

## Nouvelles méthodes pour la détection rapide du *Staphylococcus aureus*

**Ana-Maria Tătaru**

Discipline de Chimie Analytique  
Département Pharmacie I,  
Faculté de Pharmacie  
Université de Médecine et Pharmacie  
« Iuliu Hatieganu »  
Cluj-Napoca, Roumanie  
ana.mari.tataru@elearn.umfcluj.ro

**Alexandra Canciu**

Discipline de Chimie Analytique  
Département Pharmacie I,  
Faculté de Pharmacie  
Université de Médecine et Pharmacie  
« Iuliu Hatieganu »  
Cluj-Napoca, Roumanie  
alexandra.canciu@elearn.umfcluj.ro

**Andreea Cernat**

Discipline de Chimie Analytique  
Département Pharmacie I,  
Faculté de Pharmacie  
Université de Médecine et Pharmacie  
« Iuliu Hatieganu »  
Cluj-Napoca, Roumanie  
ilioaia.andreea@umfcluj.ro

**Mihaela Tertis**

Discipline de Chimie Analytique  
Département Pharmacie I,  
Faculté de Pharmacie  
Université de Médecine et Pharmacie  
« Iuliu Hatieganu » Cluj-Napoca,  
Roumanie mihaela.tertis@umfcluj.ro

**Cecilia Cristea**

Discipline de Chimie Analytique  
Département Pharmacie I,  
Faculté de Pharmacie  
Université de Médecine et Pharmacie  
« Iuliu Hatieganu »  
Cluj-Napoca, Roumanie  
ccristea@umfcluj.ro

**Résumé** — L'une des principales menaces pour la santé au XXI<sup>e</sup> siècle est celle de la montée de la résistance bactérienne aux antibiothérapies disponibles, communément appelée résistance aux antimicrobiens (RAM). Étant donné que ce phénomène est considéré comme un problème dangereux pour la santé publique, d'ici 50 ans il pourrait être l'une des premières causes de décès, dépassant les maladies oncologiques. Il est donc impératif d'orienter les nouvelles recherches vers le développement d'outils pour combattre la RAM et ses conséquences [1]. Parmi les solutions proposées à cet égard, le développement de méthodes de détection innovantes et rapides est considéré comme un moyen d'assurer un diagnostic efficace des infections dans un délai plus court par rapport aux méthodes conventionnelles [1–3]. Les souches bactériennes considérées comme hautement résistantes et responsables de la majorité des infections avec des taux de mortalité élevés sont regroupées sous l'acronyme ESKAPE. *Staphylococcus aureus* et ses souches plus virulentes sont plus fréquemment impliquées dans les infections nosocomiales, mais peuvent également causer des infections systémiques mortelles [1,4]. Compte tenu de la gravité de ces pathologies, disposer d'un biocapteur pour la détection au point de soins de cet agent pathogène à partir d'échantillons biologiques pourrait représenter une stratégie utile pour optimiser les protocoles antimicrobiens thérapeutiques et initier un traitement ciblé dans les plus brefs délais [4].

**Mots-clés** — résistance aux antimicrobiens, *Staphylococcus aureus*, biocapteur, détection rapide

### I. INTRODUCTION

Dans un siècle marqué par des solutions modernes et innovantes, l'un des défis des systèmes de santé reste le phénomène croissant de la résistance aux antimicrobiens (RAM) face aux antibiothérapies disponibles. Selon le rapport de surveillance le plus récent du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC - 2023), on estime que, dans les 50 prochaines années, les infections causées par des souches bactériennes résistantes figureront parmi les causes les plus fréquentes de morbidité et de mortalité [3,5,6]. Acquis par des mécanismes génétiques ou en conséquence d'une utilisation excessive des antibiotiques, la RAM est particulièrement considérée comme un problème majeur pour les espèces du groupe ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, et *Enterobacter spp.* et

parfois étendu à *Escherichia coli* également) [7,8].

