



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

**CARACTERISATION PHENOTYPIQUE DES SOUCHES
D'ENTEROCOQUES D'ORIGINE AVIAIRE DANS LA REGION
CENTRE**

Présenté par

BELHOUT Linda Amel et BENYAHIA Moustafa

Devant le jury :

Présidente :	TARZAALI, D	MAA	ISV Blida
Examinatrice :	EZZROUG, R	MCB	ISV Blida
Promotrice :	YOUSFI, S	MCB	ISV Blida
Co-promoteur :	HAMMAMI, N	MCA	ISV Blida

Année : 2020/2021

Remerciements

«Louange à Allah, le tout puissant et miséricordieux qui nous a prodigué le Courage et la Force afin de mener à terme notre travail».

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements et notre profonde gratitude à notre chère promotrice, YOUSFI Safia, de nous avoir encadrés, orientés et guidés tout au long de notre travail.

Nos remerciements s'adressent aussi à notre chère Co-promotrice Mme HAMMAMI Nabila et à la doctorante AIT IALEFF Khouloud, ainsi que toute l'équipe du laboratoire de recherche de l'institut qui nous a fournis tous le nécessaire pour travailler dans de bonnes conditions.

Nous exprimons également tous nos remerciements aux membres de jury, EZZROUG Rym et TARZAALI Dalila, qui ont accepté d'évaluer ce mémoire de fin d'études.

Enfin, un grand merci à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

J'ai le grand honneur de dédier ce modeste travail :

A mes très chers parents Mama et Papa, qui m'ont donné la vie, qui m'ont aidé et soutenu à tracer ce chemin lumineux que je suis et qui m'ont encouragé tout au long de mes études. Aucun mot ne pourra suffire pour vous exprimer l'amour que je vous porte et votre place dans mon cœur et si maintenant je réalise mon rêve à devenir docteur vétérinaire c'est pour vous et grâce à vous, ce n'est qu'un fruit de vos encouragements et vos précieux conseils et le moindre cadeau que je puisse vous offrir. Mille mercis.

A ma chère sœur Samira, qui toujours d'être là à mes coté pour me soutenir et m'encourager.

A ma chère sœur Nesrine et son mari et leurs enfants Adam et Nour Waal.

A mon héros Hadi, je t'adore petit frère.

A mon bras droit Sidou et sa femme Hanane.

A tout le reste de ma famille, oncles, Djamel Ismaïl et surtout Hamid.

A mes tante Malika aicha et Karima et surtout Maninaaaa.

A mes chères cousine Amina, Zineb, Meriem, Houda, Wissal, Hiba et Allaa.

A mon meilleur des binômes Mustapha, Merci d'être patient et compréhensif.

A mes adorables amies, Faiza, Serine, Karima, Abir, Mounia et Bochra.

A mes chers amis Hicham, DJAMIL, RIYAD et ILYESSE.

A ma chatte « BICHA » qui m'a accompagnée durant la dernière année de mes études.

A tous les enseignants qui m'ont formé depuis ma première année jusqu'à ce Jour, qui nous ont toujours transmis des leçons avec passion et amour. Leur seul et vrai objectif dans l'enseignement, c'est de construire et faire de nous une génération consciente et responsable. Je vous dis simplement que les plus grandes leçons ne sont pas tirées d'un livre mais d'un enseignant tel que vous cher enseignant. Je ne vous remercierai jamais assez.

A toute la promotion de l'ISVB 2021.

Linda

Dédicaces

Au premier lieu, nous tenons à remercier Dieu qui nous a donné le courage et la volonté pour terminer ce travail.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance et le plus grand respect à ma promotrice « Mme YOUSFI » pour sa compréhension, sa disponibilité, ses conseils judicieux et toute l'aide qu'elle nous a rapporté.

Mes remerciements s'adressent également aux membres de jury qui ont accepté de lire et d'évaluer ce travail.

Ainsi, j'exprime mes remerciements à tous les enseignants et intervenants de L'Institut des Sciences Vétérinaires qui ont guidé nos réflexions et répondu à nos questions durant mes recherches.

Je remercie mes chers parents qui ont toujours été là pour moi ainsi que tous les membres de ma famille.

Enfin, je témoigne toute ma reconnaissance aux personnes qui ont contribué de près ou bien de loin à la réalisation de ce travail.

Merci !

MOUSTAFA

Résumé

Les entérocoques sont des bactéries utilisées depuis des siècles dans la transformation des aliments, cependant ce sont des marqueurs de contamination fécale. *E. faecalis* et *E. faecium* sont les deux espèces les plus fréquemment rencontrées.

Plusieurs études ont démontré que les entérocoques d'origine animale pouvaient représenter un réservoir de gènes de résistance aux antibiotiques pour la communauté humaine et animale.

L'objectif de ce travail est de faire une synthèse bibliographique sur l'état actuel des connaissances sur le genre *Enterococcus* ainsi que leur résistance aux différentes familles d'antibiotiques.

Mots clé : *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, Résistance aux antibiotiques.

Abstract

Enterococci are bacteria that have been used for centuries in food processing, however they are markers of fecal contamination. *E. faecalis* and *E. faecium* are the two most frequently encountered species.

Several studies have shown that enterococci of human origin can represent a reservoir of antibiotic resistance genes for the community and for animals.

The objective of this work is to make a bibliographical synthesis on the current state of knowledge on the *Enterococcus* genus as well as their resistance to different families of antibiotics.

Key words: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, Antibiotic resistance.

Liste des figures

	Titre des figures	Page
Figure 1 :	Arbre phylogénique du genre <i>Enterococcus</i> reposant sur les séquençage du gène codant pour l'ARNr 16S	2
Figure 2 :	Morphologie en microscopie électronique à balayage d'une souche d' <i>E.faecalis</i>	3
Figure 3 :	Organisation structurale générale des SA des entérocoques	6
Figure 4 :	Mécanisme d'efflux d'un antibiotique	13
Figure 5 :	Inactivation des antibiotiques par des β -lactamases	14

Liste des tableaux

	Titre du tableau	Page
Tableau 1 :	Les caractéristiques biochimiques des entérocoques	5
Tableau 2 :	Les facteurs de virulences chez <i>E.faecalis</i>	8
Tableau 3 :	Les principaux modes d'action des grandes familles des antibactériens	10
Tableau 4 :	Résistance intrinsèque aux antimicrobiens chez les entérocoques	12
Tableau 5 :	Les phénotypes de résistance aux Glycopeptides	16

Liste des abréviations

ADN	: Acide Désoxyribonucléique.
ALT	: Acide lipotéichoïque.
ARN	: Acide ribonucléique
ATB	: Antibiotique.
CMI	: Concentration minimale inhibitrice.
D-ala-D-ala	: D-analyl-D-alanine.
E	: <i>Enterococcus</i> .
ERV	: Entérocoque résistant à la vancomycine
LPS	: Lipo-polysaccharide.
min	: Minute.
mm	: Millimètre.
MLSB	: Macrolides, Lincosamides et Streptogramine B.
NaCl	: Chlorure de Sodium.
pH	: Potentiel Hydrogène.
PLP	: Protéines liant la Pénicilline.
PYR	: L -pyrrolidonyl-3-naphthylamide.
Van	: Vancomycine.
°C	: Degré Celsius.
%	: Pourcentage.

