux malades, de plus l'apparition de problèmes de santé dans les élevages est souvent une conséquence multifactorielle. En effet, des défaillances dans les paramètres zootechniques et la mauvaise gestion de l'élevage sont très souvent incriminées. Il importe donc dans la prise en charge des cas cliniques de faire une enquête approfondie concernant la gestion de l'élevage, d'évaluer et d'apporter les mesures correctives au programme prophylactique en place ou d'en instaurer un le cas échéant (**Peton et Le Loir, 2014 ; Foster, 2012**).

1.4 Caractères bactériologiques

1.4.1 Morphologie et structure

S. aureus est de forme sphérique (coque) et se regroupe généralement en amas, souvent qualifiés de grappes de raisin (Figure 1).



Figure 1 :Micrographie électronique à balayage colorisée de *S. aureus* résistant à la métilcilline sur la surface d'un pansement de plaie.Grossissement x18,501.<http://cellimagelibrary.org/images/40593>

D'un point de vue macroscopique, cette bactérie se caractérise par la pigmentation dorée de ses colonies, justifiant le nom vernaculaire de « staphylocoque doré ». Ces *cocci* mesurent de 0,5 à 1,5µm de diamètre, sont immobiles, non sporulés et positifs à la coloration de Gram (**Tille et Bailly, 2014**). Comme chez la majorité des bactéries Gram positives, l'enveloppe de *S. aureus* est composée d'une seule membrane plasmique recouverte d'une paroi épaisse riche en peptidoglycane et en acides téichoïques. La plupart des isolats infectieux possèdent également une capsule polysaccharidique externe contenant divers facteurs de virulence et permettant le sérotypage des souches.

Le peptidoglycane, formé de chaînes linéaires de N-acétylglucosamide et d'acide Nacétylmuramique, représente 50% du poids de la paroi bactérienne. Le reste de la paroi est Majoritairement composé d'acides téichoïques (TA) caractéristiques des bactéries Gram positives. Comme le montre la figure 2A, les TA peuvent être liés de façon covalente au peptidoglycane. Ce sont les WTA pour « wallteichoicacids ». Alternativement, ils peuvent être insérés dans la membrane plasmique par une ancre lipidique (figure 2B) et sont alors nommés LTA pour « lipoteichoicacids » (**Neuhaus et Baddily, 2003; Xia et Kohler, 2010**).

Peptidoglycane et acides téichoïques sont d'importants motifs de reconnaissance associés au pathogène (ou PAMPs pour PathogenAssociatedMolecular Pattern) impliqués dans l'activation de la réponse immunitaire innée (**Seo et Michalek, 2008; Volz et al, 2010**).

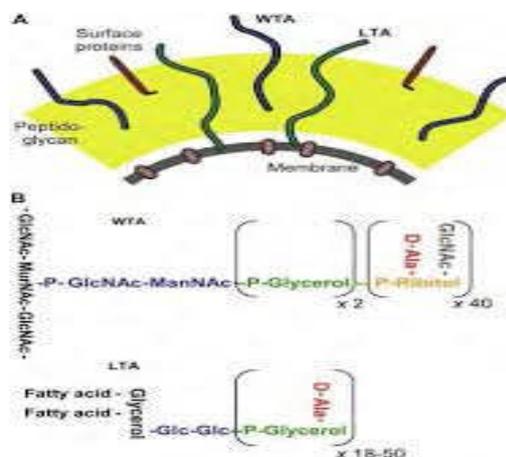


Figure 2 :Structure de la paroi de *S. aureus*.

A. Schéma global de la paroi de *S. aureus* **B.** Structure des acides poly-téichoïques (WTA et LTA) de *S.aureus*. P, phosphate; D-Ala, D-alanine; GlcNAc, N-acetylglucosamine; ManNAc, N-acetylmannosamine; MurNAc, N-acetylmuramicacid; Glc, Glucose (D'après **(Xia et Kohler, 2010)**).

Plus de 90% des isolats cliniques possèdent également une capsule externe de nature Polysaccharidique rarement présente lors de culture *in vitro* **(Nilsson et Lee, 1997)**.

De plus *S. aureus* présente de nombreuses protéines de surface possédant certaines caractéristiques communes, comme une région C-terminale ancrée dans la paroi cellulaire et une séquence signal sécrétrice à l'extrémité N-terminale. La partie N-terminale exposée à la surface de la cellule bactérienne possède un domaine de liaison au ligand, permettant à certaines de ces protéines de fonctionner comme des adhésines. Ces protéines de surface semblent ainsi jouer une part importante dans la colonisation des tissus de l'hôte **(Lowy, 1998)**.

1.4.2 Biochimie

S. aureus a un métabolisme aérobie prédominant et anaérobie facultatif. Ces bactéries possèdent une activité catalase, coagulase, phosphatase, ainsi que des nucléases thermostables mais pas d'oxydase **(Nandy et Roy, 2013)**. Elles sont hémolytiques, ont la capacité de liquéfier la gélatine et de fermenter de nombreux sucres comme le glucose, le saccharose, le lactose et le mannitol. Le diagnostic permettant de distinguer *S. aureus* des autres espèces est basé sur des tests réalisés sur colonies tels que l'identification du facteur agglomérant, de la coagulase, des hémolysines et de la désoxiribonucléase thermostable ou thermonucléase **(Brown, 2005)**.

1.4.3 Croissance

In vitro, *S. aureus* est une bactérie non-exigeante. En effet, en plus d'être aéroanaérobie facultative, elle est facilement cultivable en milieu gélosé classique tel que CBA (Columbia Blood Agar), TSA (TrypticSoy Agar) ou BHI (BrainHeart infusion), ainsi que dans les milieux liquides correspondants **(Foster, 1996; Vitko et Richardson, 2013)**. La gélose de Chapman (ou MSA pour

Mannitol-Salt-Agar) peut être utilisée comme milieu sélectif différentiel pour l'identification de *S. aureus* qui présente un caractère halophile ainsi que la capacité à fermenter le mannitol.

S. aureus se développe entre 10 et 42°C avec une température optimale de 37°C et un pH compris entre 7,4 et 7,6 (**Nandy et Roy, 2013**). Les colonies peuvent être observées après 24h d'incubation.

Elles sont opaques, de pigmentation jaune-doré, ont un aspect circulaire de 2 à 3 millimètres de diamètre ainsi qu'une surface convexe lisse et brillante.

1.4.4 Génomique

Le génome de *S. aureus* est constitué d'un chromosome circulaire unique d'environ 2,8 Mb à faible teneur en guanidine et cytosine (30 à 39 %) (**Kim et Yi, 2014; Holden et Feil, 2004**), classant *S. aureus* parmi les bactéries gram positives à faible GC%. En plus du chromosome, le génome de *S. aureus* peut présenter divers éléments génétiques mobiles comme des plasmides, des prophages issus de phages tempérés ou encore des éléments transposables tels que transposons, intégrons, séquences d'insertion, îlots de pathogénicité ou cassettes chromosomiques (**Malachowa et Deleo, 2010**).

Ces éléments sont souvent porteurs d'un ou plusieurs gènes conférant un avantage sélectif à la bactérie tels que la résistance à un antibiotique ou l'expression d'un facteur de virulence. Ainsi, l'élément génétique mobile le plus connu chez *S. aureus* est sans doute la SCC (pour staphylococcal chromosomal cassette) qui porte le gène *mecA* de résistance à la pénicilline (**Katayama et Hiramatsu, 2000**).

En plus de leur transmission à la descendance par transfert vertical lors de la division bactérienne, ces éléments peuvent aussi se propager à d'autres bactéries « soeurs » par transfert horizontal de gènes (THG). Le THG est un mécanisme crucial pour la plasticité des génomes bactériens et l'adaptation des bactéries à leur environnement (**Guinane et Penadés, 2011; Lindsay, 2014**). Il est d'ailleurs considéré comme le principal responsable de la propagation de gènes de résistance aux antibiotiques au sein d'une population bactérienne (**Savage et Chopra, 2013; Scharn et Tenover, 2013**). Il peut avoir lieu au sein d'une même espèce mais aussi entre espèces, voire genres différents (**Winstel et Liang, 2013**). Comme le montre la figure 3, il existe trois grands mécanismes de THG :

- ✓ La conjugaison : le plasmide passe d'une souche donneuse à une receveuse;
- ✓ La transduction : un bactériophage tempéré encapside par erreur des portions de chromosome bactérien lors de la reprise de son cycle lytique et les « injecte » dans une autre cellule lors de l'infection;
- ✓ La transformation : basée sur la capacité que possèdent certaines bactéries à capturer de l'ADN exogène présent dans leur milieu environnant, à l'internaliser et à l'intégrer dans leur chromosome suivant un processus de recombinaison homologue;

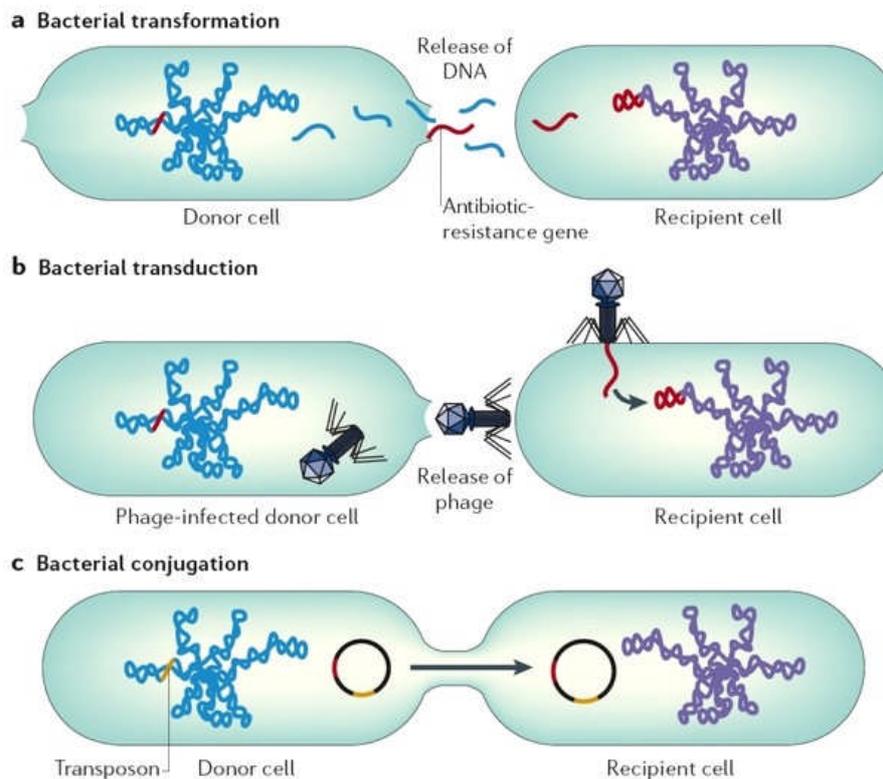


Figure 3 :Transfert horizontal de gènes entre les bactéries
(Furuya et Lowy, 2006)

a- La transformation a lieu lorsque l'ADN, libéré lors de la lyse d'une bactérie, est repris par une autre bactérie. Un gène de résistance aux antibiotiques peut alors être intégré dans le génome de la bactérie receveuse. b- Dans la transduction, les gènes d'une bactérie sont transmis à d'autre bactérie par l'intermédiaire d'un bactériophage, et s'intègrent dans le génome de la bactérie receveuse. c- La conjugaison nécessite le contact entre 2 bactéries : l'échange de l'ADN est

effectué par l'intermédiaire d'un plasmide. Les transposons sont des séquences d'ADN qui portent leur propre enzymes de recombinaison permettant la transposition d'un lieu à un autre.

1.5 Pouvoir pathogène

Le pouvoir pathogène d'une souche bactérienne est lié à l'expression de facteurs de virulence, La plupart des constituants de la paroi sont impliqués dans la virulence de *S. aureus*.

En plus des protéines de surface, la bactérie sécrète un panel de toxines et d'enzymes possédant chacune des caractéristiques bien définies, sans que leur rôle ne soit encore bien compris individuellement (figure 4).

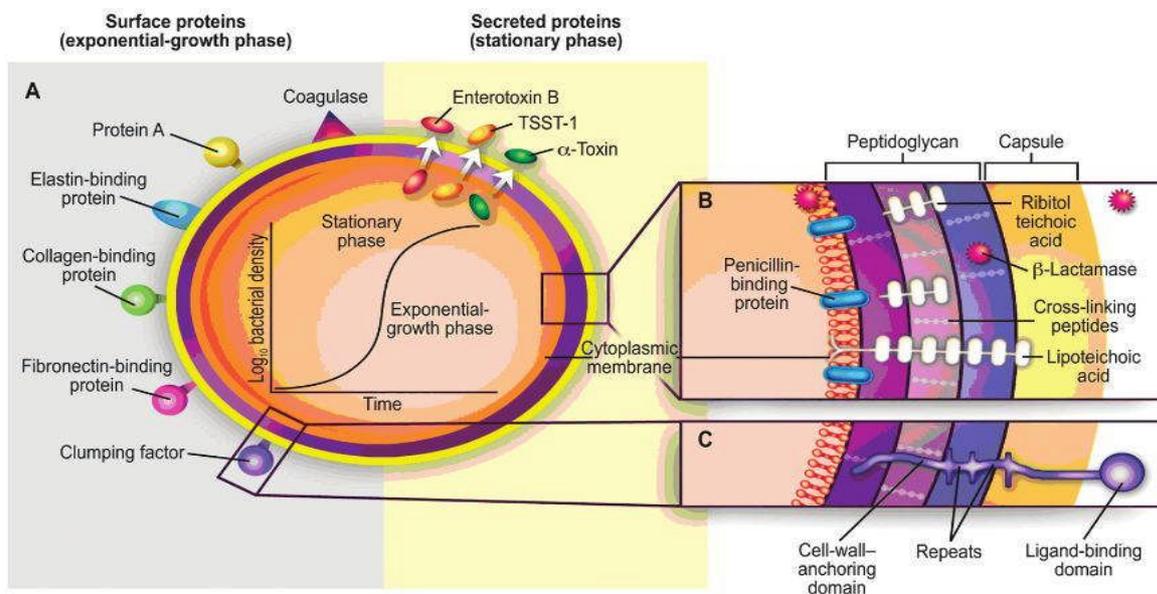


Figure 4 :Facteurs de virulence de *S. aureus*

(Lowy, 1998)

Le Panel A montre les protéines de surface et les protéines sécrétées. La synthèse de ces protéines est dépendante de la phase de croissance, comme montrée sur le graphe, et est contrôlée par des gènes régulateurs telsqu'agr. Les panels B et C montrent des coupes transversales de l'enveloppe cellulaire. Un grand nombre de protéines de surface ont une organisation structurale similaire au clumping factor, incluant les segments répétés d'acides aminés (Panel C). TSST-1 : Toxine du syndrome de choc toxique 1.