Les agences internationales de surveillance de la santé publique ont cherché à déterminer la stratégie la plus efficace pour réduire, voire éradiquer, le fardeau de la RAM. L'une des stratégies proposées consiste en le développement de nouvelles méthodes rapides de détection des agents pathogènes. Cela est particulièrement important dans les cas où les bactéries sont multirésistantes et provoquent des infections systémiques graves, car l'identification rapide et fiable de l'agent pathogène peut être une action vitale, permettant de déterminer une antibiothérapie ciblée [7,9].

Dans la pratique clinique actuelle, les méthodes approuvées pour déterminer la cause d'une infection reposent généralement sur la culture traditionnelle des échantillons sur des milieux de culture et, dans certains cas, sur des méthodes moléculaires (réaction en chaîne par polymérase – PCR, tests ELISA). Bien que ces méthodes soient fiables, l'analyse nécessite entre 12 et 48 heures et souvent des ressources ainsi qu'un personnel spécialisé. Dans les cas d'infections graves, l'antibiothérapie est fréquemment débutée de manière empirique, sans attendre les résultats des tests microbiologiques, ce qui pourrait contribuer à la sélection de souches bactériennes encore plus résistantes [10].

*S. aureus* est reconnu comme responsable d'une variété d'infections, en particulier celles associées aux services de santé et même des infections communautaires de la peau et des tissus mous, causées par des variantes hautement résistantes. Les grandes préoccupations pour les isolats staphylococciques concernent principalement les variantes hautement résistantes, résistantes à la méticilline (MRSA) et même à la vancomycine (VRSA), qui peuvent entraîner des infections associées à des taux de mortalité plus élevés. La répartition des isolats résistants de *S. aureus* varie à travers le monde, le pourcentage oscillant entre 30 % et 70 % des échantillons totaux, la Roumanie déclarant jusqu'à 73,2 % des isolats de *S. aureus* comme étant des MRSA [3,4].

Étant donné qu'il est difficile de découvrir et de mettre sur le marché de nouvelles molécules antibiotiques, l'un des outils permettant de contrôler l'expansion de la RAM réside dans le développement de méthodes de détection pour un diagnostic plus rapide et plus efficace afin de mettre en place une antibiothérapie ciblée [10].

## II. METHODES DE DETECTION DE *S. AUREUS*

Dans l'analyse sur des milieux de culture, *S. aureus* peut être facilement différencié grâce à la formation de colonies staphylococciques jaunes spécifiques, mais aussi en raison de propriétés microbiologiques particulières, telles que la liaison aux immunoglobulines, la coagulation du sang et des échantillons de plasma, ainsi que la production de catalase en tant qu'enzyme. C'est un pathogène anaérobie facultatif, ce qui lui permet d'être cultivé dans une variété de milieux de culture, comme l'infusion cerveau-cœur (BHI) ou l'agar Luria Bertani. Après une incubation des cultures à 37 degrés Celsius pendant 16 à 24 heures, la colonie développée est évaluée en fonction de caractéristiques spécifiques et, pendant le temps d'incubation, la sensibilité aux antibiotiques est testée [11].

Pour différencier les souches communes des variantes plus résistantes de *S. aureus*, il est souvent nécessaire de déterminer avec une plus grande précision le phénotype et le génotype exacts. Cela implique des tests moléculaires (capables de détecter directement les gènes responsables de la virulence accrue), des milieux chromogènes et même des analyses structurales (pour évaluer la présence ou l'absence des protéines de liaison à la pénicilline) [4,12].

Face au besoin d'une réponse diagnostique plus rapide, plusieurs kits de tests commerciaux ont été développés pour faciliter les analyses décentralisées. [12] Ils s'appuient sur les propriétés biochimiques et microbiologiques de *S. aureus*, telles que l'agglutination due à la coagulase ou à certains composants cellulaires de surface (comme la protéine A). Les tests colorimétriques et d'agglutination sont les plus utilisés, certains permettant même de différencier les MRSA d'autres isolats bactériens. Bien qu'ils aient été perçus comme une solution miraculeuse pour un diagnostic rapide, ces tests manquent souvent de spécificité, nécessitant des confirmations supplémentaires par des méthodes conventionnelles [12].