Sommaire

Remerciements

Dédicaces

Résumé

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction..... 1

Synthèse bibliographique

Chapitre 1 : Caractéristiques du genre Enterococcus

1. Taxonomie..... 2

2. Caractères généraux..... 3

2.1. Caractères morphologiques..... 3

2.2. Caractères culturels..... 3

2.3. Caractères biochimiques..... 4

3. Niches écologiques..... 5

4. Facteurs de virulence..... 6

Chapitre 2 : Résistance des entérocoques aux antibiotiques

1. Définitions..... 9

2. Mode d'action des antibiotiques..... 9

3. Résistance intrinsèque des entérocoques aux antibiotiques..... 10

4. Résistance acquise des entérocoques aux antibiotiques..... 12

Références bibliographiques..... 17

Introduction

Introduction

Les animaux d'élevage constituent une source très importante pour l'alimentation humaine. Parmi ces produits se démarque la viande, le lait, et les œufs. Et pour cela les éleveurs additionnent des antibiotiques dans les aliments dans le but d'améliorer la vitesse de croissance et l'indice de consommation des animaux (Corpet, 2000). Cependant, l'utilisation irrationnelle de ces antibiotiques favorise la sélection d'une flore bactérienne multi résistante (Guillot *et al*, 2014)

La résistance aux antibiotiques constitue un sujet de préoccupation tant en médecine humaine que en médecine vétérinaire. La présence de micro-organismes résistants aux antibiotiques dans les matières fécales des animaux suscite de vives inquiétudes, car ces micro-organismes pourraient être transmis à l'homme via la chaîne alimentaire contaminée. Parmi ces micro-organismes les entérocoques qui font partie de la flore commensale du tractus gastro-intestinal de l'homme et des animaux. Il a été démontré que les deux espèces prédominantes *E.faecalis* et *E.faecium*, qui ne sont pas connus pour être particulièrement pathogènes, cependant leur rôle dans les infections opportunistes et nosocomiales ne cesse d'augmenter.

Notre synthèse bibliographique est divisée en deux parties. La première partie résume les connaissances actuelles sur le genre entérocoques, son environnement, ses facteurs de virulences, et la deuxième partie se veut être sur les résistances aux antibiotiques chez les entérocoques, qui peuvent être intrinsèques ou acquises.

Synthèse bibliographique

Chapitre 1:

Caractéristiques du genre *Enterococcus*

1. Taxonomie :

Le nom « Entérocoque » a été pour la première fois utilisé en 1899 par THIERCELIN. En 1970, KALINA a proposé que ces micro-organismes doivent être placés dans un nouveau genre « Entérocoque ». Cela a été largement accepté lorsque les études moléculaires et chimio-taxonomiques confirment les différences par rapport aux Streptocoques (Schleifer and Kilpper-Bälz, 1984) .

En 1894, le genre *Enterococcus* a été séparé du genre *Streptococcus*, dans ce contexte, plusieurs espèces appartenant antérieurement au genre *Streptococcus* ont été transférées vers le genre *Enterococcus* sur la base de la biologie moléculaire et de nouvelles techniques telles que l'hybridation ADN-ADN et ADN-ARN (Schleifer and Kilpper-Bälz, 1984). Cette séparation a été confirmé par la suite par la détermination de pourcentage G+C et le séquençage de ARN 16s (Ludwig and Walters, 1985); (Farrow *et al.* 1983); (Kilpper-Bälz *et al.* 1982); (Schleifer and Kilpper-Bälz, 1984).

L'*Enterococcus faecalis* et *E.faecium* représentent plus de 90% des souches isolées en pathologie humaine(DEVRIESE *et al.* 1990), plus de 44 espèces sont identifiées (Aguilar Galvez *et al.* 2012) ; (Ladjouzi *et al.* 2013).

Le genre *Enterococcus* été classé dans la famille des *Enterococcaceae*. Au deux espèces initialement classées dans le genre *Enterococcus* (*E.faecalis* et *E.faecium*), se sont rajoutées de nombreuses espèces. Actuellement une cinquantaine d'espèces sont décrites (Boussouar, 2017)

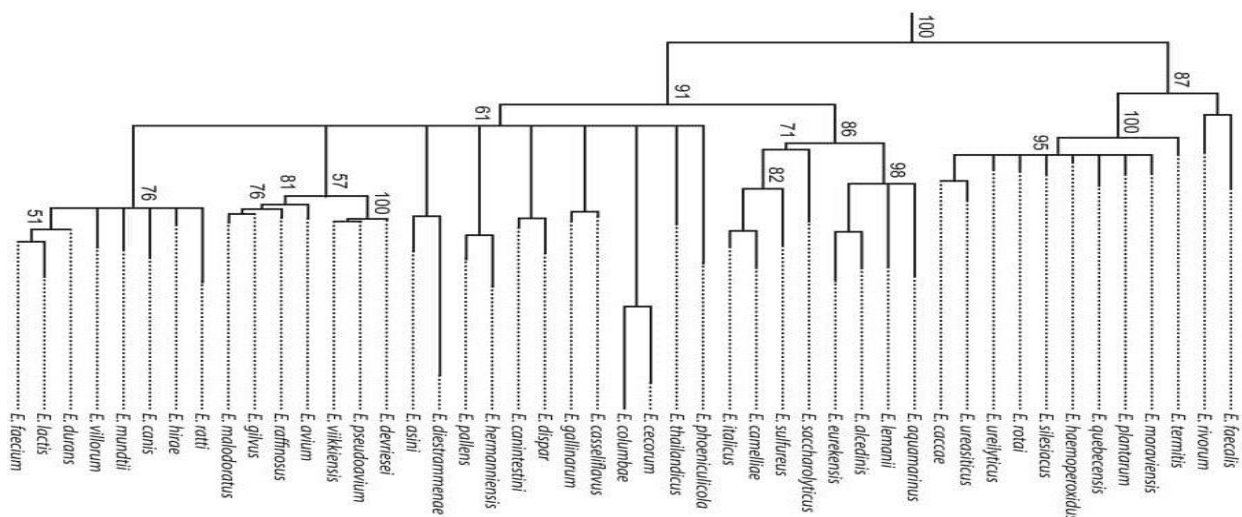


Figure1 : Arbre phylogénétique du genre *Enterococcus* reposant sur le séquençage du gène codant pour l'ARNr 16S (Van Tyne and Gilmore, 2014).

2. Caractères généraux :

2.1. Caractères morphologiques :

Les entérocoques sont des cocci à Gram positif, les cellules sont ovoïdes et se présentent sous forme de cellules isolées par paires ou sous forme de chainettes (Schleifer and Kilpper-Bälz, 1984). Ils sont immobiles (à l'exception d'*E. Casseliflavus*), non sporulés et rarement capsulés (Gorenflo and Mainardi, 1998); (Heraud *and* Le Bouguenec, 1989). Les entérocoques produisent des colonies de couleur blanche, toutefois, quelques unes sont de couleur jaune comme *E. Casseliflavus* (Higashida *et al.* 2005).