1.5.1 Les constituants de l'enveloppe

Ils interviennent dans la reconnaissance de *S. aureus* par les cellules hôtes. Leur nature va moduler les interactions et les mécanismes de reconnaissance par le système immunitaire.

✓ La capsule polysaccharidique

La capsule améliore la virulence en conférant à la bactérie une meilleure résistance face au système immunitaire de l'hôte, notamment en interférant avec la phagocytose (**Nilsson, 1997; Nanra et al, 2013**) et en empêchant les anticorps d'accéder aux épitopes de surface, Elle facilite aussi l'adhérence de *S. aureus* aux cellules épithéliales, endothéliales et aux monocytes. Dans ce cas, elle induit la sécrétion par ces cellules de cytokines inflammatoires telles que IL-1 β , IL6, TNF α et IFN γ et la chimiokine IL-8 (**Nilsson, 1997; Soell, 1995**).

✓ Le peptidoglycane

Le peptidoglycane est immunogène et mitogène (**Grov, 1978; Verbrugh, 1983**). Il a une activité chimiotactique sur les neutrophiles en stimulant l'activation de la cascade du complément (**Riber, 1990**). Il stimule la production de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1 β , IL-6 et IL-8, IL8, CCL2, CCL3, CCL4) par les monocytes et les macrophages (**Takeuchi et al, 1999; Leemans, 2003**). Bien que le peptidoglycane seul entraîne une faible induction de l'expression de cytokines, il a un effet synergique avec les acides téichoïques (**Volz et al, 2010; Fournier, 2005**).

✓ Les acides téichoïques (TA)

Le WTA de *S. aureus* est impliqué dans la forme cellulaire, la division cellulaire, l'adhésion cellulaire, la formation de biofilm et la pathogénicité (**Xia, 2010; Gross, 2001; Swoboda, 2010**). De plus, il confère une résistance aux β -lactames dans les souches résistantes à la méticilline (**Brown et al, 2012**). Par ailleurs, sa structure semble gouverner le THG puisque *S. Aureus* échange plus efficacement de l'ADN avec une bactérie possédant un WTA de structure similaire et ce, même si elle appartient à un autre genre (**Winstel et al, 2013**). Au vu de son importance dans la biologie de *S. aureus*, le WTA est aujourd'hui considéré comme une cible potentielle pour de nouveaux antibiotiques (**Sewell, 2014**).

Le LTA de *S. aureus* provoque une réponse inflammatoire en induisant la sécrétion de cytokines et chimiokines (TNF α , IL-1 β , IL-10, IL-12, IL-8, LTB₄, C5a, MCP-1, MIP1 α et GCSF) par les phagocytes mononucléés. Le profil cytokinique induit par le LTA est similaire à celui produit par la bactérie entière (**Von Aulock et al, 2003**). Le LTA participent ainsi à la formation de pus en recrutant les neutrophiles via les chimiokines(**Fournier, 2005**).

1.5.2 Les composants de surface

✓ La protéine A

La protéine A est produite lors de la phase exponentielle de croissance. Elle est retrouvée dans la majorité des souches pathogènes pour l'homme (**Koreen, 2004**). Elle se fixe sur le fragment Fc des immunoglobulines de classe G et M ce qui perturbe l'opsonisation et donc la phagocytose de la bactérie (**Falugi, 2013**). Elle a un rôle dans le phénomène d'agrégation bactérienne et favorise le développement de biofilms, renforçant ainsi l'adhésion et la protection de la bactérie face à l'action des agents antimicrobiens produits par les cellules immunitaires(**Merino et al, 2009**).

✓ Les adhésines

S. aureus peut exprimer à sa surface un panel de protéines favorisant l'attachement à certaines molécules de l'hôte telles que la fibronectine, la laminine et le collagène qui forment la matrice extracellulaire des surfaces épithéliales et endothéliales. Ces protéines bactériennes sont nommées « Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules » ou MSCRAMM(**Clarke, 2006; Foster, 2014**).

Les protéines de liaison à la fibronectine et au fibrinogène sont retrouvées dans la majorité des souches de *S. aureus*. Elles contribuent à l'adhérence de *S. aureus* aux biomatériaux ayant un contact prolongé avec le sang tels que les cathéters (**Vaudaux et al, 1995**).

La protéine de liaison au fibrinogène, également appelée coagulase liée ou clumping factor, est responsable de l'adhésion bactérienne aux caillots sanguins et aux tissus endommagés (**Foster, 2014; Bodén 1989**). C'est une protéine de surface pouvant aussi être diffusible suite à l'autolyse. Contrairement à ce que son nom semble indiquer, elle est dépourvue d'activité enzymatique. Sa structure, complémentaire de celle du fibrinogène, lui permet d'interagir directement avec lui ou avec des monomères de fibrine. Ainsi, elle inhibe la phagocytose par les neutrophiles en formant à

la surface de *S. aureus* une couche protectrice de fibrinogène, empêchant la reconnaissance du pathogène, même opsonisé **(Ko et al, 2013)**. Au sein du genre *Staphylococcus*, seule l'espèce *S. aureus* possède cette protéine. Cette observation associée aux propriétés intrinsèques de la coagulase liée ont permis la mise au point d'un test de différenciation des espèces de staphylocoques basé sur l'agglutination d'hématies en présence de *S. aureus* **(Brown, 2005)**.

La protéine de liaison au collagène est plutôt retrouvée dans les souches causant de l'arthrite septique et de l'ostéomyélite **(Patti et al, 1994)**. L'interaction avec le collagène favorise l'attachement de la bactérie aux tissus endommagés où la couche sous-jacente a été exposée.

1.5.3 Les composants sécrétés

1.5.3.1 Les exoenzymes et protéines

✓ La coagulase libre

La coagulase libre, ou staphylocoagulase, est une protéine diffusible thermostable exprimée pendant la phase exponentielle de la croissance bactérienne. En se liant à une coaguline proche de la prothrombine dans le plasma, elle forme un complexe nommé staphylothrombine qui convertit le fibrinogène en fibrine **(Cheng, 2010)**. Cette réaction entraîne la coagulation locale du plasma autour des cocci les protégeant de la phagocytose. Elle est à l'origine de la thrombophlébite suppurée **(Brenes, 2012)**.

✓ La fibrinolysine

La fibrinolysine, ou staphylokinase, est une protéine thermolabile et antigénique. Elle est capable de métaboliser le plasminogène en plasmine et ainsi induire la fibrinolyse **(Molkanen, 2002)**. En conditions physiologiques, ce mécanisme est associé à celui de la coagulation pour éviter l'apparition de thromboses. Dans le cas d'une infection à *S. aureus*, la fibrinolysine perturbe cet équilibre en favorisant la fibrinolyse et entraîne des saignements.

Parallèlement, la fibrinolysine possède la capacité de se lier aux défensines et de former un complexe avec celles-ci inhibant leur activité bactéricide **(Jin, 2004)**.

✓ Les lipases

Les lipases sont un ensemble de protéines regroupant les lipases elles-mêmes, les phosphatases et les estérases. Elles sont responsables de la dégradation des lipides de l'hôte (**Simons et al, 1996**). En effet, les molécules lipidiques de l'hôte telles que les acides gras présentent un effet tensio-actif qui perturbe l'intégrité de la membrane bactérienne. La lipase semble aussi avoir un rôle dans le prélèvement des nutriments dans l'environnement, dans la formation de biofilms et d'abcès, participant ainsi la pathogénicité de *S. aureus*(**Hu et Xiong, 2012**). Ainsi, des souris infectées avec une souche mutante pour la lipase ont un défaut dans la formation d'abcès et une moindre charge bactérienne dans différents organes comparés à la souche sauvage.

✓ Hyaluronidase

La hyaluronidase est une enzyme extracellulaire thermolabile qui digère l'acide hyaluronique. Cette dépolymérisation de l'acide hyaluronique, substance fondamentale de la matrice du tissu conjonctif de l'hôte, contribue au processus infectieux en favorisant la dissémination via la dégradation des tissus (**Farrell, 1995**). Au sein du genre *Staphylococcus*, seule *S. aureus* possède cette enzyme (**Hart, 2009**).

✓ Désoxyribonucléase thermostable

S. aureus est la seule espèce du genre *Staphylococcus* à produire une nucléase thermostable. Elle permet ainsi une identification rapide de *S. aureus* dans des cultures de sang(**Madison, 1983**). Elle a une activité exo- et endo-nucléasique qui lui permet de dégrader l'ADN mais aussi l'ARN des cellules de l'hôte. Elle est active à pH alcalin en présence de calcium (**Hu, 2013**).

✓ Les Protéases

Les protéases retrouvées chez *S. aureus* regroupent les métalloprotéases, les thiol protéases et les sérines protéases. Parmi ces dernières, les mieux décrites sont les protéases glutamate dépendantes dont la protéase V8, ou glutamyl-endopeptidase qui clive les polypeptides préférentiellement après un glutamate mais aussi, plus rarement, après un aspartate. Initialement identifiée chez la souche *S. aureus* V8, il est maintenant établi qu'elle est exprimée par 67% des

souches virulentes (**Drapeau, 1978**). Lors de l'infection, elle peut cliver certaines protéines de l'hôte comme les chaînes lourdes des Immunoglobulines, indépendamment de leur classe (**Prokesova et al, 1992**) ou l'inhibiteur de protéase α_1 , induisant une augmentation de l'activité protéolytique de l'hôte (**Potempa, 1986**). Elle assure également la protection de *S. aureus* en clivant certains peptides antimicrobiens cationiques tels que la cathélicidine LL-17 produite par les kératinocytes et les neutrophiles (**Sieprawska-lupa et al, 2004**). Parallèlement, la protéase V8 agit également sur les protéines bactériennes elles-mêmes, notamment par clivage de la coagulase liée, entraînant une diminution de l'adhérence aux cellules hôtes et donc une meilleure dissémination (**McGavin, 1997**). En terme de pathogénicité, il a été montré qu'un mutant *S. aureus* n'exprimant plus la protéase V8 présentait une virulence atténuée dans trois modèles murins d'infection différents (**Coulter et al, 1998; Shaw, 2004**).

✓ Catalase

La catalase convertit le peroxyde d'hydrogène produit par les neutrophiles en molécules d'eau et d'oxygène. Elle empêche ainsi la formation de radicaux oxygénés toxiques pour la bactérie et améliore ainsi sa survie dans le phagocyte (**Mandell, 1975**). En réalité, il semblerait que la catalase soit nécessaire à la prolifération intracellulaire plutôt qu'à la survie à proprement parler. En effet, Martinez et collaborateurs ont montré que la survie intracellulaire de *S.aureus* dans des macrophages murins ou des cellules épithéliales bovines était similaire entre la souche mutante pour la catalase et la souche sauvage. En revanche, l'absence de catalase est associée à une inhibition de la prolifération intracellulaire dans les cellules épithéliales bovines (**Martinez-Pulgarin, 2009**).

1.5.3.2 Les toxines

✓ L' α -hémolysine

L' α -hémolysine (hla) est une toxine cytolytique produite par plus de 90% des souches de *S. aureus* (**Peacock et al, 2002; Tavares et al, 2014**). C'est un des facteurs de virulence majeur de cette bactérie et un des mieux caractérisés. C'est une protéine thermostable et antigénique, exprimée lors de la phase exponentielle de croissance. Cette α -toxine a la capacité de former des pores dans les membranes cellulaires de l'hôte. Pour ce faire, elle se lie tout d'abord à son

récepteur à la surface de la cellule cible, la molécule ADAM10 (**Wilke, 2010**). Puis, elle s'insère dans la membrane plasmique où elle s'oligomérisse sous forme d'heptamères cylindriques (**Song, 1996; Goaux, 1989**). Les canaux amphipatiques ainsi formés induisent une entrée de diverses molécules de faible poids moléculaire et notamment d'ions calcium, second messager important impliqué dans de nombreuses voies de signalisation cellulaires chez les mammifères. Majoritairement, ce phénomène conduit à la lyse cellulaire (**Bhakdi, 1991**). En contexte d'intoxinations sub-lytique, des études ont mis en évidence une réponse de la cellule cible consistant notamment en l'altération des voies de signalisation cellulaires responsables de la prolifération cellulaire, de la réponse inflammatoire, de la sécrétion de cytokines et des interactions cellulaires (**Schmitt, 2005**).

Lors de l'infection, l'effet cytolytique est un facteur primordial dans la progression de la Maladie puisqu'il induit une altération des tissus en exerçant une action dermonécrotique mais aussi neurotoxique (**Wiseman, 1975; Kebaier, 2012**).

✓ β -hémolysine

Cette β -toxine est une phospholipase de type C, ou sphingomyelinase, qui altère les membranes riches en lipides. Son activité hémolytique sur les érythrocytes dépend de leur contenu en sphingomyéline (**Wiseman, 1975**). Elle a aussi un rôle dans la colonisation de la peau par sa capacité à endommager les kératinocytes (**Katayama, 2013**). La majorité des isolats humains n'expriment pas la β -hémolysine, mais elle a un haut niveau d'expression dans les souches animales (**Dinger et Orwin, 2000**).

✓ δ -hémolysine

La δ -hémolysine est une protéine thermostable, hydrophobe et faiblement antigénique, produite par 97% des souches (**Dinges, 2000; Vincenot, 2008**). Elle a un effet cytotoxique en agissant comme un détergent sur les membranes biologiques. Elle exerce un effet pro-inflammatoire en raison de sa spécificité de liaison pour les neutrophiles et les monocytes (**Schmitz, 1997**).

✓ Toxines à 2 composants

Les toxines à 2 composants sont constituées d'une protéine S et d'une protéine F. L'association et l'oligomérisation de ces protéines permettent la formation de pores dans la membrane de la cellule hôte (**Vandenesch, 2012**). Parmi les toxines à 2 composants, on retrouve la γ hémolysine, la Leucocidine de Panton-Valentine (PVL), lukED et lukGH (ou lukAB).

La γ -hémolysine, ou leucotoxine, est exprimée par 50 à 90% des souches, alors que la PVL est produite par 2 à 20% des souches (**Peacock, 2002; Mesrati, 2010**).

La γ -hémolysine agit de concert avec la PVL pour perturber la perméabilité de la membrane des neutrophiles (**Staali et Monteil, 1998**). Elle a aussi une action sur les lymphocytes T, les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques, et est capable de lyser une variété d'érythrocytes de mammifères (**Dinges, 2000; Vincenot, 2008**).