Des alternatives aux méthodes traditionnelles de culture et aux tests rapides commerciaux ont été rapportées dans la littérature, notamment diverses configurations de capteurs [13,14]. En exploitant les propriétés optiques ou électrochimiques des cellules bactériennes ou de leurs métabolites, plusieurs stratégies ont été développées pour créer des capteurs sélectifs et spécifiques capables de fournir une réponse en un temps réduite. Ces méthodes innovantes sont conçues pour analyser directement des échantillons réels collectés chez les patients (sang total, plasma, urine) et peuvent être utilisées à proximité du lit du patient pour une analyse plus efficace [12–14].

Les caractéristiques d'un capteur idéal pour le diagnostic rapide et décentralisé des infections devraient inclure une haute spécificité et sélectivité pour le pathogène ciblé, un temps de réponse court, une sensibilité adaptée aux matrices complexes réelles et un protocole facile à suivre. Le but final du développement de capteurs rapides est leur intégration dans des dispositifs de diagnostic au point de soins, contribuant ainsi à une meilleure gestion des infections [12,15].

## III. DÉVELOPPEMENT DE NOUVELLES MÉTHODES DE DÉTECTION

Les méthodes électrochimiques représentent une alternative possible aux méthodes conventionnelles, car elles offrent une approche plus rapide, moins coûteuse et plus sélective. Les techniques utilisées impliquent des électrodes pouvant être fonctionnalisées avec des éléments biomimétiques ou des nanomatériaux pour améliorer la spécificité envers le pathogène, ou pouvant même être utilisées directement si la cible est une molécule électroactive [15,16]. Dans le cadre de la détection des pathogènes

par des méthodes électrochimiques, il est possible de détecter soit la cellule bactérienne entière en utilisant des approches indirectes, soit d'identifier des métabolites spécifiques (facteurs de virulence – staphyloferrine, pyocyanine, entérobactine, toxines) ou des composants cellulaires (protéines de surface, acides nucléiques) [16–18].

Pour la détection de *S. aureus*, un nombre significatif de capteurs colorimétriques et électrochimiques a été rapporté, ciblant la cellule staphylococcique entière à partir de matrices complexes (échantillons de patients, échantillons d'eau ou alimentaires). Étant donné que les protocoles d'optimisation des capteurs impliquent l'utilisation d'échantillons bactériens réels, les facteurs de virulence ou les composants cellulaires sont souvent ciblés comme marqueurs de la présence du pathogène, certains d'entre eux étant spécifiques à l'espèce bactérienne (comme la protéine de surface A pour *S. aureus*) [13,14,19–21].

Un autre avantage des capteurs électrochimiques réside dans la possibilité de fonctionnaliser la surface des électrodes afin d'obtenir des paramètres analytiques supérieurs. Les nanomatériaux, tels que les nanoparticules d'or ou d'argent, l'oxyde de graphène ou le carbure de titane, peuvent être utilisés pour augmenter les signaux électrochimiques. Un défi pour la détection dans des matrices biologiques complexes est d'assurer une haute spécificité et sélectivité [22,23]. Une stratégie pouvant être appliquée pour résoudre ce problème consiste à utiliser des aptamères – de courtes séquences d'ADN ou d'ARN qui se lient spécifiquement à la molécule ou à la cellule cible [23].

Les aptamères ont été utilisés avec succès comme éléments biomimétiques pour les capteurs électrochimiques et même optiques. Les aptacapteurs obtenus ont combiné les propriétés des nanomatériaux et la spécificité des séquences d'acides nucléiques, réussissant à détecter à la fois la cellule staphylococcique entière et ses composants cellulaires à partir d'échantillons réels de sang ou d'aliments, avec des limites de détection basses et un temps d'analyse réduit. Ils représentent une alternative prometteuse aux méthodes traditionnelles sur plaques de culture [17,18].