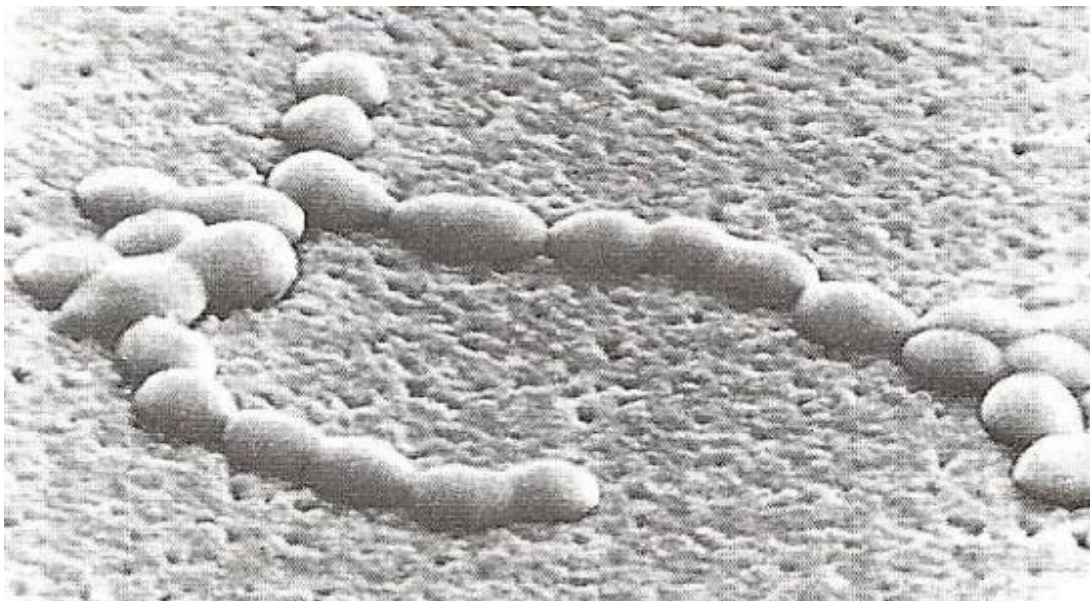


Figure 2 : Morphologie en microscopie électronique à balayage d'une souche d'*E. faecalis* (Singleton, 2005).

2.2. Caractères Cultureux :

Les entérocoques poussent sur des milieux ordinaires mais parfois plus facilement sur gélose au sang (24h à 37°C) (Breche *et al.* 1988), en raison de ces exigences nutritives ils donnent des colonies de 1 à 2 mm, opaques, grisâtres, bombés et à bords réguliers (Le Minor et Verton, 1982). Ils sont anaérobies facultatifs (Schleifer and Kilpper-Bälz, 1984).

Ces bactéries sont aptes à survivre dans des conditions hostiles, sont des micro-organismes mésophiles qui se développent dans une gamme de température allant de 10 à 45°C avec un optimum de 35 à 37°C. Certaines espèces ont une grande résistance aux facteurs environnementaux, en particulier la température (30min à 60°C). Ils peuvent également hydrolyser l'esculine en présence de 40% de bile par une Béta-Glucidase qui se traduit par l'apparition d'un halo noir autour des colonies sur gélose bile esculine. En revanche la

croissance en bouillon nutritif peut donner un trouble homogène avec ou son dépôt, ils se développent à pH alcalin de 9.6 et dans une solution contenant 6.5% de NaCl (CEAEQ, 2000 ;(Facklam et al., 1999); (Gilmore, 2000)Néanmoins ces propriétés sont autant présentes chez les streptocoques du groupe D comme *S. bovis*, *S. equine* (Weinstock, 2007)Pour distinguer rapidement les entérocoques des streptocoques du groupe D, un des caractères le plus discriminatif est la production des pyro-lidonyl-arylanidase, cette propriété qui peut être reconnue en 04 heures, est constante chez tous les entérocoques(Bosley et al., 1983) et(Facklam et al., 1989); (Freney et al., 1992)

Sur gélose au sang, la plupart des souches d'entérocoques sont Alpha ou non hémolytique et les caractères Béta hémolytique de certaines souches ou de certaines espèces dépend des conditions de culture (Facklam *et al.* 1989); (Weinstock, 2007). La particularité des entérocoques à se multiplier sur des milieux usuels à base de peptone (Trypticase et Mueller-Hinton) en l'absence de facteur de croissance constitue un facteur important dans la reconnaissance des ces bactérie (Leclercq, 2001).

2.3. Caractères Biochimiques :

De nombreuses réactions biochimiques ont été décrites pour le diagnostic des entérocoques. Généralement, ils sont catalase négative (mais certaines souches présentent une activité pseudo catalase(Schleifer and Kilpper-Bälz, 1984), dépourvus de cytochromes oxydase, de nitrate réductase exigeant en facteur de croissance. De plus la majorité des entérocoques ne produisent pas l'indole, ni hydrogène sulfureux, ils sont positifs au test de voges-proskauer (Schleifer *et al.* 1984) ; (Le Blanc, 2006).

Les caractères les plus distinguant : production d'acétone, hydrolyse de l'arginine, la fermentation des polyalcools et polysaccharides (manitol, sorbitol, raffinose, saccharose, lactose) tandis que le caractère protéolytique n'est pas habituellement étudié.

Les entérocoques sont dotés d'un métabolisme homo fermentaire en produisent essentiellement l'acide lactique a partir du glucose-oxydase positive, hydrolysent l'esculine en glucose et en escutinine. L'espèce *E. faecalis* à la capacité de réduire le tellurite de potassium. Ces caractères biochimiques et en particulier la dégradation de certains sucres ont permis la mise au point en bactériologie clinique de milieux sélectifs pour les entérocoques (milieu Bile-esculine), mais aussi de dépistage rapide par méthode chromogène intéressante dans un contexte d'épidémie à ERV.

Enfin, l'identification des entérocoques est aisée par la technologie de spectromètre de masse de type MALDI-TOF ou par certaines technologies moléculaires, comme le séquençage du gène Sod A codant pour ARN 16s (Benagli *et al.* 2011); (Fenselau and Demirev, 2001); (Poyart *et al.* 1995).

Le tableau suivant résume les caractères biochimiques des entérocoques.

Tableau1 : Les caractéristiques biochimiques des entérocoques.

Groupe	Espèces	Caractères biochimique
Ent1 Sous/esp	- <i>E.faecalis</i> - <i>E.faecalis var</i> - <i>E.liquifaciens</i>	-Résistante au tellurite de potassium - Souche hémolytique « zymogène » - Souche gélatinolytique NB : Du fait de variants alactolytique de faibles réactions métaboliques, toutes ses sous/espèces sont désormais réunies en une seule espèce <i>E.faecalis</i> .
Ent2	- <i>E.faecium</i> - <i>E.gallinarium</i> - <i>E.casselifavus</i> - <i>E.mundtii et</i> <i>E.sulfeus</i> - <i>E.flavescens</i>	-Hydrolyse l'arginine - Utilise le mannitol et sorbitol - Mobile n'utilise pas le sorbose - Mobile à pigmentation jaune - Pigmenté en jaune -Utilise le ribose NB : <i>E. flavescens</i> désormais regroupée avec <i>E.casseliflavus</i> du fait de similitude des gènes D-Ala-D-Ala ligases confirmé par hybridation ADN-ADN
Ent3	<i>E.durans</i> <i>E.duspar</i> <i>E.hirae</i>	- Hydrolyse l'arginine - N'assimilent pas le mannitol et sorbitol
Ent4	<i>E.avium</i> <i>E.raffiunosus</i> <i>E.pseudoavium</i> <i>E.malodoratus</i>	Utilisent « L-sorbose »

3. Niches écologiques :

Les entérocoques sont des bactéries ubiquistes (Delarras, 2007), ils sont caractérisés par des propriétés intrinsèques qui leur permettent de se répondre un peu partout dans la nature, ils sont présents dans différentes niches écologiques telles que les intestins de l'homme, des mammifères, d'oiseaux, des insectes, des plantes, le sol et l'eau (Klein, 2003).

Une spécificité d'hôte existe malgré que plusieurs espèces cohabitent au sein d'une même niche. Les espèces plus rencontrés chez l'homme sont *E.faecalis* et *E.faecium*.

E.faecalis est l'espèce la plus fréquemment détecté dans les fèces accompagnée d'*E.faecium* (SANDERS, 2005).