Le rôle de la PVL n'est pas encore clairement défini, mais elle semble être un facteur important de la nécrose tissulaire, notamment des dommages musculaires, car elle est retrouvée dans la majorité des infections nécrosantes (**Tseng, 2009**). La PVL semble également avoir un impact majeur dans l'amplification des réponses immunes de l'hôte (**Yoong et Torres, 2013; Perret et al, 2012**).

Les toxines lukED et lukGH, peu étudiées jusqu'ici, commencent à être mieux caractérisées. La toxine lukED est présente chez 60 à 80% des isolats cliniques (**Von Eiff, 2004**). Elle est capable de lyser les lymphocytes T, les cellules dendritiques, les monocytes, les macrophages et les neutrophiles (**Vandensch, 2012; Yoong, 2013; Reyes-Robles, 2013; Alonzo, 2012**). La toxine LukGH peut lyser efficacement les cellules dendritiques, les monocytes, les macrophages et les neutrophiles (**Yoong, 2013; DuMont et al, 2011; Malachowa, 2012**).

✓ Entérotoxines

Les entérotoxines sont responsables d'intoxinations alimentaires dues à la consommation d'aliments contaminés par *S. aureus*. Ce sont des protéines thermostables sécrétées par *S. aureus* dans l'aliment et résistantes aux enzymes protéolytiques. Il existe plusieurs variantes antigéniques d'entérotoxines, néanmoins, ce sont toutes de puissants superantigènes capables de stimuler la prolifération non spécifique des lymphocytes T (**Balaban, 2000**).

✓ Toxine du syndrome de choc toxique 1 (TSST-1)

La TSST-1 est une protéine extracellulaire qui agit comme un superantigène. Une fois dans le sang, elle va induire une forte réponse inflammatoire conduisant notamment à la libération de grande quantité de $TNF\alpha$, conduisant au syndrome de choc toxique (**Jupin, 1988**).

✓ Exfoliatine

L'exfoliatine, ou épidermolyse, est responsable de différentes formes de staphylococcies cutanées bulleuses. C'est une toxine protéique épidermolytique ayant une spécificité d'action sur la peau, dont l'activité entraîne un décollement intra-épidermique (**Elias et Fritsch, 1977**).

La figure 5 présente un récapitulatif des divers facteurs de virulence de *S. aureus* et le rôle qu'ils jouent dans sa pathogénicité. On pourrait rajouter le THG en tant que facteur indirect étant donné son rôle primordial dans l'émergence de nouvelles résistances. La pathogénicité de *S. aureus* est ainsi étroitement liée à l'expression de ces différents facteurs (**Ferry, 2005**).

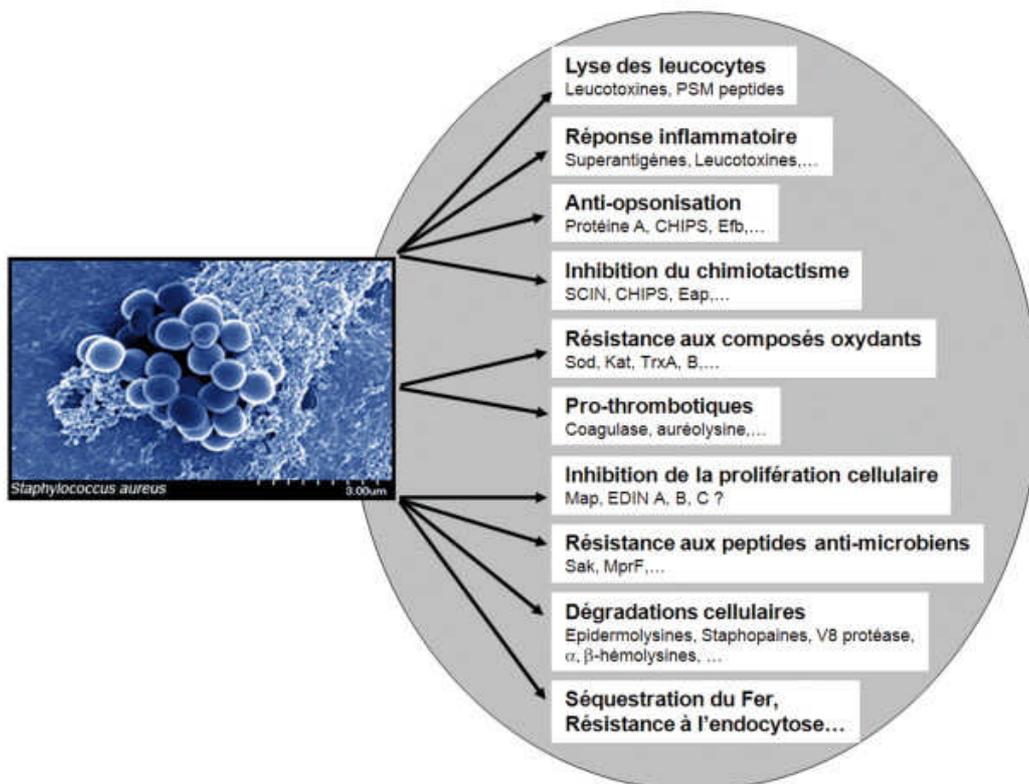


Figure 5 : Implication des facteurs de virulence de *S. aureus* dans l'évasion des défenses de l'hôte.

(Vincenot et Saleh, 2008)

1.6 Portage

S. aureus fait partie de la flore commensale de l'Homme et de l'animal. Elle est présente sur la peau et les muqueuses, notamment au niveau des voies aériennes respiratoires supérieures et dans les intestins. Chez l'Homme, elle est principalement retrouvée dans les muqueuses nasales en raison de l'affinité de la bactérie pour l'épithélium qui tapisse les cavités **(Mulcahy et al, 2012)**. Dans la population, *S. aureus* est présent dans plus de 40% des foyers et on dénombre environ 30% d'individus porteurs de manière asymptomatique **(Lowy, 1998; Noble, 1967; Kluytmans, 1997)**.

Cependant, la prévalence du portage nasal de *S. aureus* est très différente selon les pays et selon les individus **(Kluytmans, 1997; Den Heijer et al, 2013)**.

Pour finir, les différentes souches de *S. aureus* présentent un tropisme d'hôte. Ainsi, certaines souches infectent préférentiellement les bovins, les ovins ou les humains. Chez un même hôte, il existe également une variabilité inter-souche en termes de pathogénicité **(Le Maréchal, 2011)**.

Parallèlement, il a été démontré qu'au sein d'une même race animale, une souche de *S. aureus* pouvait être plus ou moins virulente **(Rupp et al, 2009)**.

1.7 Les infections causées par *S. aureus*

1.7.1 Chez l'homme

S. aureus est à l'origine de pathologies extrêmement variées, qui peuvent être des infections Suppurative, localisées ou systémiques, mais aussi des syndromes liés à l'action de toxines ; **(Dumitrescu et al, 2008)**. Ce pathogène principalement connu pour causer des furoncles, l'impétigo et d'autres infections superficielles de la peau chez les humains. Il peut également causer des infections plus graves, en particulier chez les personnes affaiblies par des maladies chroniques, des lésions traumatiques, de brûlures ou d'immunosuppression, ces infections incluent la pneumonie, abcès profonds, l'ostéomyélite, l'endocardite, la phlébite, et la méningite **(Baron, 1996)**. Parmi les infections graves mettant en cause par *S. aureus* en peut citer:

Le choc toxique staphylococcique qui est due à une toxine du staphylocoque (TSST), elles sont capables d'activer de façon polyclonale les lymphocytes T, entraînant la sécrétion massive de cytokines. Il en résulte une augmentation de la perméabilité capillaire et une fuite massive de liquide dans le secteur interstitiel responsable du choc .Ce syndrome associe une fièvre avec éruption scarlatiniforme, une hypotension et des atteintes cérébrales, rénales, et musculaires **(Avril et Fauchère, 2002)**.

Syndrome de Ritter chez le nouveau-né connu essentiellement par syndrome de la peau ébouillantée, ce syndrome est causé par la toxine exfoliatine ou épidermolytique**(Piemont et al, 1998)**, il est responsable d'une érythrodermie douloureuse initialement péri-orbitaire et péri-buccale qui se généralise en 24 heures et qui est suivie par un décollement bulleux (**Eveillard, 2007**).

La pneumonie nécrosante est due à la sécrétion de PVL au niveau pulmonaire. Cette toxine agit in vitro en créant des nécroses tissulaires et des pores dans les membranes cellulaires **(Dumitrescu, 2012)**.

Toxi-infections alimentaires elles sont dues à l'ingestion d'entérotoxines, préformées dans l'aliment, entraînant des troubles d'apparition précoce avec vomissements, diarrhée, déshydratation en absence de fièvre **(Avril et al, 1992)**.

Les septicémies sont la conséquence de la dissémination du germe à partir d'un foyer localisé et peuvent survenir chez le non immunodéprimé, favorisées par des traumatismes locaux et de l'implantation de corps étrangers (cathéters, sondes, interventions chirurgicales, brulure étendus, traumatismes vasculaires) **(Berche, 2002)**.

1.7.2 Chez les animaux

S. aureus est un pathogène important pour l'Homme mais pose également de réels problèmes en médecine vétérinaire et en agriculture. En effet, cette bactérie est responsable d'infections chez une grande variété d'animaux comme le chat, le chien, le cheval, le cochon, le lapin, la volaille et les bovins **(Weese, 2010)**. Comme chez l'Homme, les infections chez les animaux sont principalement des infections de la peau et des tissus mous mais peuvent parfois être létales.

Dans les élevages bovins par exemple, *S. aureus* est responsable d'infections de la glande mammaire, ou mammites, pouvant être fatales. A ce titre, il est responsable de 5 à 30% des formes cliniques et de 5 à 10% des formes subcliniques de mammites **(Penton, 2014)**. Chez les ovins, son rôle dans le développement des formes cliniques est plus élevé encore, puisqu'il est probablement le germe dominant, voire exclusif **(Bergonier, 2003)**.

Ces pathologies requièrent un recours à l'utilisation d'antibiotiques, avec pour conséquence leur libération dans l'environnement *via* les excréments des animaux d'élevage, ce qui augmente les chances d'apparition de souches résistantes dans l'environnement, conduisant la médecine vétérinaire à plaider pour un usage raisonné de l'antibiothérapie dans les élevages. Comme chez l'Homme, on observe chez les bovins une différence de sensibilité à l'infection par *S. aureus*, suggérant l'idée d'une possible sélection génétique des individus naturellement résistants **(Bonnetfont et al, 2012; Bonnetfont et al, 2011)**.

Pour finir, il a été démontré que ces infections peuvent être transmises directement de l'animal à l'Homme *via* la consommation de lait contaminé par exemple **(Le Loir, 2003)** ou de l'homme à l'animal, notamment lors de la traite des bovins **(Morgan, 2008)**. Cette boucle Animal-(Environnement)-Homme-Animal, associée à l'émergence de souches résistantes aux antibiotiques, souligne l'importance de contrôles sanitaires stricts afin de contrôler ces infections dans les élevages et ainsi diminuer les chances de transmission de souche multirésistantes à l'Homme.

1.8 La résistance aux antibiotiques

L'apparition des antibiotiques a été une révolution dans le traitement des infections bactériennes et a nourri de grands espoirs. Mais rapidement, l'apparition de souches résistantes à ces molécules a remis en cause l'efficacité de ces traitements. Depuis, l'apparition de mécanisme de résistance au sein des souches bactériennes est une préoccupation permanente en santé publique. Le *S. aureus* est une des meilleures illustrations de cette évolution (**Lowy, 2003**).

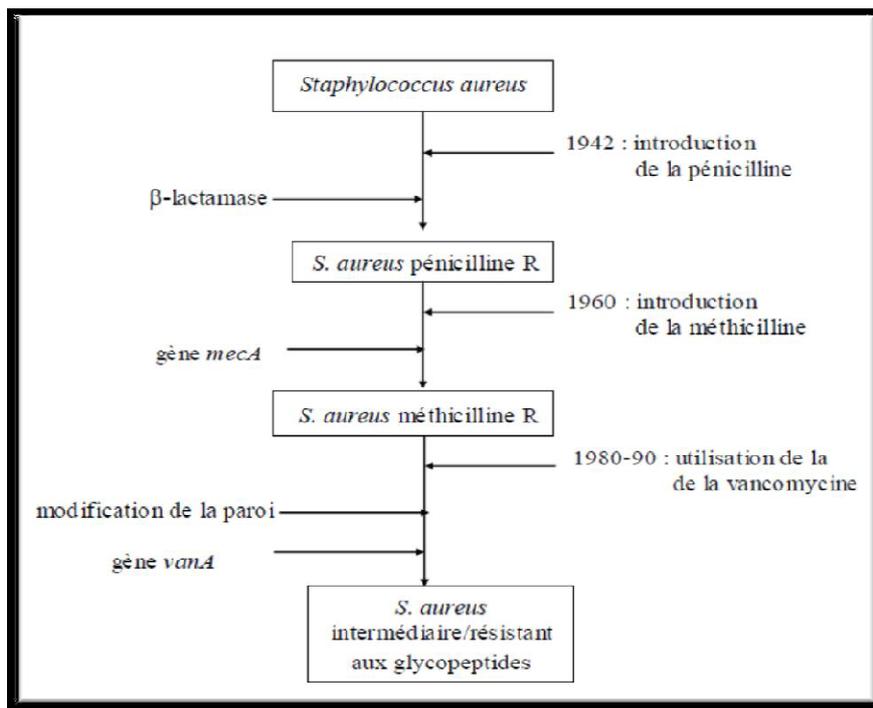


Figure 6 : Historique d'apparition des résistances aux antibiotiques chez *S. aureus*

(Corne, 2004; Hardy et al, 2004)

1.8.1 Bêta-lactamines

Les bêta-lactamines ont pour cibles différentes enzymes (PLP) impliquées dans la synthèse du peptidoglycane. La fixation des bêta-lactamines à ces cibles entraîne l'absence de polymérisation du peptidoglycane et secondairement la synthèse par la bactérie d'autolysines conduisant à sa mort (**Daurel et Leclercq, 2008**). Cependant dès 1942, les premières souches de *S. aureus* résistantes à la pénicilline par production d'une pénicillinase ont fait leur apparition (**Mark et al, 2011**), qui hydrolyse le cycle β-lactame de la pénicilline et les rend inactive. Actuellement,

plus de 90% des isolats sont résistant à l'action de cet antibiotique. Cette résistance est méditée par le gène *blaZ*(**Lowy, 2003**). Par la suite, les nouveaux antibiotiques β -lactames tels que la méthicilline, l'oxacilline et des céphalosporines qui étaient résistants à l'action de la pénicilline, ont été introduit en thérapie. Mais peu de temps après, les premiers isolats résistant à la méthicilline (SARM) ont fait leur apparition (**Mark et al, 2011**).