## CONCLUSIONS

La propagation de bactéries hautement résistantes aux antibiothérapies disponibles représente une menace mondiale pour la santé, ce qui en fait une priorité de trouver des outils efficaces pour combattre et même éradiquer la résistance aux antimicrobiens. La détection précoce et spécifique des agents pathogènes constitue une première étape cruciale dans le traitement des infections par l'utilisation d'un antibiotique ciblé.

Dans les cas d'infections systémiques graves mettant en danger la vie du patient, un diagnostic rapide est essentiel, d'où la nécessité de développer des capteurs rapides pour détecter l'agent pathogène et même évaluer sa sensibilité aux antibiotiques (antibiogramme rapide).

Les capteurs électrochimiques, surtout les aptacapteurs, représentent une approche prometteuse pour le développement de nouvelles méthodes de détection des bactéries, offrant une alternative moins coûteuse, plus rapide et plus sélective par rapport aux méthodes existantes.

## REMERCIEMENTS

Ce travail a été soutenu par le Ministère roumain de l'Éducation et de la Recherche, CNCS-UEFISCDI, projet numéro PN-III-P1-1.1-TE-2021-0846, dans le cadre du PNCDI III. TE 89/23.05.2022 et par le projet interne de l'Université de Médecine et Pharmacie "Iuliu Hatieganu", no. 627/62/11.01.2024.