4. Facteur de virulence :

Les entérocoques ne sont pas des germes très virulents par rapport à d'autres bactéries pathogènes, pour ce faire ils ont besoin d'exprimer des facteurs de virulence qui permettent la colonisation et l'invasion des tissu ainsi que la perméabilité des cellules épithéliales contournant ainsi les défences immunitaires de l'hôte (Franz and Holzapfel, 2004).

Parmi les facteurs de virulences les plus étudiés, on a :

4.1. Facteur de virulence liée à la membrane :

Production d'une substance d'agrégation SA (glycoprotéine codée par un gène plasmidique) qui joue un rôle primordiale dans la colonisation de l'hôte et production d'enzymes hydrolytiques telles que l'hyaluronidase, gélatinase, la protéase à sérine (Aguilar Galvez *et al.* 2012).

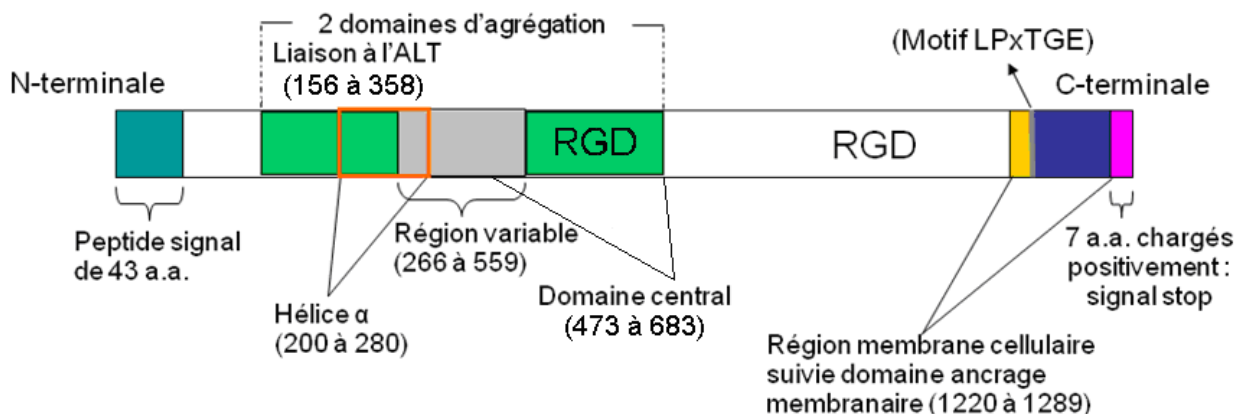


Figure 3 : Organisation structurale générale des SA des entérocoques (Isenmann, 2002) ; (Wirth, 1994) ; (Hendrickx *et al.* 2009).

4.2. Facteurs sécrétés :

4.2.1. Cytolysine :

La Cytolysine ou β -hémolysine (bactériocine) est une toxine bactérienne, a des propriétés β hémolytique chez l'homme et est bactéricide contre d'autre bactérie à Gram positif (Hallgren *et al.* 2008). Cette toxine peptidique lyse les cellules animales, en général elle provoque des pores dans la membrane cellulaire.

La Cytolysine est un facteur de risque important liée aux entérocoques pathogènes (Le Blanc and Wolff, 2006). Les gènes permettant sa production sont localisés sur des plasmides répondant au phénomène pathogénicité. La fréquence de mortalité causée par des infections à entérocoque β hémolytique est cinq fois supérieure à celle observée par une infection à entérocoque non hémolytique (Huycke *et al.* 1991).

La combinaison d'hémolysine avec la substance d'agrégation entraîne une mortalité accrue dont l'endocardite due à *E.faecalis* (Chow *et al.* 1993).

4.2.2. Hyaluronidase :

Est une enzyme qui dégrade l'acide hyaluronique, constituant majeur de la matrice extracellulaire des cellules animales.

4.2.3. Gélatinase :

Facteur de virulence produit par *Enterococcus faecalis*, il s'agit d'une Zn-metalo-protéase capable d'hydrolysé la β -insuline ; la gélatine ; le collagène, la casrine et l'hémoglobine et d'autres peptides biologiquement actifs (Fisher and Phillips, 2009) ; (Huycke *et al.* 1991).

La gélatinase contribue au processus de formation de biofilm ce qui accroît la capacité des entérocoques de coloniser les tissus et à persister dans les sites d'infections (Hancock, 2007). Dans la formation du biofilm, le gène *esp* a aussi un rôle important, il code pour une protéine associée à la paroi bactérienne qui est impliqué dans l'échappement immunitaire.

Les principaux facteurs des virulences identifiées chez les *E.faecalis* sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 2 : Les facteurs de virulences chez *E.faecalis* (Hébert, 2008).

Facteur de virulence	Rôle
Phéromones	Conjugaison : dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques et facteurs de virulence
Substance d'agrégation (AS)	Conjugaison : protéine de surface dont l'expression est inductible par les phénomènes et qui permet l'agrégation des cellules et l'adhésion aux cellules intestinales de l'hôte
EfaA	Adhésion : antigène de surface, intervient lors d'endocardite
Esp	Adhésine : adhésion et contournement du système immunitaire de l'hôte et formation de biofilms
Acide lipitéichonique (LTA)	Récepteur de l'AS, adhésion aux cellules eucaryotes, rôle dans l'appoptose de certaine lignée cellulaire comme les macrophages
Gélatinase (GelE)	Endopeptidase extracellulaire : hydrolyse la gélatine, le collagène et l'hémoglobine .Gène Co-transcrit avec sprE , codant une sérine protéase
Cytolysine /hémolysine	Lyse cellulaire : activité sur les macrophages, l'érythrocyte ou les bactéries a Gram positive
Epa ,Cps	Biosynthèse de polysaccharides : rôle dans la survie dans les cellules phagocytaire
FsrAC	System a deux composants : contrôle l'expression de gelE et sprE
GLs24	Protéine générale de stress

Chapitre 2 :

Résistance des entérocoques aux antibiotiques

1. Définitions :

Le terme « antibiotique » (issu des termes grecs Anti, signifiant « contre » et bios, « vie ») a été créé à la fin du 19^{ème} siècle. Il désignait initialement toute substance faisant preuve « d'antagonisme », en faible concentration, envers les organismes vivants en générale. Au milieu du 20^{ème} siècle, la définition a été restreinte à toute substance d'origine naturel produite par un micro-organisme (habituellement une bactérie ou une moisissure) capable d'inhiber la croissance ou de détruire d'autres micro-organismes. Depuis, de nombreuses molécules antibiotiques ont été synthétisé ou modifié en laboratoire.

Les antibiotiques sont des médicaments utilisés pour prévenir et traité les infections bactérienne ; en appelle antibiotique, toute substance chimique agissant de manière spécifique sur une étape du métabolisme des bactéries (antibiotique antibactérien) (Organisation Mondiale la Santé, « OMS 2016 ») ses substances sont d'origine naturel, semi-synthétique ou synthétique (Delarras, 2007) interagissant avec les bactéries (agent bactérien) ou les champignons (agent antifongique) par l'intermédiaire de cible qui sont spécifique soit d'un antibiotique soit d'une famille d'antibiotique (Berch *et al.* 2003).

Les antibiotiques diffusent généralement à travers la paroi bactérienne pour ensuite diffuser à travers l'espace intra-bactérien et finalement ce fixent sur leur cible. Ils peuvent être bactériostatique ou bactéricide (wax *et al.* 2008).

2. Mode d'action des antibiotiques :

Les antibiotiques agissent sur des cibles bactériennes précises. Certains inhibent la formation de leur paroi et désorganisent leur membrane, d'autres inhibent les étapes de la synthèse protéique ou des acides nucléiques.