Cette résistance est liée à la synthèse d'une protéine liant la pénicilline additionnelle, PLP2a, sous le contrôle du gène *mecA*, localisé sur un élément génétique mobile chromosomique, appelé staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) (**Tattevin,2011 ; Del Giudice et al ., 2012**) en suite, des céphalosporines de cinquième génération, telles que ceftobiprole et ceftaroline, sont introduit en thérapeutique humaine pour le traitement des infections bactériennes à SARM par inhibition de la PLP2a, cependant, des mécanismes de résistance à ces antibiotiques basée sur des mutations dans le gène *mecA* ont été décrite récemment (**Greninger et al.,2016**).

1.8.2 Glycopéptides

La dissémination de la résistance à la méthicilline chez les *S. aureus* a conduit à une augmentation de la prescription des glycopéptides. Cependant une résistance à la teicoplanine a été décrite chez des souches de *S. aureus* et depuis 1997, une résistance intermédiaire à la vancomycine conduisant à des échecs thérapeutiques a été rapportée également (**Elhamzaouiet al.,2009**).

Cette sensibilité diminuée aux glycopeptides est due essentiellement à l'épaississement de la paroi bactérienne qui piège le glycopéptide dans les couches superficielles en les empêchant d'atteindre le peptidoglycane (**Mc Callum et al., 2010**). Ceci est probablement due à des mutations dans de multiples gènes, (**Daurel et Leclercq, 2008**) en 2002 la première souche clinique de SARV (*S. aureus* résistant à la vancomycine) avec un très niveau de résistance au glycopeptide est décrite, obtenu après transfert conjuguatif de l'opéron de gène *VanA*(**Tankovic et al.,1997 ; Chang et al., 2003**), porté par des plasmides et provient des souches d'entérocoque résistance aux glycopéptides(**Périchon et Courvalin,2009**).

1.8.3 Aminosités

Les aminosides inhibent la synthèse protéique en se fixant sur la sous-unité 30S du ribosome bactérien **(Daurel et Leclercq, 2008)**, leur utilisation répond au souhait d'obtenir une synergie bactéricide avec un inhibiteur de la paroi bactérienne (glycopeptide ou bêtalactamine) **(Leclercq, 2002)**.

Le principal mécanisme de résistance aux aminosides est lié à la sécrétion d'enzymes qui dénature ces antibiotiques. On distingue trois phénotypes de résistance :

- ✓ Une résistance de haut niveau à la kanamycine et l'amikacine (phénotype K);
- ✓ Une résistance de haut niveau à la kanamycine, à l'amikacine, à la tobramycine (phénotype KT);
- ✓ Une résistance de haut niveau à la kanamycine, à l'amikacine, à la tobramycine, à la gentamicine (phénotype KTG); **(Quincampoix et Mainardi, 2001 ; Daurel et Leclercq, 2008)**.

1.8.4 Macrolides, Lincosamides et Streptogramines (MLS)

Les MLS inhibent la synthèse protéique en stimulant la dissociation entre ribosomes et l'ARN de transfert **(Quincampoix et Mainardi, 2001)**.

Les résistances aux MLS comprennent la modification de la cible, des systèmes d'efflux et des enzymes inactivatrices. Le mode le plus fréquent des résistances aux macrolides et aux lincosamides résulte de la production d'une enzyme (méthylase) d'origine plasmidique qui modifie la cible ribosomale par méthylation. **(Leclercq, 2002)**. Les gènes codant cette méthylase sont nommés « erm » **(Winston et Chambers, 2009)**.

1.8.5 Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones inhibent la croissance bactérienne par arrêt de la réplication de l'ADN. Ces molécules ont une action ciblée sur les topo-isomérases **(Quincampoix et Mainardi, 2001)**, La résistance aux ces antibiotiques est due à une modification de la cible, soit la topo-isomérase IV par mutation des gènes chromosomiques *grlA* ou *grlB*, soit les sous unités de la gyrase, impliquées dans la synthèse de l'ADN bactérien, par une mutation au sein des gènes *gyrA* ou *gyrB* Ces mutations siègent le plus souvent dans une courte région conservée appelée QRDR (quinolone resistance determining region) **(Daurel et Leclercq, 2008)**. Ainsi qu'à un système d'efflux grâce à une protéine transmembranaire codée par le gène *norA*, chromosomique **(Quincampoix et Mainardi, 2001)**.

1.8.6 Autres résistances

✓ Tétracyclines

Les tétracyclines inhibent la synthèse protéique bactérienne par la fixation réversible à la sous-unité «30S» des ribosomes empêchant l'attachement des Aminocyl-ARNt au site A du ribosome (**Lavigne, 2007**). Le principal mécanisme de résistance à cette famille qu'a été décrit est l'efflux actif, par les gènes *tetK* et *tetL* d'origine plasmidique, (**Berche, 1989**). Ainsi que la protection de la cible par une protéine codée par le gène transposable *tetM*(**Bismith et Leclercq, 2000**).

✓ Rifampicine

La rifampicine bloque l'initiation de la transcription en inhibant sélectivement la synthèse d'ARNm par la liaison à la transcriptase (**Tankovic, 1997**). La résistance à cet antibiotique est liée à la sélection de mutants résistants au niveau de la sous-unité β de l'ARN polymérase ADN dépendant (**Bismith et Leclercq, 2000**).

✓ Acide fusidique

Inhibe la synthèse protéique en interférant avec une GTPase (facteur d'élongation G (EF-G), empêchant la progression de la chaîne polypeptidique au niveau du ribosome. La résistance à cette molécule est secondaire soit à la sélection de mutants résistants au niveau du facteur d'élongation intervenant dans la synthèse protéique soit à une modification de la perméabilité d'origine plasmidique(**Bismith et Leclercq, 2000 ; Daurel et Leclercq, 2008**).

✓ Mupirocine

La mupirocine inhibe la synthèse protéique en se liant de façon réversible, spécifique à l'isoleucylARNt synthétase des bactéries cette fixation stoppe l'élongation peptidique. Chez les *S. aureus* la résistance à la mupirocine se produit dans deux phénotypes :

- ❖ La résistance de haut niveau est médiée par des plasmides portant le gène *mupA*.
- ❖ La résistance de bas niveau se fait par mutations ponctuelles dans le gène *lleS*(**Hurdieet al, 2004 ; Hurdieet al, 2005**).

✓ Sulfamides et triméthoprime

Les sulfamides et le triméthoprime interfèrent avec la synthèse des acides nucléiques et des protéines. Le mécanisme de résistance résulte de l'acquisition de plasmides codant pour une dihydroptéroate synthétase ou une dihydrofolate réductase. Une modification par mutation de la dihydroptéroate synthétase ou de la dihydrofolate réductase confère, respectivement, une résistance aux sulfamides ou au triméthoprime(**Daurel et Leclercq, 2008**).

2 Matériel et méthode

2.1 Introduction

Notre étude a été réalisée durant la période allant du Février au Mai 2019, nous avons réalisé 146 prélèvements dans le but d'évaluer la prévalence du portage nasal de *S. aureus* chez les animaux (bovins, ovins) au niveau des abattoirs de Boufarik et Chlef, et étudier la résistance de *S. aureus* vis-à-vis de certains antibiotiques.

2.2 Zone l'étude

Notre étude a été effectuée au niveau des abattoirs de Boufarik et Chlef :

- Abattoir de Boufarik : est un ancien abattoir situé devant le marché de gros qui recoit les bovins, les ovins et les caprins qui ont été sacrifiés quotidiennement surtout le lundi, jour de marché.

- Abattoir de Chlef : le premier abattoir moderne réalisé par la société Taiba viande et répondant aux normes d'abattage, d'hygiène de stockage et de conditionnement qui a été livré en mars 2019.

2.3 Population d'étude

- Tous les animaux (bovins, ovins et caprins) ; en ante-mortem ou en post-mortem.

2.4 Prélèvements

Le prélèvement est un écouvillonnage nasal qui a été effectué à l'aide d'un écouvillon simple en ante-mortem ou en post-mortem chez les bovins et les ovins, en suivant les étapes suivantes:

- On insère l'écouvillon dans la narine en profondeur et on recueille les sécrétions nasales en effectuant des rotations complètes de l'écouvillon.
- On répète la même procédure dans l'autre narine du sujet sans changer d'écouvillon.

- Le prélèvement est acheminé dans les plus brefs délais (2h) sous froid au laboratoire pour analyse bactériologique.



Figure 7 : Ecouvillonnage nasal chez les bovins et les ovins

Photos personnelles

Chaque prélèvement est accompagné d'une fiche signalétique de renseignements (annexe 1) :

- Les bovins et ovins : espèce, race, sexe, l'âge, type d'abattage...

2.5 Diagnostic bactériologique du portage nasal de *S. aureus* au niveau du laboratoire

2.5.1 Laboratoire d'étude

Les analyses bactériologiques ont été effectués au niveau du laboratoire de recherche de microbiologie vétérinaire au sein de l'institut des sciences vétérinaires de blida.

2.5.2 Ensemencement

2.5.2.1 Préparation du milieu Chapman (Annexe 2)

- Mélanger 111 g de poudre (Mannitol agar) pour un litre d'eau dans un Erlenmeyer.
- Déposer le mélange sur un agitateur magnétique- plaque chauffante (dissoudre complètement et homogénéiser le milieu) jusqu'à ébullition.
- Autoclaver à 121° Celsius pendant 15 minutes.
- Laisser le milieu refroidir (65°C) et couler dans des boîtes de Pétri stériles.

2.5.2.2 Propriétés de la gélose de Chapman

Son pouvoir inhibiteur est obtenu par de fortes concentrations de chlorure de sodium (75g/L) qui sélectionnent les bactéries Halophiles et halo-tolérantes.

C'est aussi un milieu différentiel, parmi les espèces de *Staphylococcus* celles d'*aureus* forment des colonies entourées d'un halo jaune du à la fermentation du mannitol qui est une source de carbone.

2.5.2.3 Réalisation de l'ensemencement

L'ensemencement a été effectué sur milieu Chapman. Avant l'ensemencement nous avons imbibé les écouvillons avec du sérum salé (Na Cl à 0.9 %)

L'ensemencement a été réalisé à l'aide de l'écouvillon du prélèvement par la méthode de stries simples.



Figure 8 : Ensemencement sur milieu Chapman en stries simples

Photo personnelle

2.5.3 Incubation

Nous avons incubé les boîtes ensemencées dans l'étuve 48h à 37°C.

2.5.4 Lecture des résultats

Staphylococcus aureus donne des petites colonies jaunes or, rondes, crémeuses, bombées de 1à2 mm de diamètre dégradant le mannitol en acide lactique (acidification du milieu= abaissement du pH = virage de milieu du rouge vers le jaune).

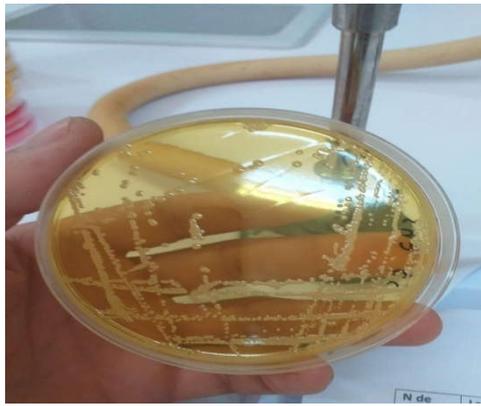


Figure 9 : Aspect des colonies de *S .aureus* sur milieu Chapman

Photo personnelle

2.5.5 Isolement et purification

L'isolement a été réalisé par repiquage sur le milieu Chapman à partir des cultures mixtes, incubés 24 à 48h à 37°C.

2.5.6 Identification

2.5.6.1 Coloration de Gram

- Sur une lame propre et sèche, nous avons déposé une goutte d'eau physiologique stérile.
- A l'aide d'une pipette Pasteur ou anse de platine, nous avons réalisé un frottis en mélangeant et étalant une parcelle de colonie avec la goutte d'eau.
- Fixer la préparation sur la lame à l'aide de la flamme du bec Bunsen.
- Réaliser la coloration en suivant les étapes suivantes :
 - ✓ Recouvrir la lame par violet de Gentiane pendant 1 min puis rinçage par l'eau.
 - ✓ Recouvrir la lame par le lugol (fixer le premier colorant) pendant 30 sec puis rinçage.
 - ✓ Décoloration par l'alcool-acétone durant quelques sec (3 à 5) et rinçage immédiat.
 - ✓ Recouvrir la lame par la Fuschine aqueuse pendant 1 minute puis rincer à l'eau.
 - ✓ Sécher la lame à l'aide d'un papier absorbant.
 - ✓ Observation microscopique à l'objectif à immersion.

Staphylococcus aureus apparaît sous forme de coques de couleur violette (Gram+), regroupés en amas irréguliers (grappes de raisin).

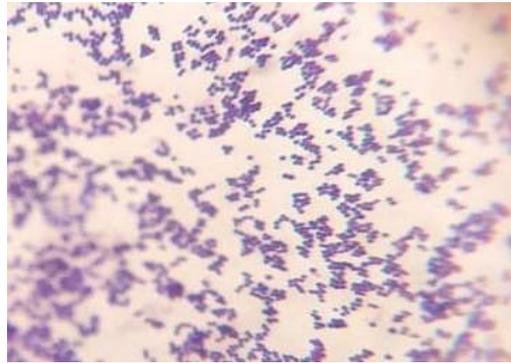


Figure 10 : Coloration de Gram

Photo personnelle

2.5.6.2 Recherche de catalase

Nous avons déposé une goutte de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) sur une lame propre et sèche puis nous avons ajouté quelques colonies à l'aide d'une pipette Pasteur. L'apparition des bulles d'air témoigne d'une catalase positive. C'est pour différencier avec les microcoques qui fermentent le mannitol et n'ont pas de catalase.



Figure 11 : Test catalase positive

Photo personnelle

2.5.6.3 Test de la Coagulase

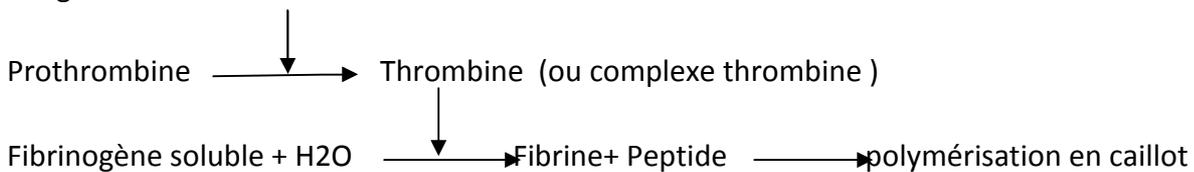
- ✓ Obtention du plasma de lapin

Le plasma de lapin n'est pas disponible dans le temps actuel sur le marché. Faute de cela, nous avons dû acheter trois lapins qui ont été sacrifiés pour récolter le sang dans des tubes héparinés. Le sang a été centrifugé (à 4500 tr/min) pour obtenir du plasma.