## REFERENCES

- [1] Barathe P, Kaur K, Reddy S, Shiram V, Kumar V. Antibiotic pollution and associated antimicrobial resistance in the environment. *Journal of Hazardous Materials Letters* 2024;5:100105. <https://doi.org/10.1016/J.HAZL.2024.100105>.
- [2] Szabó S, Feier B, Capatina D, Tertis M, Cristea C, Popa A. An Overview of Healthcare Associated Infections and Their Detection Methods Caused by Pathogen Bacteria in Romania and Europe. *Journal of Clinical Medicine* 2022, Vol 11, Page 32042022;11:3204. <https://doi.org/10.3390/JCM11113204>.
- [3] Embracing a One Health Framework to Fight Antimicrobial Resistance. OECD; 2023. <https://doi.org/10.1787/ce44c755-en>.
- [4] Köck R, Becker K, Cookson B, van Gemert-Pijnen JE, Harbarth S, Kluytmans J, et al. Systematic literature analysis and review of targeted preventive measures to limit healthcare-associated infections by meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* n.d.:23.
- [5] Szabó S, Feier B, Capatina D, Tertis M, Cristea C, Popa A. An Overview of Healthcare Associated Infections and Their Detection Methods Caused by Pathogen Bacteria in Romania and Europe. *Journal of Clinical Medicine* 2022, Vol 11, Page 32042022;11:3204. <https://doi.org/10.3390/JCM11113204>.
- [6] Canciu A, Cernat A, Tertis M, Graur F, Cristea C. Tackling the issue of healthcare associated infections through point-of-care devices. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 2023;161:116983. <https://doi.org/10.1016/J.TRAC.2023.116983>.
- [7] Zeon O, Kibe LW. Antimicrobial Drug Resistance and Antimicrobial Resistant Threats. *Physician Assist Clin* 2023;8:411–20. <https://doi.org/10.1016/J.CPHA.2023.03.001>.
- [8] Aslam B, Wang W, Arshad MI, Khurshid M, Muzammil S, Rasool MH, et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist* 2018;11:1645. <https://doi.org/10.2147/IDR.S173867>.
- [9] Rios AC, Moutinho CG, Pinto FC, Del Fiol FS, Jozala A, Chaud M V., et al. Alternatives to overcoming bacterial resistances: State-of-the-art. *Microbiol Res* 2016;191:51–80. <https://doi.org/10.1016/J.MICRES.2016.04.008>.
- [10] Váradi L, Luo JL, Hibbs DE, Perry JD, Anderson RJ, Orena S, et al. Methods for the detection and identification of pathogenic bacteria: past, present, and future. *Chem Soc Rev* 2017;46:4818–32. <https://doi.org/10.1039/C6CS00693K>.
- [11] Missiakas DM, Schneewind O. Growth and Laboratory Maintenance of *Staphylococcus aureus*. *Curr Protoc Microbiol* 2013;CHAPTER 9:Unit. <https://doi.org/10.1002/9780471729259.MC09C01S.28>.
- [12] Tătaru A-M, Canciu A, Tertiş M, Cristea C, Cernat A. *Staphylococcus aureus* – Review on potential targets for sensors development. *Bioelectrochemistry* 2023;153:108492. <https://doi.org/10.1016/J.BIOELECTCHEM.2023.108492>.
- [13] Shahdordizadeh M, Taghdisi SM, Ansari N, Alebooye Langroodi F, Abnous K, Ramezani M. Aptamer based biosensors for detection of *Staphylococcus aureus*. *Sens Actuators B Chem* 2017;241:619–35. <https://doi.org/10.1016/J.SNB.2016.10.088>.
- [14] Rubab M, Shahbaz HM, Olaimat AN, Oh DH. Biosensors for rapid and sensitive detection of *Staphylococcus aureus* in food. *Biosens Bioelectron* 2018;105:49–57. <https://doi.org/10.1016/J.BIOS.2018.01.023>.
- [15] Simoska O, Stevenson KJ. Electrochemical sensors for rapid diagnosis of pathogens in real time. *Analyst* 2019;144:6461–78. <https://doi.org/10.1039/C9AN01747J>.
- [16] Khoshroo A, Mavaei M, Rostami M, Valinezhad- Saghezi B, Fattahi A. Recent advances in electrochemical strategies for bacteria detection. *Bioimpacts* 2022;12:567. <https://doi.org/10.34172/BI.2022.23616>.
- [17] Sharifi S, Vahed SZ, Ahmadian E, Dizaj SM, Eftekhari A, Khalilov R, et al. Detection of pathogenic bacteria via nanomaterials-modified aptasensors. *Biosens Bioelectron* 2020;150:111933. <https://doi.org/10.1016/J.BIOS.2019.111933>.
- [18] Nazari-Vanani R, Negahdary M. Recent advances in electrochemical aptasensors and genosensors for the detection of pathogens. *Environ Res* 2024;243:117850. <https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2023.117850>.
- [19] Canciu A, Tătaru A-M, Bogdan D, Barbu-Tudoran L, Olah D, Tertiş M, et al. Label-free aptasensor targeting *Staphylococcus aureus* surface Protein A. *Microchemical Journal* 2024;201:110586. <https://doi.org/10.1016/J.MICROC.2024.110586>.
- [20] Raji MA, Suaifan G, Shibl A, Weber K, Cialla-May D, Popp J, et al. Aptasensor for the detection of Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* on contaminated surfaces. *Biosens Bioelectron* 2021;176:112910. <https://doi.org/10.1016/J.BIOS.2020.112910>.
- [21] Chen W, Chen Z, Lai Q, Zhang Y, Long M, Liang B, et al. Specific and ultrasensitive detection of *Staphylococcus aureus* with a catechol-chitosan redox capacitor based electrochemical aptasensor. *Journal of Electroanalytical Chemistry* 2022;916:116357. <https://doi.org/10.1016/J.JELECHEM.2022.116357>.
- [22] Baig N, Sajid M, Saleh TA. Recent trends in nanomaterial-modified electrodes for electroanalytical applications. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 2019;111:47–61. <https://doi.org/10.1016/J.TRAC.2018.11.044>.
- [23] Sharifi S, Vahed SZ, Ahmadian E, Dizaj SM, Eftekhari A, Khalilov R, et al. Detection of pathogenic bacteria via nanomaterials-modified aptasensors. *Biosens Bioelectron* 2020;150:111933. <https://doi.org/10.1016/J.BIOS.2019.111933>.