Le tableau suivant donne la liste des cinq principaux modes d'action et présente les grandes familles chimiques d'antibiotiques associées à chacun d'eux.

Tableau 3 : Les principaux modes d'action des grandes familles des antibactériens (Auckenthaler, 1999 ; Greenwood et Whitley, 2003 ; Alanis, 2005 ; Archambault et Blouin, 2006).

Mode d'action	Famille d'antibiotique impliqué
Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne	- β -Lactamines - Glycopeptides (Vancomycine) - Polypeptides (Bacitracine)
Inhibition de la synthèse ou du fonctionnement de la membrane plasmique	Polymyxine
Inhibe la synthèse des protéines	- Aminosides - Tétracyclines - Macrolides - Lincosamides
Inhibition de la synthèse de l'ADN	- Quinolone et certains Ansamycines
Inhibition du métabolisme intermédiaire d'acide folique impliqué dans la synthèse des nucléotides	- Sulfamides - Triméthoprim

3. Résistance intrinsèque des entérocoques aux antibiotiques :

Les entérocoques sont des bactéries possédant de nombreuses résistances intrinsèques. Ces résistances proviennent de leur génome, ils sont beaucoup plus moins sensibles aux antibiotiques que les autres cocci à Gram positif (Klein, 2003). Ils possèdent une résistance naturelle aux aminosides (à bas niveau), aux Fluoroquinolones et aux céphalosporines (Conwell *et al.* 2017)

Les entérocoques moins sensibles à la pénicilline G et A que les autres streptocoques (leur CMI est habituellement comprise entre 4-8 mg/L, contre 0.1mg/L pour la plupart des streptocoques du groupe D). Ceci est dû au fait que les entérocoques expriment des protéines en liaison de la pénicilline (PLP) de bas poids moléculaire modifiée (PLP5) de plus faible affinité pour les β -lactamines. Dans les infections graves à entérocoques il faudra donc utiliser ces antibiotiques en association avec un autre antibiotique d'une autre famille (Kristich *et al.* 2014). La pénicilline, l'imipenème, l'association amoxicilline-acide clavulanique n'apportent pas de gain d'activité sur les entérocoques par rapport à la pénicilline A et les entérocoques sont naturellement résistants aux pénicillines M. Toutes les espèces des entérocoques sont

résistantes aux céphalosporines, à l'exception du ceftobiprole vis-à-vis de *E.faecalis*, (Miller *et al.* 2014 ; Munita and Arias, 2016).

Les entérocoques sont naturellement résistants aux monobactams. Parce que tous les entérocoques (sauf *E.faecium* et *E.durans*), présentent une résistance naturelle aux lincosamides et au composé A des streptogramines. Ceci implique une résistance à la Pristinamycine et à la quinupristine-dalfopristine chez tous les entérocoques sauf *E.faecium* et *E.durans*. Ces résistances sont dues à la présence du gène *lsa* qui coderait pour une protéine qui aurait le rôle de pompe à efflux (Singh *et al.* 2002).

La résistance de bas niveau aux aminosides est le fait d'une inefficacité du transport actif de ces molécules à travers la membrane cytoplasmique et donc un non atteint de leur cible. Les aminosides ne sont donc pas utilisés en monothérapie, mais il existe néanmoins une synergie lors de l'association avec des antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne, comme les β -lactamines et les glycopeptides (Dressel *et al.* 1999). Cette synergie s'explique par la déstructuration de la paroi lors de l'utilisation de β -lactamines par exemple, ce qui permet une augmentation de la concentration intra cytoplasmique en aminosides. Mais nous voyons de plus en plus l'émergence de souche avec une résistance de haut niveau aux aminosides notamment chez *E.faecium*.

Le tableau suivant démontre bien les antimicrobiens dont la résistance intrinsèque est décrite dans le genre *Enterococcus* ainsi que leur mécanisme de résistance correspondant.

Tableau 4 : Résistance intrinsèque aux antimicrobiens chez les entérocoques (Tremblay, 2012).

Antimicrobiens	Mécanisme de résistance intrinsèque
Bêtalactamines	Surproduction de PBP de faible affinité et/ou diminution d'affinité pour la liaison des bêtalactamines
Aminoglycosides	Membrane cellulaire imperméable, faible entrée, et manque d'une chaîne de transport d'électrons
Clindamycine et lincomycine (<i>E.faecalis</i>)	Faible entrée et faible perméabilité
Quinolones	Faible perméabilité, entrée réduite et environnement anaérobie
Triméthoprim- Sulfaméthoxazole	Résistance in vivo par l'utilisation de folates exogènes
Streptogramines A (<i>E.faecalis</i>)	Entrée réduite par transporteur ABC
Glycopeptides (<i>E.gallinarum</i> et <i>E.casseliflavus</i>)	Présence d'une ligase D-Ala-D-Ser (phénotype VanC)

4. Résistance acquise des entérocoques aux antibiotiques :

La résistance acquise est due à des mutations dans l'ADN chromosomique de la bactérie ou encore à l'acquisition des gènes de résistance portés sur des éléments mobiles (plasmide ou transposon). La reconnaissance de ces résistances acquises définit les phénotypes de résistance (Top *et al.* 2008), (Mussatto *et al.* 2011).

Avec l'utilisation abusive et intensive des antibiotiques, les entérocoques ont évolué de façon à acquérir des résistances aux antibiotiques de façon croisée.

La capacité des entérocoques spécialement *E.faecalis* et *E.faecium* d'acquérir des éléments génétiques mobiles codant pour la résistance aux antibiotiques, a contribué à leur émergence en tant que pathogène.

4.1. La résistance aux aminosides :

Les aminosides agissent en se liant à l'ARN 16S de la sous-unité ribosomique 30S et interfère avec la synthèse des protéines (Aslangul *et al.* 2006).

Les entérocoques sont des bactéries à métabolisme anaérobie tolérant l'oxygène, sont naturellement résistants à des basses concentrations d'aminosides (CMI de 4 à 64mg/l). Ce bas niveau de résistance s'explique par un transport actif inefficace à travers la membrane cytoplasmique lié à l'absence des enzymes de la chaîne respiratoire.

Certaines souches peuvent devenir hautement résistantes par une modification enzymatique (Courvalin et Leclercq, 2012).

La Modification enzymatique constitue le principal mécanisme de résistance acquise. La synthèse des enzymes est gouvernée par des gènes endogènes plasmatiques ou transposables (Miller *et al.* 1993). Chaque enzyme va reconnaître un certain nombre de substrat qu'elle modifie, ce qui va se traduire par un phénotype de résistance. Les enzymes sont constitutives et intracellulaires ; l'aminoside n'est modifié qu'après sa pénétration dans la cellule bactérienne et cette modification empêche sa fixation sur le ribosome (Courvalin et Leclercq, 2012).

La recherche de haut niveau de la résistance s'impose chez les entérocoques lorsque ces bactéries sont responsables d'infection grave, car il est alors nécessaire d'utiliser une association bactéricide telle que l'amoxicilline ou un glycopeptide + un aminoside (Courvalin et Leclercq, 2012).