✓ Principe du test

La propriété de *S.aureus* de provoquer la coagulation d'un plasma de lapin est un critère important de son identification. Elle est due à la sécrétion d'une enzyme thermostable : la Coagulase qui agit en liaison avec la prothrombine (coagulation du plasma).

Coagulase



✓ Technique

- A partir d'une culture sur Chapman, réaliser une subculture dans un tube de bouillon cœur-cerveille (BHIB), et incuber à 37°C pendant 24h.
- Dans un tube à l'aide d'une micropipette, introduire dans un tube à hémolyse, 0,5mL de bouillon de culture et 0.5 ml de plasma de lapin.
- Homogénéiser le tube par le vortex.
- incuber 24h à 37°C.



Figure 12 : Technique de test de la coagulase

Photos personnelles

✓ Lecture

- L'apparition d'un caillot est observée en inclinant le tube à 90°. Un caillot moins compact, visible avant la 24^{ème} heure doit être considéré comme positif, car il peut être suivi de redissolution provoquée par la fibrinolyse entraînant une fausse réaction négative.
- Coagulation du plasma = Coagulase positive = *Staphylococcus aureus*
- Absence de caillot = Coagulase négative



Figure 13 : Test de la Coagulase

Photo personnelle

2.5.6.4 Recherche de la DNase

Nous avons ensemencé la gélose à ADN en strie au milieu avec des colonies à l'aide d'un écouvillon. Puis nous avons incubé les boîtes 24h à 37°C.

Après incubation, nous avons inondé les boîtes d'une solution d'acide chlorhydrique (HCL) et après quelques minutes dans le bain marie, l'apparition d'une zone claire autour de la strie est considérée comme DNase positive.

2.5.7 Conservation des souches

Les souches ont été conservées dans un bouillon de conservation (0.5ml d'eau distillée et 0.5de glycérol) dans des Epindorff au congélateur.

2.5.8 Sensibilité aux antibiotiques

L'antibiogramme est effectué selon la méthode classique de diffusion de l'antibiotique sur gélose à partir de disques d'antibiotiques.

✓ **Réalisation de la suspension bactérienne:**

- Mettre stérilement de sérum salé dans un tube.
- Prélever les colonies pures et les mettre en suspension.

✓ **Ensemencement :**

L'ensemencement se fait sur gélose Muller Hinton et doit être dans les 15 minutes qui suivent la préparation de la suspension en suivant les étapes suivantes :

- Tremper un écouvillon stérile dans la suspension bactérienne.
- Écouvillonner régulièrement la gélose jusqu'à ensemencement de la totalité de la surface.
- Après 24 d'incubation déposer les disques d'antibiotiques.
- Incuber 24heures.

✓ **Les antibiotiques testés :**

- Doxycycline
- Amoxicilline
- Ampicilline
- Clindamycine
- Céfoxitine
- Chloramphénicol

3 Résultats

Au total, 146 prélèvements (écouvillonnage nasal) de bovins, ovins et caprins ont été réalisés au niveau des abattoirs de Boufarik et de Chlef.

3.1 Répartitions des animaux prélevés selon la provenance

Sur les 146 prélèvements, 122 ont été réalisés au niveau de l'abattoir de Boufarik, et 24 ont été réalisés au niveau de l'abattoir de Chlef, la figure illustre la répartition des animaux prélevés en fonction de la provenance

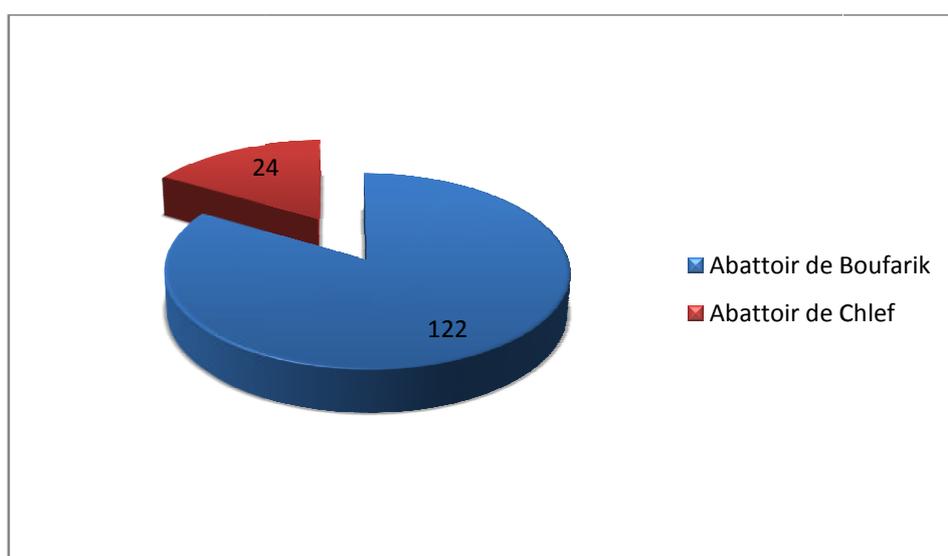


Figure 14 : Répartition des animaux prélevés en fonction de la provenance

La figure montre que la majorité des animaux prélevés provient de l'abattoir de Boufarik.

3.2 Répartition des animaux prélevés en fonction de l'espèce

Sur les 146 prélèvements, 80 ont été faits à partir de bovins, 66 ont été faits à partir d'ovins, et pour les caprins nous n'avons pas réalisé des prélèvements, le tableau montre la répartition des animaux prélevés selon l'espèce.

Tableau 1 : Répartition des animaux prélevés à partir de l'espèce :

Espèce	Bovins	Ovins	Caprins
Nombre	80	66	00

D'après le tableau, nous constatons que la totalité des prélèvements des bovins et des ovins, et les bovins sont plus que les ovins.

3.3 Répartition des animaux prélevés selon l'âge

Nous allons prendre en considération quatre classes d'âge pour les animaux prélevés, [1 an-3ans],]3 ans- 5ans] ,]5 ans- 10 ans] et plus de 10 ans. La figure montre la répartition des animaux prélevés en fonction de leur âge.

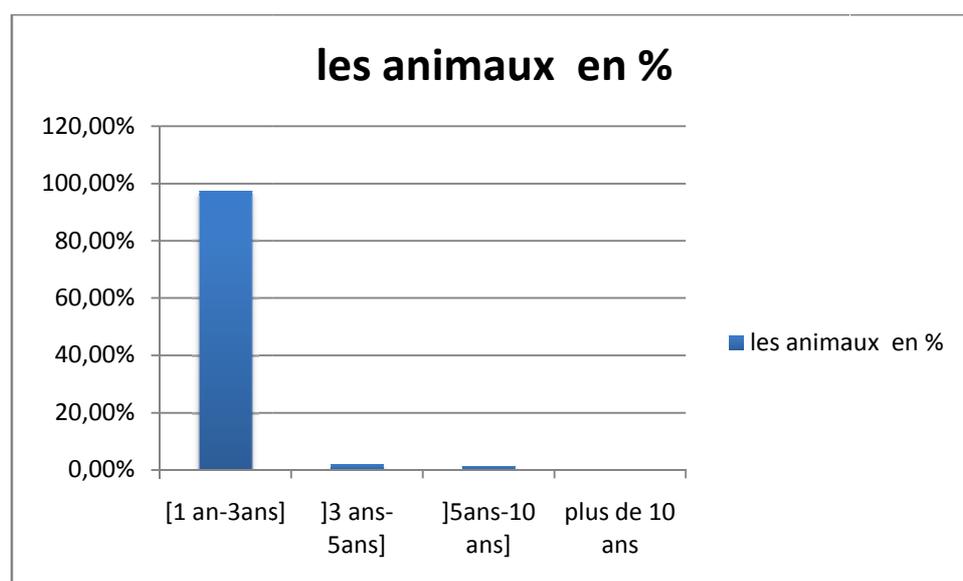


Figure 15 : Répartition des animaux prélevés en fonction de leur âge.

La figure montre que 97,26% des animaux prélevés sont à l'âge du 1an à 3ans, 2,05% sont à l'âge de 5ans et 1,37% sont à l'âge de 10 ans.

3.4 Répartition des animaux prélevés en fonction du sexe

Sur les 146 animaux prélevés, 135 Sont des mâles et 11 sont des femelles, la figure suivante montre leur répartition selon le sexe.

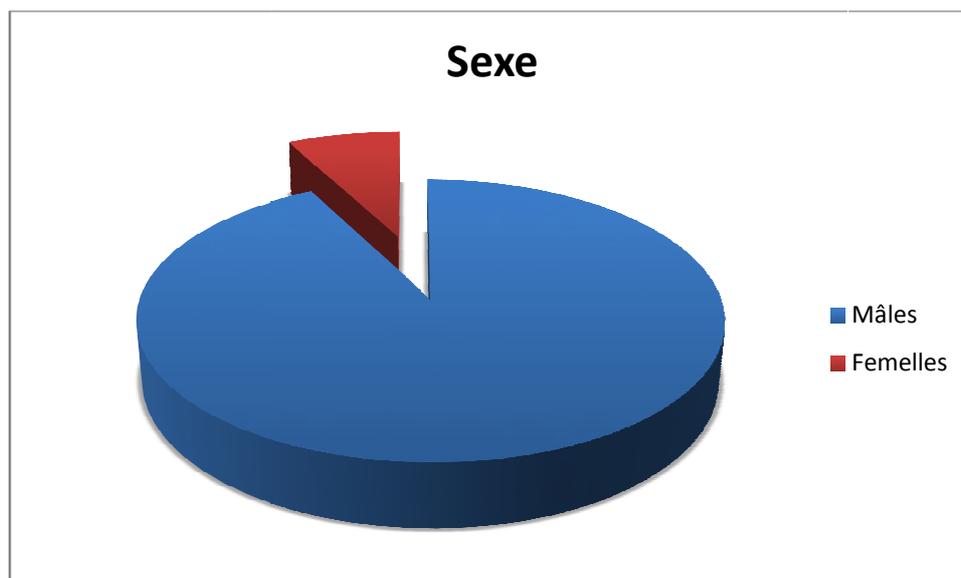


Figure 16 : Répartition des animaux prélevés selon leur sexe.

La figure montre que la majorité des animaux prélevés sont des mâles.

3.5 Prévalence globale du portage de Staphylococcus goagulase positifs

D'après nos résultats, Staphylococcus coagulase positif a été isolé et identifiés dans 31 prélèvements sur les 146 réalisés, ce qui fait une prévalence globale de 21.23%. Ces résultats sont rapportés dans le tableau.

Tableau 2 : Prévalence globale du portage de Staphylococcus goagulase positif :

	S. coagulase positif	S.coagulase négatifs	Culture négative au staphylocoque	Total
Nombre	31	106	09	146
Fréquence (%)	<u>21.23</u>	72.60	6.16	100

Le tableau montre que la prévalence globale de staphylococcus coagulase positif est de 21.23% avec la présence de prélèvements négatifs aux staphylocoques (6.16%)

3.6 Portage de S.Coagulase positif en fonction de l'espèce

Sur les 80 prélèvements des bovins, 18 positifs donc 22,5% et sur les 66 prélèvements des ovins, 13 positifs donc 19,7%

Tableau 3 : portage de S.Coagulase positif en fonction de l'espèce :

Espèce	Bovins	Ovins
Les animaux prélevés	80	66
Portage de S.Coagulase positif	18	13
Pourcentage	22,5%	19,7%

Selon le tableau on constatant que le portage de S.Coagulase positif chez les bovins augmenté par rapport à les ovins.

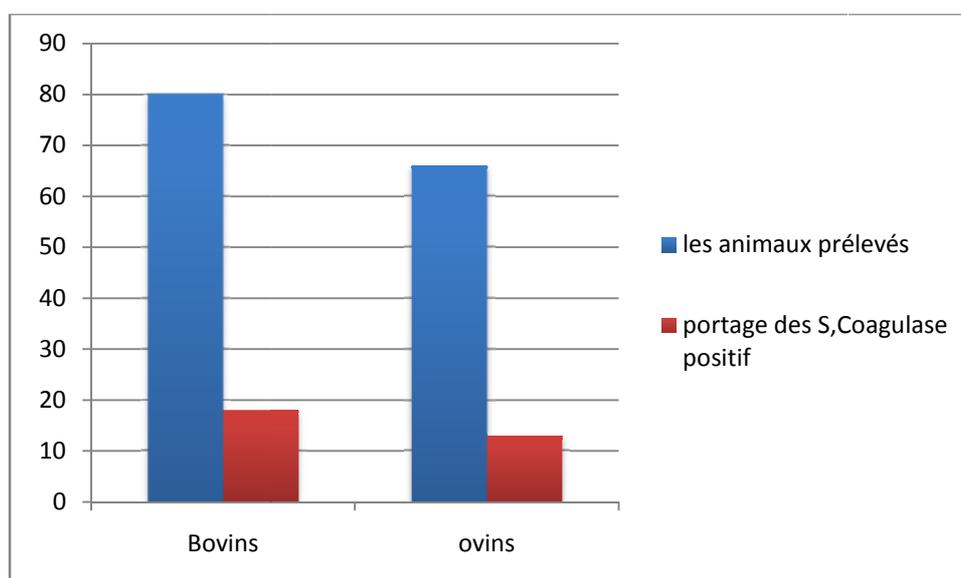


Figure 17 : Portage de S. Coagulase positif en fonction d'espèce

3.7 Portage de S. Coagulase positif en fonction de l'âge

Sur les 31 portages de S. Coagulase positif, 29 de portage chez les animaux à l'âge du 1an à 3ans, 2 à l'âge du 5ans à 10ans et nulle chez les animaux à l'âge du 3ans à 5ans.

Tableau 4 : Portage de S. Coagulase positif en fonction de l'âge :

L'âge	[1an-3ans]]3ans-5ans]]5ans-10ans]
Portage de S.Coagulase positif	29	0	2

D'après le tableau nous constatons que le portage de S.Coagulase positif est élevé chez les animaux à l'âge de 1an à 3ans que les animaux à l'âge de 5ans à 10ans, et nul chez les animaux à l'âge de 3ans à 5 ans.