4.2. La résistance aux macrolides :

La résistance acquise aux macrolides est liée à deux mécanismes : une résistance par la modification de la cible de l'antibiotique et l'expression du système d'efflux (Quincampoix and Mainardi, 2001)

➤ Existence d'un mécanisme d'efflux :

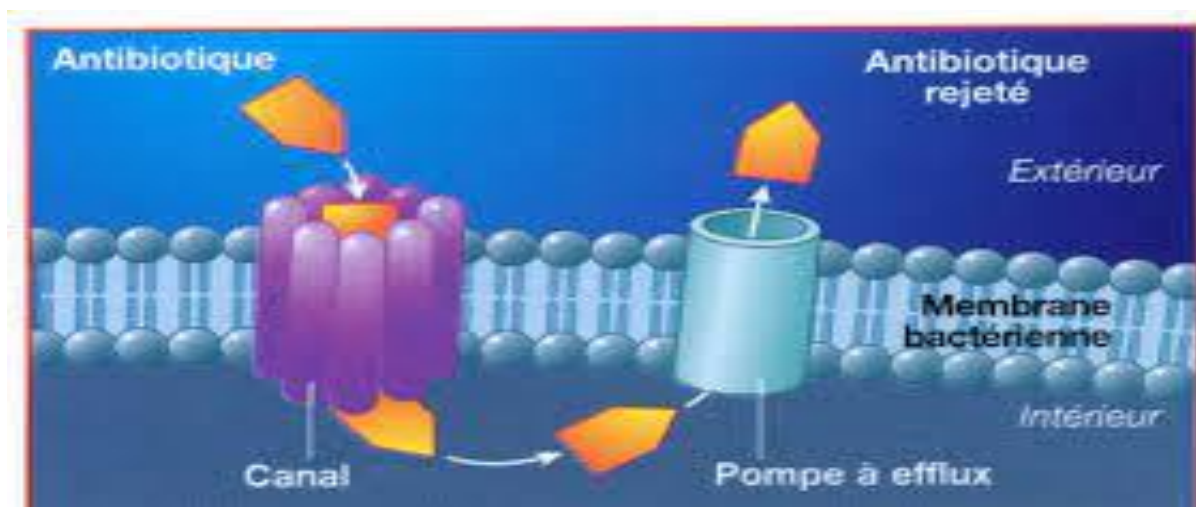


Figure 4 : Mécanisme d'efflux d'un antibiotique (Lavigne, 2007).

Deux déterminants sont impliqués chez les entérocoques dans le mécanisme d'efflux :

❖ **Le gène msrC :**

Le gène *msrC* est retrouvé de manière ubiquitaire chez *E. faecium*. Ce gène chromosomique, code pour une protéine impliquée dans l'efflux de l'érythromycine, de la Pristinamycine et de la Virginiamycine (composé) (Quincampoix and Mainardi, 2001).

❖ **Le gène *mef* :**

Le gène *mef* est retrouvé de façon irrégulière selon l'origine géographique des isolats d'entérocoques ; il est analogue au déterminant présent chez les staphylocoques et déterminant « le phénotype M » (Leclercq, 1997).

4.3. La résistance aux β -lactamines :

Les antibiotiques de la famille des bêtalactamines inhibent la croissance des bactéries en servant de substrat de suicide pour la D-transpeptidase (également connu sous le nom de protéines de liaison à la pénicilline ou PLP), qui catalysent la réticulation des chaînes peptidiques latérales du peptidoglycane au cours de la synthèse de ce dernier. Une fois modifiés par un antibiotique du type bêta-lactame, les PLPs sont inactivées, ce qui empêche la synthèse continue de la paroi cellulaire (Shepard and Gilmore, 2002).

La résistance naturelle des entérocoques aux β -lactamines est due à la présence d'une PLP5, naturellement de faible affinité pour la pénicilline G, est responsable de l'augmentation des valeurs de CMI. Cette diminution d'affinité au PLP5 est plus marquée pour *E. faecalis* que pour *E. faecium*. Les hauts niveaux de résistance aux β -lactamines sont rarement associés à une augmentation de l'expression de PLP5, mais plus communément à des mutations du gène de structure de la PLP5 (Courvalin et Leclercq, 2012). En diminuant l'affinité pour les β -lactamines, ces mutations proches du site catalytique seraient responsables de l'augmentation des valeurs de CMI (Rice *et al.* 2004).

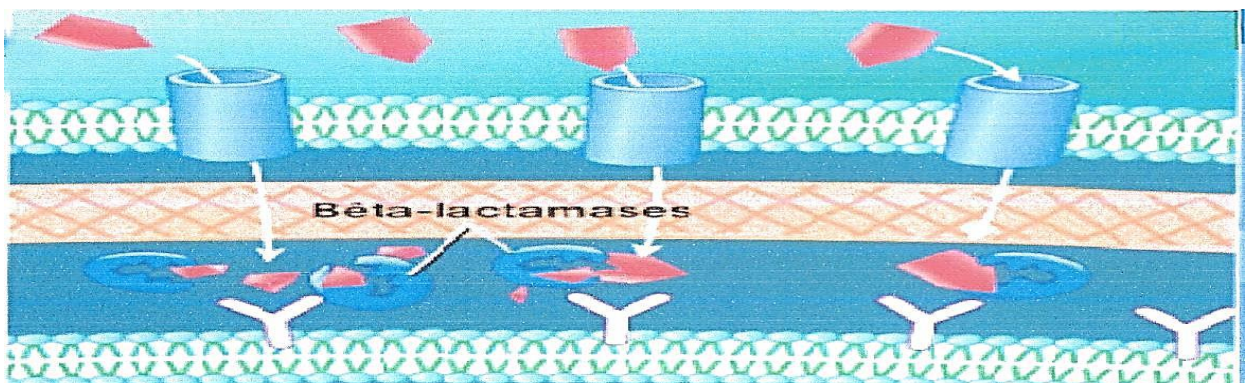


Figure 5 : Inactivation des antibiotiques par des β -lactamases (Lavigne, 2007).

4.4. La résistance aux glycopeptides :

Les glycopeptides tels que la vancomycine, la téicoplanine et leurs dérivés plus récents sont utilisés pour traiter les infections graves dues aux bactéries Gram positif résistantes. Les glycopeptides inhibent la croissance bactérienne en interférant avec la biosynthèse du peptidoglycane (Boussouar, 2017). Ils se lient par cinq liaisons d'hydrogène aux D-Ala-D-Ala terminaux des précurseurs penta peptidiques avec une haute affinité, bloquant ainsi l'addition des précurseurs par transglycosylation à la chaîne de peptidoglycane naissant et prévenant les étapes ultérieures de polymérisation catalysée par des D, D-transpeptidases. Ceci, aboutit à l'accumulation cytoplasmique de précurseurs (Courvalin et Leclercq, 2012).

Le facteur de risque pour l'apparition de l'ERV chez les patients hospitalisés est l'utilisation intensive de la vancomycine, de céphalosporines de troisième génération et les lactames similaires (Edmond et al., 1995). Il est communément admis que l'utilisation de certains antibiotiques, tels que l'avoparcine en tant que promoteur de croissance chez les animaux d'alimentation a été impliqué pour l'émergence des entérocoques résistants à la vancomycine (Kariyama *et al.* 2000), également leur utilisation massive pour traiter les diarrhées à *Clostridium difficile* (Kariyama *et al.* 2000). Cette résistance réduit considérablement l'option thérapeutique pour les infections à entérocoque. De plus, le gène de résistance peut être transféré des entérocoques aux *Staphylococcus aureus*, ce qui constitue une menace pour la sécurité des patients (Ranotkar *et al.* 2014).

Neuf groupes de gènes conférant une résistance aux glycopeptides (VanA, VanB, VanC, VanD, VanE, VanG, VanL, VanM, VanN) ont été décrits chez les entérocoques (Werner et al., 2012). Huit résultent d'une résistance acquise (VanA, B, D, E, G, L, M et N) et un (VanC) d'une résistance intrinsèque chez *E. gallinarum* et *E. casseliflavus* (Courvalin et Leclercq, 2012). Le type le plus prédominant de la résistance est VanA, il est hautement transférable à d'autres pathogènes. Le gène VanA fait partie du dérivé de transposon Tn3 qui a été trouvé dans des plasmides conjugatifs de différentes familles (Freitas *et al.* 2013).

La résistance aux glycopeptides est due à la présence d'opérons qui spécifient des enzymes pour la synthèse de précurseurs de faible affinité dans lesquels la D-Ala C-terminal est remplacé par un D-lactate (D-Lac) (Arthur *et al.* 1996) ou une D-serine (D-Ser) (Reynolds et Courvalin, 2005).

Tableau 5: Les phénotypes de résistance aux Glycopeptides (Bryskier, 1999).

Caractéristiques	Type				
	VAN A	VAN B	VAN C	VAN D	VAN E
Génétique	Acquis Haut niveau	Acquis Niveau variable	Naturel Bas niveau	Acquis Niveau moyen	Acquis
Cible modifiée	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D- Lac	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser
Transférable	OUI	OUI	NON	NON	NON
CMI de Vanco (mg/L)	64-1000	04-100	02-32	16-64	16
CMI de Téico (mg/L)	16-512	0.5-1	0.5-1	2-4	0.5
Expression	Inductible (Constitutive)		Constitutive Inductible	Constitutive	Constitutive
Sensibilité à la Vanco	R	R	I-R	R	R
Sensibilité à la Téico	R	S	S	S	S
Espèces	E.faecium E.faecalis E.gallinarium E.casseliflavus E.avium	E.faecium E.faecalis	E.gallinarium E.casseliflavus E.flavescens	E.faecium E.faecalis	E.faecalis

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice, Vanco : Vancomycine, Téico : Téricoplanine, R : Résistant, S : Sensible, I : Intermédiaire.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Aguilar Galvez, A., Dubois Dauphin, R., Destain, J., Campos, D., Thonart, P., 2012.** Les entérocoques: avantages et inconvénients en biotechnologie (synthèse bibliographique). *Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement* 16, 67-76.
- A.K., Wullt, B. et Svanborg, C., (2008).** Apoptosis and tumor cell death in response to HAMLET. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 606, 217–240.
- Alanis, A.J.,** “Resistance to antibiotics: are we in post-antibiotic Era?”, *Archives of Medical Research*, 36, (2005), 697-705.
- Archambault, M. et Blouin, J.,** “Évaluation de l’impact de l’arrêt de l’utilisation des antibiotiques comme promoteurs de croissance et de la modification de l’utilisation des antibiotiques à des fins thérapeutiques et préventives en médecine vétérinaire”, (2006), Faculté de médecine vétérinaire, Université de Montréal, 273p
- Auckenthaler, R.,** “Activité antibactérienne, spectre, mode d’action et cibles bactériennes”, Dans : “Antibiothérapie en pratique clinique”, Bergogne-Bérézin, E. et Dellamonica, P., Masson, Paris, (1999), 17-32.
- Aslangul, E., Massias, L., Meulemans, A., Chau, F., Andremont, A., Courvalin, P., Fantin, B., Ruimy, R., 2006.** Acquired gentamicin resistance by permeability impairment in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 50, 3615-3621.
- Arther, J., (1996).** Glycopeptide resistance in *Enterococcus*. *Trends Microbiol*, 4, 401-407. In: Courvalin et Leclercq. *Antibiogramme*. 3eme édition. Paris: ESKA, 2012, P157-159, 247-257, 327-340.
- Benagli, C., Rossi, V., Dolina, M., Tonolla, M., Petrini, O., 2011.** Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for the identification of clinically relevant bacteria. *PLoS one* 6, e16424.
- Bosley, G., Facklam, R., Grossman, D., 1983.** Rapid identification of enterococci. *Journal of Clinical Microbiology* 18, 1275-1277.
- Boussouar, N., 2017.** Caractérisation technologique et sanitaire des entérocoques isolés à partir de lait de chamelle du sud-ouest algérien. In, City.

- Berch P., Kayal S., Poyart C., Nassif X. (2003).** « Bactériologie générale », PCEM 2, Faculté de médecine Neker-Enfants malades
- Breche, P., Gaillard, J., Simonet, M., 1988.** Collection de la biologie à la clinique. Bactériologie "Bactéries des infections humaines" Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 267-277.
- Bryskier, A., 1999.** New research in macrolides and ketolides since 1997. Expert Opinion on Investigational Drugs 8, 1171-1194.
- Butcu M, Akcay SS, Aksaray S, Calisici G, Inan AS, Engin DO.** In vitro susceptibility of enterococci strains isolated from urine samples to fosfomycin and other antibiotics. Journal of Infection and Chemotherapy. (2011); 17(4):575-8.
- Chow, J., Thal, L., Perri, M., Vazquez, J.A., Donabedian, S., Clewell, D., Zervos, M., 1993.** Plasmid-associated hemolysin and aggregation substance production contribute to virulence in experimental enterococcal endocarditis. Antimicrobial agents and chemotherapy 37, 2474-2477.
- Conwell, M., Daniels, V., Naughton, P., Dooley, J., 2017.** Interspecies transfer of vancomycin, erythromycin and tetracycline resistance among *Enterococcus* species recovered from agrarian sources. BMC microbiology 17, 1-8.
- Courvalin et Leclercq.** AntibioGramme. 3eme édition. Paris : ESKA, (2012), P157-159, 247-257, 327-340.
- Corpet, D.E., 2000.** Mechanism of antimicrobial growth promoters used in animal feed. Revue de Médecine Vétérinaire 151, 99-104.
- De Kwaadsteniet, M., Todorov, S., Knoetze, H., et Dicks, L.,** Characterization of a 3944 Da bacteriocin, produced by *Enterococcus mundtii* ST15, with activity against Gram+ and Gram- bacteria. *Int. J. Food Microbiol*, 105, (2005), 433-444.
- Delarras, C., 2007.** Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyses ou de contrôle sanitaire.
- DEVRIESE, P.P., SCHUMACHER, T., SCHEIDE, A., DE JONGH, R.H., HOUTKOOPER, J.M., 1990.** Incidence, prognosis and recovery of Bell's palsy A survey of about 1000 patients (1974–1983). *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences* 15, 15-27.
- Dressel, D.C., Tornatore-Reuscher, M.A., Boschman, C.R., Stosor, V., Zembower, T., Postelnick, M.J., Noskin, G.A., Peterson, L.R., 1999.** Synergistic effect of gentamicin plus ampicillin on enterococci with differing sensitivity to gentamicin:: A phenotypic assessment of NCCLS guidelines. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 35, 219-225.