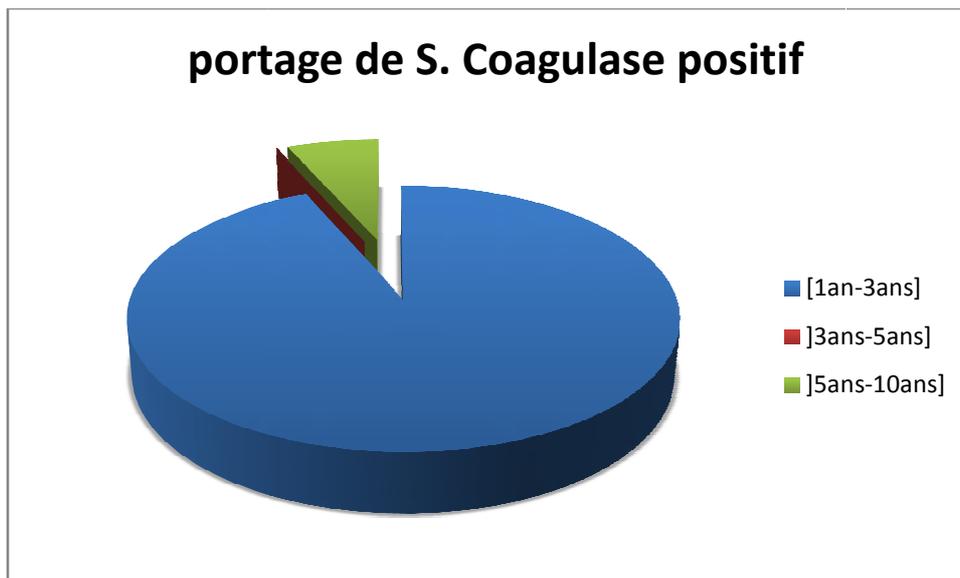


Figure 18 : Portage de S.Coagulase positif en fonction d'âge

3.8 Portage de S.Coagulase positif en fonction du sexe

Sur les 31 portages de S.Coagulase positif, 27 mâles et 4 femelles

Tableau 5 : Portage S.Coagulase en fonction du sexe :

Sexe	Mâle	Femelle
Le portage de S.Coagulase positif	27	4

D'après le tableau le portage de S.Coagulase positif est élevée chez les mâles par rapport chez les femelles.

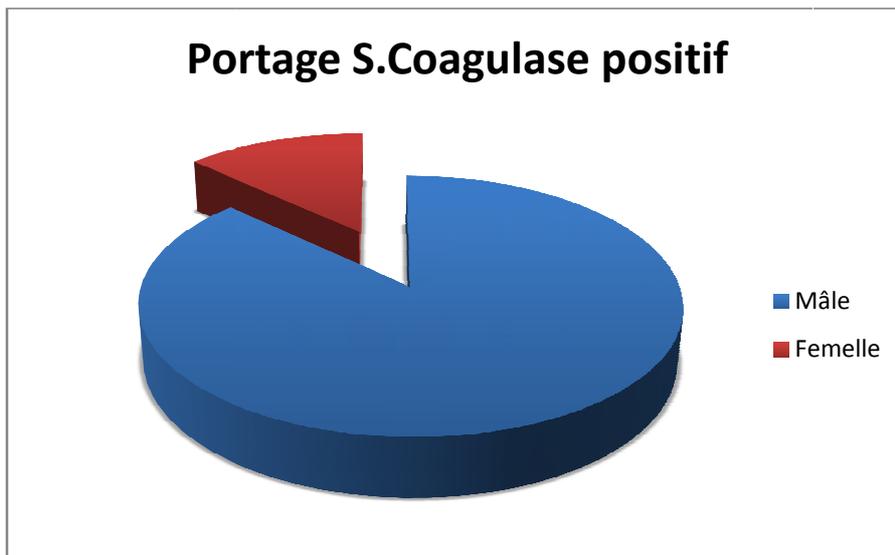


Figure 19 : Portage de S.Coagulase positif en fonction de sexe.

4 Discussion

Notre étude entre dans le cadre de la recherche du portage nasal de *staphylococcus aureus* (coagulase positif) chez les ruminants, une bactérie qui peut se retrouver de manière asymptomatique chez ces animaux mais qui peut provoquer des pathologies plus au moins graves dans certaines conditions particulières (chute des défenses immunitaires, changements du climat...), ce qui pourrait également constituée un risque potentiel pour la santé humaine, surtout pour la population à forte exposition aux animaux (fermiers, ouvriers d'abattoirs..) comme est démontré dans plusieurs études (**Graveland et al, 2006**)

Nous avons choisi comme population d'étude les ruminants (bovins, ovins, caprins) destinés à l'abattage, l'échantillonnage à alors concerné tous les animaux (tout venant) arrivés à l'abattoir le jour de la visite. Il s'agit d'une population facile à atteindre et cela a permis d'éviter certains biais liés au refus éventuel de certains éleveurs de collaborer à l'étude. Néanmoins, ce choix de la population a écarté automatiquement les femelles de lactation et les animaux de reproduction de l'étude. Du fait de ce choix également, l'échantillonnage a concerné plus les animaux jeunes (1 à 3 ans) par rapport aux plus âgés. De plus, vu que les caprins sont élevés le plus souvent dans notre pays en élevages familiaux et traditionnels (et donc abattus généralement à la maison), aucun animal de cette espèce n'a été amené pour abattage en notre visite, et par conséquent aucun prélèvement provenant de cette espèce n'a été inclus dans notre étude. D'une autre part et par mesure de disponibilité, la majorité (122) des prélèvements ont été réalisés au niveau de l'abattoir de Boufarik contre seulement 24 au niveau de celui de Chlef, ce qui ne nous a pas permis de faire la relation entre le taux du portage de S.Coagulase positif et la région du prélèvement.

Notre étude a montré une prévalence globale du portage de S.Coagulase positif de 21.23%, ce résultat est légèrement inférieur à celui rapporté par Graveland et collaborateurs en 2010 (**Graveland et al, 2010**) dans une étude réalisée aux Pays-Bas, où le taux de portage est de 28%. Cela pourrait être dû au fait que dans son étude, cet auteur s'est intéressé uniquement aux jeunes animaux dont le portage pourrait être plus élevé par rapport aux animaux adultes. En revanche il est largement inférieur à celui rapporté par Boumarkiche et collaborateurs dans une étude réalisée en 2018 (**Boumarkihe et al, 2018**) dans le Nord algérien et dont le taux de portage asymptomatique est de 55%, cela pourrait être dû au fait que la population examinée dans cette

étude est composée exclusivement de bovins alors que la nôtre s'est intéressée à trois espèces de ruminants (bovins, ovins et caprins).

En revanche, notre résultat est Supérieur à celui rapporté par Rahami et collaborateurs dans une étude réalisée en 2015 (**Rahami et Ahmadi, 2015**) et qui s'est intéressée à des ruminants sains où le taux de portage asymptomatique est de 12,93%. Cette différence pourrait être en relation avec la saison (notre étude est réalisée au printemps alors que la leur est réalisée en automne), ainsi que la région d'étude. Notre prévalence est également largement supérieure à celle enregistrée dans une étude réalisée par Garipcin et collaborateurs en Turquie en 2015 et qui est de 1,2%, cela pourrait être lié au contexte d'élevage qui est différent du nôtre.

Notre étude rapporte un taux de portage asymptomatique de 22,5% chez les bovins, ce qui largement Supérieur à celui rapporté par Rahimi et collaborateur dans une étude réalisée en 2015 (**Rahimi et Ahmadi, 2015**) avec 5,06% , dans cette étude, la population ciblée est composée de bovins de toutes classe d'âge et de tout stade de production. Il est en revanche largement inférieur à celui rapporté par Gulani et collaborateurs dans une étude réalisée au Nigeria en 2016, avec un taux de portage de 45,6%, ce qui pourrait être en relation avec les conditions d'élevage et de traitement qui sont différentes des nôtres et au fait également que la taille de l'échantillon dans cette étude est beaucoup plus grande , 937 prélèvements, contre 146 prélèvements, ce qui de notre étude. Notre travail a enregistré également un taux de portage chez les ovins de 19,70%, ce qui légèrement inférieur à celui rapporté par Vautor et collaborateurs (**Vautor et al, 2005**) dans une étude réalisée en 2005 et qui a concerné 139 ovins. Par contre, notre résultat est largement inférieur à celui rapporté par Gulani et collaborateur (**Guilani et al, 2016**) avec un taux de portage de 49,3%. En revanche, il est relativement comparable (légèrement Supérieur) au taux enregistré par Rahimi et collaborateurs (**Rahimi et al, 2015**) avec 14,1% et dont la taille de l'échantillon est proche de celle du nôtre, 78 prélèvements contre 66 dans notre étude. Nous n'avons pas établi d'après nos résultats, de différence significative entre le taux portage chez les bovins et chez les ovins, avec respectivement 22,5 % et 19,70%. Ce constat est comparable avec celui rapporté par Guilani et collaborateurs avec un taux de portage respectivement chez les bovins et ovins de 45,6% et de 49,3%. Cependant il est complètement différent de celui rapporté par Edward et collaborateurs dans une étude réalisée en 2018 au Nigeria (**Edward et al, 2018**) avec un taux de 40% chez les bovins et de 9,3% chez les ovins. De même, pour l'étude de Rahimi et collaborateur avec des taux de portage relativement moins l'un de l'autre (5,06% chez les ovins contre 14,1 chez les ovins).

Malheureusement et par mesure de disponibilité comme signalé plus haut, nous n'avons pas pu inclure les caprins dans cette étude, ce qui aurait donné plus de richesse et de valeur épidémiologique à ce travail. Néanmoins, il demeure une véritable initiation à l'étude du portage asymptomatique de cette bactérie chez le bétail destiné à la consommation dans notre pays, et dont la vraie situation épidémiologique reste ambiguë.

Nos résultats ont montré une influence de l'âge sur le taux de portage, une nette dominance chez les jeunes animaux [1 -3ans] avec un de 93,55% (29 sur 31) des cas positifs, cela pourrait être expliqué par le fait que la majorité des animaux prélevés appartiennent à cette classe d'âge.

Une relation entre le sexe de l'animal et le taux de portage a été également enregistrée, avec 87,1% des cas positifs chez les mâles et 12,9% des cas positifs chez les femelles, ce que peut-être expliqué également par le fait que la grande majorité des animaux prélevés (92,46%) sont des mâles.

Cette étude est une contribution modeste à l'étude du portage asymptomatique de *S. Coagulase* positif chez les animaux destinés à la consommation humaine dans la région de Blida et Chlef, où les données épidémiologiques sont quasi inexistantes. Elle rencontré certaines limites qui sont liées à l'exclusion automatique de certaines tranches d'animaux (femelles de lactation, jeune avant sevrage, animaux de reproduction, caprins...) du fait du choix de la population cible.

Nous avons fixé parmi nos objectifs au début du travail, l'étude du profil de résistance aux antibiotiques des isolats de *Staphylococcus coagulase* positifs, ce qui aurait donné plus de valeur scientifique à l'étude, malheureusement, nous n'avons pas pu procurer tous les disques d'antibiotiques nécessaires à la réalisation de l'antibiogramme.

5 Conclusion

Staphylococcus aureus est une bactérie qui possède la capacité de coloniser asymptomatiquement les muqueuses chez l'homme et l'animal et surtout la muqueuse nasale. Des études menées sur plusieurs populations ont démontré que le portage nasal constitue un risque important permettant de développer des infections.

Les objectifs de notre étude étaient de déterminer la prévalence du portage nasal du *S. aureus* chez les animaux (bovins, ovins, caprins) et aussi étudier la résistance de *S. aureus* vis-à-vis de certains antibiotiques.

D'après nos résultats, *Staphylococcus coagulase positif* a été isolé et identifié dans 31 prélèvements sur les 146 réalisés, ce qui fait une prévalence globale de 21.23%.

Nous avons conclu que la prévalence globale du portage de *staphylococcus aureus* (coagulase positif) en fonction de l'espèce est supérieure chez les bovins que chez les ovins, et une nette dominance surtout chez les jeunes animaux et chez les femelles par rapport aux mâles.

Concernant l'antibiogramme, malheureusement, nous n'avons pas pu procurer tous les disques d'antibiotiques nécessaires à la réalisation de l'antibiogramme, pour étudier la résistance de *S. aureus*.

Références bibliographiques

- ❖ **Alonzo III F, Benson MA, Chen J, Novick RP, Shopsin B, Torres VJ.** (2011). *Staphylococcus aureus* leucocidin., ED contributes to systemic infection by targeting neutrophils and promoting bacterial growth *in vivo*. First published disponible sur :<https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2011.07942.x>
- ❖ **Avril JL, Dabernat H, Denis F et Monteil H.** (1992). *Bactériologie clinique*. 2^{ème} Edition, Ellipses, Paris. 11-28.
- ❖ **Balaban N, Rasooly A.** (2000). *Staphylococcal enterotoxins*. Int J Food Microbiol. 61: 1-10.
- ❖ **Behme RJ, Shuttleworth R, McMabb A, Coldy WM.** (1996). Identification of staphylococci with a self-educating system using fatty acid analysis and biochemical tests. J Clin Microbiol. 34: 3075-3084.
- ❖ **Benito D, Gomez P, Aspiroz C, Zarazaga M, Lozano C, Torres C.** (2015). Molecular characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from humans related to a livestock farm in Spain, with detection of MRSA-CC130 carrying *mecC* gene: A zoonotic case?. Enferm Infecc Microbiol Clin. 34 : 280-5.
- ❖ **Bergonier D, de Crémoux R, Rupp R.** (2013). Mastitis of dairy small ruminants. Vet. Res. 34 689-716 DOI : 10.1051/vetres:200303
- ❖ **Bhakdi S, Trnum-Jensen J.** (1991). Alpha-toxin of *Staphylococcus aureus*. Microbiol Rev. 55(4):733-51.
- ❖ **Bodén M K, Flock J I.** (1989). Fibrinogen-binding protein/clumping factor from *Staphylococcus aureus*. Infect Immun. 57: 2358–2363
- ❖ **Bonnefont CMD, Rainard P, Cunha P, Florence B, Gilbert FB, Toufeer M, Aurel MR et al.** (2011). Transcriptomic analysis of milk somatic cells in mastitis resistant and susceptible sheep upon challenge with *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* *BMC Genomics*. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-12-208>
- ❖ **Bonnefont CMD, Rainard P, Cunha P, Florence B, Gilbert FB, Toufeer M, Aurel MR et al .** (2012). Genetic susceptibility to *S. aureus* mastitis in sheep: differential expression of mammary epithelial cells in response to live bacteria or supernatant. Published Online. doi.org/10.1152/physiolgenomics.00155.2011
- ❖ **Boumar-kechih S, Tala-Hamdi M, Agad H, Meguenin N. at Carterine Z.** (2018). Carriage of Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in poultry and cattle in northern of Algeria, veterinary medicine journal. 3646121 : 1-5
- ❖ **Brenes JA, Goswami U, Williams DN.** (2012). The Association of Septic Thrombophlebitis with Septic Pulmonary Embolism in Adults. Open Respir Med J. 6: 14–19. doi: 10.2174/1874306401206010014
- ❖ **Bron DFJ.** (2005). Guidelines for the laboratory diagnostic and susceptibility testing of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA). J Antimicrob Chemother. 56: 1000-1018. doi :10.1093/jac/dki372.

- ❖ **Brown S, Xia G, Luhachack Lg, Campell J, Meredith Tc, Chen C, Et Al.**(2012). Methicillin resistance in *staphylococcus aureus* require glycosylated wall teichoic acids . Proc Natl Acad Sci U S A .109:18909-18914. Doi:10.1073/Pnas.1209126109.
- ❖ **Burns, A., et al.** (2014). A longitudinal study of *Staphylococcus aureus* colonization in pigs in Ireland. Veterinary Microbiology. 174: 504-513.
- ❖ **Caripcin M., Seker N.** (2015). nasal carriage of Methicillinresistant staphylococcus aureus fromcattle and animal workers in Turkey, veterinary archives. 85 : 117
- ❖ **Cheng AG, McAdow M, Kim HK, BaeT, DMissiakas DM.** (2010).Contribution of Coagulases towards *Staphylococcus aureus* Disease and Protective Immunity: 6,e1001036. doi: 10.1371/journal.ppat.1001036
- ❖ **Clarke SR , Foster SJ .** (2006). Surface adhesins of *Staphylococcus aureus*.Advances in Microbial Physiology .51:187-224.DOI: 10.1016/S0065 2911(06)51004-5
- ❖ **Clarke Sr, Foster Sj.** (2006). surface adhesins of *staphylococcus aureus*. Adv Microb Physiol.51: 187-224. Doi: 10.1016/S00065-2911(06)51004-5.
- ❖ **Coulter SN, Schwan WR, Ng EY, Langhorne MH, Ritchie HD, Westbrook-Wadman Set al.** (1998). *Staphylococcus aureus* genetic loci impacting growth and survival in multiple infection environments.Mol Microbiol .30: 393-404
- ❖ **Cuny C, Friedrich A, Kozytska S, Layer F, Nübel U, Ohlsen K, Strommenger B, Walther B, Wieler L, Witte W.** (2010). Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA)in different animal species. IntJ Med Microbiol. 300: 109–117.
- ❖ **De La Fuente R, Suarez, G et Schleifer KH.** (1985). *Staphylococcus aureus* subsp. *Anaerobius* subsp. nov., the Causal Agent of Abscess Disease of Sheep.International Journal Of Systematic bacteriology.99-102.
- ❖ **Delarras C.** (2007). Microbiologie pratique pour le laboratoire d’analyses ou de contrôle sanitaire. Edition Lavoisier TEC & DOC. p385.
- ❖ **Den Heijer CD, van Bijnen EM, Paget WJ, Pringle M, Goossens H, Bruggeman CA et al,** (2013). Prevalence and resistance of commensal *Staphylococcus aureus*, including meticillin-resistant *S aureus*, in nine European countries: a cross-sectional study.Lancet Infect Dis.13:409-15. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70036-7
- ❖ **Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM.** (2000). Exotoxins of *Staphylococcus aureus*.Clin MicrobiolRev. 13: 16-34
- ❖ **Drapeau GR.** (1978)). Role of metalloprotease in activation of the precursor of staphylococcal protease.J Bacteriol.136: 607-13.
- ❖ **DuMont AL, Nygaard TK, Watkins RL, Kozhaya L, Kreiswirth BN et al.** (2010). Characterization of a new cytotoxin that contributes to *Staphylococcus aureus* pathogenesis. First published. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2010.07490.x>
- ❖ **Dziarski R. Dziareski A.** (1979). Mitogenic activity of staphylococcal peptidoglycan . Infect immune . 23:706-710.
- ❖ **Edward K.C, Onye- KachiO.V, UwuanawuA, Lam P.O., Okoronkwo C.N, Nnochik O.A., at Abzie C.E.** (2018). prevalence and antibioresistence of coagulase positive *Staphylococcus aureus* isolatedfromfarmanimalsinMickealOkparofuniversity of agriculture in southeastern of Nigeria, pharmacy journal. 8: 203-211

- ❖ **Elias PM, Fritsch P, Epstein EH** . (1977). Staphylococcal scalded skin syndrome. Clinical features, pathogenesis and recent microbiological and biochemical developments. *J Clin Invest*. 113: 207-217
- ❖ **Falugi F, Kim Hk, Missiakas Dm, Schneewind O**. (2013). Role of protein A in the evasion of host adaptive immune responses by *Staphylococcus aureus*. *Mbio*. 4:E00575-13-E00575-13. Doi:10.1128/Mbio.00575-13.
- ❖ **Farrell AM¹, Taylor D, Holland KT**. (1995). Cloning, nucleotide sequence determination and expression of the *Staphylococcus aureus* hyaluronatylase gene. *FEMS Microbiol Lett*. 130 :81-85. DOI: 10.1016/0378-1097(95)00187-A
- ❖ **Ferry T, Perpoint T, Vandenesch F, Etienne J**. (2005). Virulence determinants in *Staphylococcus aureus* and their involvement in clinical syndromes. *Curr Infect Dis Rep*. 7:420-8
- ❖ **Foster AP**. (2012). Staphylococcal skin disease in livestock. *Vet Dermatol*. **23** :342-351.
- ❖ **Foster T**. (1996). *Staphylococcus*. In : Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston. Available : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8448/>
- ❖ **Foster Th, Geoghegan Ja, Genesh Vk, Hook M**. (1995). Adhesion, invasion and evasion: the many functions of the surface proteins of *Staphylococcus aureus* to define the role of specific plasma proteins in promoting bacterial adhesion to canine arteriovenous shunts. *Infect Immun*. 6:2358-2363.
- ❖ **Foster TJ, Geoghegan JA, Ganesh VK, Höök M**. (2014). Adhesion, invasion and evasion: the many functions of the surface proteins of *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Microbiol*. 12:49-62. doi: 10.1038/nrmicro3161.
- ❖ **Fournier B, Philipott D J**. (2005). Recognition of *Staphylococcus aureus* by the innate immune system. *Clin Microb Rev*. 18: 521-540.
- ❖ **Gordon, R.J. and F.D. Lowy**. (2008). Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clinical Infectious Diseases*. 46: S350-S359.
- ❖ **Gouaux E**. (1998). α -Hemolysin from *Staphylococcus aureus*: An Archetype of β -Barrel, Channel-Forming Toxins. *J Biol Chem*. 273: 110-122
- ❖ **Graveland H, Wagenaar J.A, Heesterbeek H, Mevius D, van Duinkerken E, Heederik D**. (2010). Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in veal calf farming : human MRSA carriage related with animal antimicrobial usage and farm hygiene. *PLoS One* 5, e10990.
- ❖ **Gross M, Cramton Se, Gotz F, Peschel A** .(2001). Key role of teichoic acid net charge in *Staphylococcus aureus* colonization of artificial surfaces. *Infect Immun*. 69: 3423-3426. Doi:10.1128/iai.69.5.3423-3426.
- ❖ **GROV K**.(1987). Spleen induction of leukochemotaxis by peptidoglycan of *Staphylococcus aureus*. *Acta Pathologica Microbiologica Scand [B]*. 86: 357-378
- ❖ **Guillot JF**. (1989). Apparition et évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques. *Ann. Rech. Vét.* 20: 3-16.

- ❖ **Gulani A, gardien Y, Adam N, Lawal J.R, Abadam F .A.** (2016). Prevalence and phenotypic detection of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from sheep, cattle and animal handlers in Nigeria. 3 : 152-159.
- ❖ **Hart ME, Hart MJ et Roop AJ.** (2009). Genotypic and Phenotypic Assessment of Hyaluronidase among Type Strains of a Select Group of Staphylococcal Species. doi.org/10.1155/2009/614371
- ❖ **Hu C, Xiong N, Zhang Y, Rayner S, Chen S.** (2012). Functional characterization of lipase in the pathogenesis of *Staphylococcus aureus*. Biochem Biophys Res Commun. 419:617-20.
- ❖ **Hu Y, Meng J, Shi C, Herwin K, Fratamico PM, Shi X.** (2013). Characterization and comparative analysis of a second thermonuclease from *Staphylococcus aureus*. Microbiol Res . 168 : 174-82
- ❖ **Jasdeep S. Nanra, Sandra M. Buitrago, Shomari Crawford, Jennifer Ng, Pamela S. Fink, Julio Hawkins.** (2012). capsular polysaccharides are an important immune evasion mechanism for *staphylococcus aureus* .Doi.Org/10.4161/Hv.23223
- ❖ **Jin T, Bokarewa M, Foster T, Mitchell J, Higgins J, Tarkowski A et al.** (2004). *Staphylococcus aureus* Resists Human Defensins by Production of Staphylokinase, a Novel Bacterial Evasion Mechanism. J Immunol . 172: 1169-1176
- ❖ **Jupin C, Anderson S, Damain C, Alouf JE, Parant M.** (1998). Toxic shock syndrome toxin 1 as an inducer of human tumor necrosis factors and gamma interferon. J Exp Med. 167: 752–761.
- ❖ **Katayama Y, Baba T, Sekine M, Fukuda M, Hiramatsu K.** (2013). Beta-Hemolysin Promotes Skin Colonization by *Staphylococcus aureus*. J Bacteriol. 195: 1194–1203
- ❖ **Kebaier C, Chamberl RR, Allen IC, Gao X, Broglie Joshua PM, Hall JD.** (2012). *Staphylococcus aureus* α -Hemolysin Mediates Virulence in a Murine Model of Severe Pneumonia Through Activation of the NLRP3 Inflammasome. J Infect Dis, 205 : 807–817, doi.org/10.1093/infdis/jir846
- ❖ **Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H.** (1997). Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. Clin Microbiol Rev. 10:505-20.
- ❖ **Ko YP, Kuipers A, Freitag CM, Jongerius I, Medina E, van Rooijen WJ, et al.** (2013). Phagocytosis escape by a *Staphylococcus aureus* protein that connects complement and coagulation proteins at the bacterial surface. PLoS Pathog. 9:e1003816. doi: 10.1371/journal.ppat.1003816
- ❖ **Koreen L, Ramaswamy Sv, Gravis Sea, Naidich S, Musser Jm, Kreiswirth Bn.** (2004). Spatyping method for discriminating among *staphylococcus aureus* isolates: implications for use of a single marker to detect genetic micro- and macrovariation. J clin microbial. 42:792-799. Doi:10.1128/Jcm.42.2.792-799.
- ❖ **Le Loir Y, Baron F, Gautier M.** (2003). *Staphylococcus aureus* and food poisoning. Genet Mol Res. 2:63-76.
- ❖ **Le Loir Yves, Gautier M.** (2010). *Staphylococcus aureus*. Edition Lavoisier TEC & DOC. p1-17.

- ❖ **Leemans JC, Heikens M, Van Kessel KPM, Florquin S, Van De Poll T.** (2003). Lipoteichoic acid and peptidoglycan from *Staphylococcus aureus* synergistically induce neutrophil influx into the lungs of mice. *Clin Vaccine Immunol*. 10:950-953. Doi:10.1128/CDLI.100.5.950-953.
- ❖ **Leiber J, Jordan J, Brownstein K, Louder L, Price L, et Perry M.** (2016). *Staphylococcus aureus* nasal carriage among beef packing workers in midwestern United States slaughterhouses, plus one, 11, (02), *Journal Pone*, 0148789.
- ❖ **Le Maréchal C, Seyffert N, Jardin J, Hernandez D, Jan G, Rault L.** (2011). Molecular Basis of Virulence in *Staphylococcus aureus* Mastitis. Published. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027354>
- ❖ **Licois D,** (2010). Pathologie d'origine bactérienne et parasitaire chez le Lapin : Apports de la dernière décennie. *Cuniculture Magazine*, 2010.37 : page 35. Disponible sur : <http://www.cuniculture.info/Docs/Magazine/Magazine2010/Fichiers-pdf/mag-3035.pdf>
- ❖ **Ligon, B.L.** (2004). Penicillin: its discovery and early development. *Seminars of Pediatric Infectious Diseases*. 15: 52-7.
- ❖ **Lister, J.L. and A.R. Horswill,**(2014). *Staphylococcus aureus* biofilms: recent developments in biofilm dispersal. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*.4.
- ❖ **Lowy FD** .(1998). *Staphylococcus aureus* infection. *N Engl J Med*. 339 :520-532.
- ❖ **LPSN.** (2017). List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature - Genus, *Staphylococcus* , Disponible sur: <http://www.bacterio.net/staphylococcus.html>
- ❖ **Madison BM, Baselski VS.** (1983). Rapid identification of *Staphylococcus aureus* in blood cultures by thermonuclease testing. *J Clin Microbiol*. 18 : 722–724
- ❖ **Malachowa N, Kobayashi SD, Braughton KR, Whitney AR, Parnell MJ, D Gardner DJ et al.** (2012). *Staphylococcus aureus* Leukotoxin GH Promotes Inflammation. *The Journal of Infectious Diseases*. 206 : 1185–1193, <https://doi.org/10.1093/infdis/jis495>
- ❖ **Mandell G L.** (1975). Catalase, superoxide dismutase, and virulence of *Staphylococcus aureus*. In vitro and in vivo studies with emphasis on staphylococcal–leukocyte interaction. *J Clin Invest*. 55: 561–566
- ❖ **Marisa H, Jout E, Madec JY, Laurent F.** (2012). *Staphylococcus* résistant à la méhticiline. *Bulletin épidémiologique – Santé animale et alimentaire*. 53: 40-43.
- ❖ **Martínez-Pulgarín S, Domínguez-Bernal G, Orden JA, de la Fuente R.** (2009). Simultaneous lack of catalase and beta-toxin in *Staphylococcus aureus* leads to increased intracellular survival in macrophages and epithelial cells and to attenuated virulence in murine and ovine models. *Microbiology*. 155:1505-15. doi: 10.1099/mic.0.025544-0
- ❖ **McGavin M, Zahradka C, Rice K, et JE.** (1997). Modification of the *Staphylococcus aureus* fibronectin binding phenotype by V8 protease. *Infect Immun*. 65: 2621–2628
- ❖ **Merino N, Toledo-Arana A, Vergara-Irigaray M, Vall J, Solano C et al.** (2009). Protection A-Mediated Multicellular Behavior In *Staphylococcus Aureus*. *J Bacteriol*. 191: 832-843. Doi:10.1128/Jb.01222-08.

- ❖ **Merino N, Toledo-Arana A, Vergara-Irigaray M, Valle J, Solano C, Calvo E, et al.** (2009). Protein A-mediated multicellular behavior in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol.* 191: 832-43. doi: 10.1128/JB.01222-08.
- ❖ **Mölkänen T, Tyynelä J, Helin J, Kalkkinen N, Kuusela P.** (2002). Enhanced activation of bound plasminogen on *Staphylococcus aureus* by staphylokinase. *FEBS Lett.* 517: 72-8
- ❖ **Morgan M.** (2008). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and animals, zoonosis or humonosis, *J Antimicrob Chemother.* 62; 1181-1187. Doi;10.1093/jac/dkn405
- ❖ **Mulcahy ME, Geoghegan JA, Monk JR, O'Keefe KM, Walsh EJ, Foster TJ et al.** (2012). Nasal Colonisation by *Staphylococcus aureus* Depends upon Clumping Factor B Binding to the Squamous Epithelial Cell Envelope Protein Loricrin. Published, <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003092>
- ❖ **Nandy P, Roy S, Thakur AB, Chaudhuri SB.** (2013). Comparative study on characterization of three staphylococcal isolates from vared origin. available : <http://tspace.library.utoronto.ca/handle/1807/36824>
- ❖ **Neuhaus FC, Baddiley J.** (2003). A continuum of anionic charge. structures and fonctions of D-alanyl-teichoic acids in gram-positive bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR.* 67: 686-723.
- ❖ **Nilsson I-M, Lee JC, Bremell T, Ryden C, Tarkowski A.** (1997). The role of staphylococcal polysaccharide microcapsule expression in septicemia and septic arthritis. *Infect Immun.* 65: 4216-4221.
- ❖ **Noble WC, Valkenburg HA, Wolters CH.** (1967). Carriage of *Staphylococcus aureus* in random samples of a normal population. *J Hyg (Lond).* 65: 567-573.
- ❖ **O'Riordan K, Lee JC.** (2004). *Staphylococcus aureus* Capsular Polysaccharides. *Clin Microbiol Rev.* 17 :218-234. doi :10.1128/CMR.17.1.2186234.2004.
- ❖ **Patti J M, Bremell T, Krajewska-Pietrasik D, Abdelnour A, Tarkowski A, Rydén C.** (1994). The *Staphylococcus aureus* collagen adhesin is a virulence determinant in experimental septic arthritis. *Infect Immun.* 62:152-161
- ❖ **Peacock SJ, Moore CE, Justice A, Kantzanou M, Story L, Mackie K et al.** (2002). Virulent Combinations of Adhesin and Toxin Genes in Natural Populations of *Staphylococcus aureus* . *J Infect Dis.* 185 :4987-4996 :DOI: 10.1128/IAI.70.9.4987-4996.
- ❖ **Perret M, Badiou C, Lina G, Burbaud S, Benito Y.** (2012). Cross-talk between *Staphylococcus aureus* leukocidins-intoxicated macrophages and lung epithelial cells triggers chemokine secretion in an inflammasome-dependent manner. First published. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2012.01772.x>
- ❖ **Petinaki E, Spiliopoulou I.** (2012). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among companion and food-chain animals: impact of human contacts *Clin Microbiol Infect.* 18 : 626-34.
- ❖ **Peton V, Le Loir Y.** (2014). *Staphylococcus aureus* in veterinary medicine. *Infect Genet Evol.* 21:602-15. doi: 10.1016/j.meegid.2013.08.011
- ❖ **Peton V et Le Loir Y.** (2014). *Staphylococcus aureus* in veterinary medicine. *Infection, Genetics and Evolution.* 21: 602-615.

- ❖ **Porrero M.C et al.** (2014). *Carriage of Staphylococcus aureus by free-living wild animals in Spain*. Applied and Environmental Microbiology. 80: p. 4865-4870.
- ❖ **Potempa J, Watorek W, Travis J.** (1986). The inactivation of human plasma alpha 1-proteinase inhibitor by proteinases from *Staphylococcus aureus*. J Biol Chem. 261:14330-4.
- ❖ **Prokesová L, Potuzníková B, Potempa J, Zikán J, Radl J, Hachová L et al.** (1992). Cleavage of human immunoglobulins by serine proteinase from *Staphylococcus aureus*. Immunol Lett. 31:259-65.
- ❖ **Rahimi H. Ahmadi M.** (2015). Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* frequency and antibioresistance in healthy ruminants, Jandishapur journal of microbiology. 8 : 1-6.
- ❖ **Reyes-Robles T, Alonzo F 3rd, Kozhaya L, Lacy DB, Unutmaz D, Torres VJ.** (2013). *Staphylococcus aureus* leukotoxin ED targets the chemokine receptors CXCR1 and CXCR2 to kill leukocytes and promote infection. Cell Host Microbe. 16;14(4):453-9. doi: 10.1016/j.chom.2013.09.005.
- ❖ **Riber U, Espersen F, Wikinson BJ, Kharazmi A.** (1990). Neutrophil chemotactic activity of peptidoglycan. A comparison between *staphylococcus aureus* and *staphylococcus epidermidis*. Apmis acta pathol microbiol immunol scand. 98:881-88.
- ❖ **Rupp R, Bergonier D, Dion S, Hygonenq MC, Aurel MR, Robert-Granié C, Foucras G et al.** (2009). Response to somatic cell count-based selection for mastitis resistance in a divergent selection experiment in sheep. J Dairy Sci. 92:1203-19. doi: 10.3168/jds.2008-1435.
- ❖ Schmitt M J, Schaffrath R. (2005). Microbial Protein Toxins ; New York
- ❖ **Schmitz FJ, Veldkamp KE, Van Kessel KP, Verhoef J, Van Strijp JA.** (1997). Delta-toxin from *Staphylococcus aureus* as a costimulator of human neutrophil oxidative burst. J Infect Dis. 176:1531-7
- ❖ **Seo HS, Michalek SM, Nahm MH.** (2008). Lipoteicoic Acid and Its importance in Innate Immune Responses to Gram-positive Bacteria. Infect Immun. 2008 ;76 : 206-213. doi :10.1128/IAI.01140-07
- ❖ **Sevin, E, O. Larmaraud-Sevin, and P.** (1999). Legrand, Approche moléculaire de la résistance à la méticilline de *Staphylococcus aureus*. Revue Française des Laboratoires, (315): p. 25-31.
- ❖ **Sewell Ew, Brown Ed.** (2013). Taking aim at walteichoic acid synthesis : new biology and new leads for antibiotics. J antibiot (tokyo): [Http://www.nature.com/ja/journal/vaop/ncurrent/full/ja2013100a.html](http://www.nature.com/ja/journal/vaop/ncurrent/full/ja2013100a.html)
- ❖ **Shaw L, Golonka E, Potempa J, Foster SJ.** (2004). The role and regulation of the extracellular proteases of *Staphylococcus aureus*. Microbiology. 150:217-28.
- ❖ **Sieprawska-Lupa M, Mydel P, Krawczyk K, Wójcik K, Pukło M, Lupa B et al.** (2004). Degradation of Human Antimicrobial Peptide LL-37 by *Staphylococcus aureus*-Derived Proteinases. 48 : DOI: 10.1128/AAC.48.12.4673-4679.2004
- ❖ **Simon J-WF, Adams H, Cox RC, Dekker N, Götz F, Slotboom AJ.** (1996). The Lipase from *Staphylococcus aureus*. 1996. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1996.0760r.x>
- ❖ **Soell M, Diab M, Haan-Archipoff G, Bertz A, Herblin C, Putrel B et al.** (1995). Capsular polysaccharide types 5 and 8 of *staphylococcus aureus* bind specifically to human epithelial

- (kb) cells, endothelial cells, and monocytes and induce release of cytokines. *Infection And Immunity*, Apr. P. 1380–1386
- ❖ **Song L, Hobaugh MR, Shustak C, Cheley S, Bayley H, Gouaux JE.** (1996). Structure of staphylococcal alpha-hemolysin, a heptameric transmembrane pore. *Science*. 274:1859-66.
 - ❖ **Swoboda Jg, Campbell J, Meredith Tc , Walker S.** (2009). Wall teichoic acid function , biosynthesis, and inhibition . *Chem Bio Chem* .11: 35-45. Doi:10.1002/Cbic.200900557
 - ❖ **Takeuchi O, Hoshino K, Kawai T, Sanjo H, Takada H, O. Gawa T, Et Al.** (1990). Differential roles of tlr2 and tlr4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components . *Immunity* .11: 443-451
 - ❖ **Tavares A, Nielsen JB, Boye K, Rohde S, Paulo AC, Westh H et al.** (2014). Insights into Alpha-Hemolysin (Hla) Evolution and Expression among *Staphylococcus aureus* Clones with Hospital and Community Origin. doi.org/10.1371/journal.pone.0098634
 - ❖ **Tille PM.** (2014). *Bailey & Scott's diagnostic microbiology*.
 - ❖ **Tseng CW, Kyme P, Low J, Rocha MA, Alsabeh R, Miller LG.** (2009). *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine Leukocidin Contributes to Inflammation and Muscle Tissue Injury. Published. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006387>
 - ❖ **Vandenesch F, Lina G et Henry T.** (2012). *Staphylococcus aureus* hemolysins, bi-component leukocidins, and cytolytic peptides: a redundant arsenal of membrane-damaging virulence factors? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* doi.org/10.3389/fcimb.2012.00012
 - ❖ **Vaudaux PE, Francois P, Proctor RA, Mcdevitt D, Foster TJ.** (1995). Use of Adhesion-Defective Mutants of *Staphylococcus aureus* To Define the Role of Specific Plasma Proteins in Promoting Bacterial Adhesion to Canine Arteriovenous Shunts. *Infect Immun*, 63 : 585–590
 - ❖ **Vautour E, Abadine G, Guibert J.M, Pepin M.** (2005). Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in dairy sheep , *veterinary microbiology*. 106: 235-239.
 - ❖ **Verbrugh HA , Verthoef J, Wilkinson BJ, Peterson PK.** (1983). Biology and clinical significance of peptidoglycan antibody receptors in staphylococcal infections . *Scand J Infect Dis Suppl.* 41:117-125
 - ❖ **Vitko NP , Richardson AR.** (2013). Laboratory Maintenance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). In : Coico R, Kowalik T , Quarles J , Stevenson B , Taylor R, editors. *Current protocols in Microbiology*. Hoboken ,NJ , USA :John Wiley & Sons, Inc. Available : <http://doi.wiley.com/10.1002 :9780471729259.mc09c02s28>
 - ❖ **Volz T , Nega M , Buschmann J , Kaesler S , Guenova E , Peschel A , et al .** (2010). Natural *Staphylococcus aureus*-derived peptidoglycan fragments activate NOD2 and act as potent costimulators of the innate immune system exclusively in the presence of TLR signals. *FASEB J*. 24 :4089-4102. doi :10.1096/fj.09-1210

- ❖ **Von Aulock S, Morath S, Hareng L, Knapp S, Van Kessel Kp, Van Strijp Ja, Et Al.**(2003). Lipoteichoic acid from *staphylococcus aureus* is a potent stimulus for neutrophil recruitment. *Immunobiology*. 208:413-422.
- ❖ **Von Eiff C, Friedrich AW, Peters G, Backer K.** (2004). Prevalence of genes encoding for members of the staphylococcal leukotoxin family among clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 49:157-62 .doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2004.03.009
- ❖ **Wang Z-M, Liu C, Dziarski R.** (2000). Chemokines are the main proinflammatory mediators in human monocytes activated by *staphylococcus aureus*, peptidoglycan, and endotoxin. *J Biol Chem*. 275:20260-20267. Doi:10.1074/Jbc.M909168199
- ❖ **Weese JS.** (2010). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals. *ILAR J*. 51:233-44.
- ❖ **Wertheim, H.F., et al.** (2005). The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infectious Diseases*, 5(12): p. 751-762.
- ❖ **Wilke GA, Bubeck-Wardenburg J.** (2010). Role of a disintegrin and metalloprotease 10 in *Staphylococcus aureus* α -hemolysin-mediated cellular injury. *PNAS* 107 :13473-13478; doi.org/10.1073/pnas.1001815107
- ❖ **Wiseman MG.** (1975). The hemolysins of *Staphylococcus aureus*. *Bacteriol Rev*. 39: 317–344.
- ❖ **Xia G, Kohler T, Peschel A.** (2010). The wall teichoic acid and lipoteichoic acid polymers of *staphylococcus aureus*. *Int J Med Microbiol UMM*. 300 : 148-154. doi :10.1016/j.ijmm..10.001
- ❖ **Yoong P, Torres VJ.** (2013). The effects of *Staphylococcus aureus* leukotoxins on the host: cell lysis and beyond. *Curr Opin Microbiol*.

Annexes

Annexe 1 : Fiche signalétique

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Institut des sciences vétérinaires Blida – Blida I

N° :

Lieu de prélèvement :

La date :

L'espèce : Bovin Ovin Caprin

La race :

Sexe : Mâle Femelle

L'âge :

L'origine de l'animal :

Type d'abattage : Normal Sanitaire D'urgence Extraime d'urgence

L'antibiothérapie (8 jours avant l'abattage) : Oui Non

Symptomatologie :

La mamelle : Normale Anormale

Articulations (inflammation) : Oui Non

Les abcès au niveau de la peau : Présence Absence

Autres informations :

Annexe 2: Milieux de culture

❖ Gélose Chapman

Peptone 11,0 g

Extrait de viande de bœuf 1,0 g

Chlorure de sodium 75,0 g

Mannitol 10,0 g

Agar agar 15,0 g

Rouge de phénol 0,025g

PH = 7.6

❖ Gélose Mueller-Hinton

Infusion de viande de bœuf 300 ml

Peptone de caséine 17,5 g

Amidon de maïs 1,5 g

Agar 10,0 g

pH= 7,4

Préparation : 37 g par litre d'eau distillée. Stérilisation à l'autoclave à 116°C, 15 min.

❖ Bouillon coeur cervelle (BHIB)

Infusion de cervelle de veau 200g

Infusion de coeur de boeuf 50g

Peptone de gélatine 10g

Chlorure de sodium 5g

Phosphate disodique 2,5g

Glucose .2g

pH=7,4

Préparation : 37 g par litre d'eau distillée. Stérilisation à l'autoclave à 120°C, 15 min.