- Edmond, M.B., Ober, J.F., Weinbaum, D.L., Pfaller, M.A., Hwang, T., Sanford, M.D., Wenzel, R.P., 1995.** Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: risk factors for infection. *Clinical Infectious Diseases* 20, 1126-1133.
- Facklam, R., Beall, B., Efstratiou, A., Fischetti, V., Johnson, D., Kaplan, E., Kriz, P., Lovgren, M., Martin, D., Schwartz, B., 1999.** emm typing and validation of provisional M types for group A streptococci. *Emerging infectious diseases* 5, 247.
- Facklam, R., Hollis, D., Collins, M., 1989.** Identification of gram-positive coccal and coccobacillary vancomycin-resistant bacteria. *Journal of Clinical Microbiology* 27, 724-730.
- Farrow, G.E., Syvitski, J.P., Tunnicliffe, V., 1983.** Suspended particulate loading on the macrobenthos in a highly turbid fjord: Knight Inlet, British Columbia. *Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences* 40, s273-s288.
- Fenselau, C., Demirev, P.A., 2001.** Characterization of intact microorganisms by MALDI mass spectrometry. *Mass spectrometry reviews* 20, 157-171.
- Fisher, K., Phillips, C., 2009.** The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. *Microbiology* 155, 1749-1757.
- Francois, N.S. et Mainardi, J.L.,** "Enterococcus faecalis : Aspects bactériologique, épidémiologique et thérapeutique", *Feuil. Biol.*, 39 (220), (1998), 21-26
- Franz, C., Holzapfel, W., 2004.** The Genus *Enterococcus*: biotechnological and safety issues. *The Lactic Acid Bacteria: Microbiology and Functional Aspects*. 3rd edn (Salminen S, von Wright A & Ouwehand A, eds). In. Marcel Dekker, New York, City.
- Freitas, J.A.d.S., Almeida, A.L.P.F.d., Soares, S., Neves, L.T.d., Garib, D.G., Trindade-Suedam, I.K., Yaedú, R.Y.F., Lauris, R.d.C.M.C., Oliveira, T.M., Pinto, J.H.N., 2013.** Rehabilitative treatment of cleft lip and palate: experience of the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies/USP (HRAC/USP)–Part 4: Oral Rehabilitation. *Journal of Applied Oral Science* 21, 284-292.
- Frenay, J., Denmead, O., Wood, A., Saffigna, P., Chapman, L., Ham, G., Hurney, A., Stewart, R., 1992.** Factors controlling ammonia loss from trash covered sugarcane fields fertilized with urea. *Fertilizer Research* 31, 341-349.
- Gilmore, H.L., 2000.** Pathogenicity of Enterococci. Dans: *Gram-Positive Pathogens* (In Fischetti, et al. In. ASM Press, Washington DC, City.
- Gorenflo, R., Mainardi, F., 1998.** Fractional calculus and stable probability distributions. *Archives of Mechanics* 50, 377-388.

- Guillot, J.-F., Bastien, J., Bertin, J., Bousquet-Melou, A., Bruneau, M., Chauvin, C., Faroult, B., Fric, D., Gay, E., Gidenne, T., 2014.** Evaluation des risques d'émergence d'antibiorésistances liés aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale. In. ANSES, City.
- Greenwood, R.G., Ragnar Norrby S. D. and Whitley, R.J.,** Churchill Livingstone, 8th edition, (2003), 11-14.
- Hallgren, O., Aits, S., Brest, P., Gustafsson, L., Mossberg, A.-K., Wullt, B., Svanborg, C., 2008.** Apoptosis and tumor cell death in response to HAMLET (human α -lactalbumin made lethal to tumor cells). *Bioactive Components of Milk*, 217-240.
- Hancock, A.-M., 2007.** Intersectionality as a normative and empirical paradigm. *Politics & Gender* 3, 248.
- Hébert, L., 2008.** Etude de la résistance au lysozyme chez *Enterococcus faecalis*. In. Université de Caen, City.
- Hendrickx, A.P., Willems, R.J., Bonten, M.J., van Schaik, W., 2009.** LPxTG surface proteins of enterococci. *Trends in microbiology* 17, 423-430.
- Higashida, R.T., Halbach, V.V., Dowd, C.F., Juravsky, L., Meagher, S., 2005.** Initial clinical experience with a new self-expanding nitinol stent for the treatment of intracranial cerebral aneurysms: the Cordis Enterprise stent. *American Journal of Neuroradiology* 26, 1751-1756.
- Horaud, T., Le Bouguenec, C., 1989.** *Streptococcus pneumoniae*. In, *Bactériologie médicale*. Flammarion Médecine-Sciences Paris, pp. 817-821.
- Huycke, M.M., Spiegel, C.A., Gilmore, M.S., 1991.** Bacteremia caused by hemolytic, high-level gentamicin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 35, 1626-1634.
- Isenmann, R., et al.,** *Interaction of fibronectin and aggregation substance promotes adherence of Enterococcus faecalis to human colon*. *Dig Dis Sci*, (2002). 47(2): p. 462-8.
- Kariyama, R., Mitsuhashi, R., Chow, J.W., Clewell, D.B., Kumon, H., 2000.** Simple and reliable multiplex PCR assay for surveillance isolates of vancomycin-resistant enterococci. *Journal of clinical microbiology* 38, 3092-3095.
- Kilpper-Bälz, R., Fischer, G., Schleifer, K.H., 1982.** Nucleic acid hybridization of group N and group D streptococci. *Current microbiology* 7, 245-250.
- Klein, G., 2003.** Taxonomy, ecology and antibiotic resistance of enterococci from food and the gastro-intestinal tract. *International journal of food microbiology* 88, 123-131.

Kristich, C.J., Rice, L.B., Arias, C.A., 2014. Enterococcal infection—treatment and antibiotic resistance. *Enterococci: From commensals to leading causes of drug resistant infection* [Internet].

Ladjouzi, R., Bizzini, A., Lebreton, F., Sauvageot, N., Rincé, A., Benachour, A., Hartke, A., 2013. Analysis of the tolerance of pathogenic enterococci and *Staphylococcus aureus* to cell wall active antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 68, 2083-2091.

Lavinge, Antibiotiques et résistance. *Bactériologie*. (2007), Faculté de médecine de Montpellier.

Le Blanc, D., Wolff, F.-C., 2006. Leaving home in Europe: The role of parents' and children's incomes. *Review of Economics of the Household* 4, 53-73.

Le Blanc, G., 2006. Penser la fragilité. *Esprit*, 249-263.

Leclercq, R., 1997. Enterococci acquire new kinds of resistance. *Clinical Infectious Diseases* 24, S80-S84.

Leclercq, R., 2001. Faut-il identifier les entérocoques, et comment? *La Lettre de l'infectiologue* 16, 217-221.

Le Minor, L., Veron, M., Bactériologie médicale. 1ère édition. Paris : Flammarion, (1982), P. 528, 529.

Ludwig, D., Walters, C.J., 1985. Are age-structured models appropriate for catch-effort data? *Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences* 42, 1066-1072.

Miller, W.R., Munita, J.M., Arias, C.A., 2014. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert review of anti-infective therapy* 12, 1221-1236.

Munita, J.M., Arias, C.A., 2016. Mechanisms of antibiotic resistance. *Virulence mechanisms of bacterial pathogens*, 481-511.

Mussatto, S.I., Machado, E.M., Martins, S., Teixeira, J.A., 2011. Production, composition, and application of coffee and its industrial residues. *Food and Bioprocess Technology* 4, 661-672.

Organisation mondiale de santé ; OMS; 2016

Poyart, C., Berche, P., Trieu-Cuot, P., 1995. Characterization of superoxide dismutase genes from gram-positive bacteria by polymerase chain reaction using degenerate primers. *FEMS Microbiology Letters* 131, 41-45.

Quincampoix, J., Mainardi, J., 2001. Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif. *Réanimation* 10, 267-275.

- Ranotkar, S., Kumar, P., Zutshi, S., Prashanth, K.S., Bezbaruah, B., Anand, J., Lahkar, M., 2014.** Vancomycin-resistant enterococci: Troublemaker of the 21st century. *Journal of global antimicrobial resistance* 2, 205-212.
- Reynolds et Courvalin, (2005).** Vancomycine resistance in *Enterococcus* due to synthesis of precursors terminating Antimicrob. Agents Chemother, 49, 21-25. In: Courvalin et Leclercq. *Antibiogramme*. 3eme édition. Paris : ESKA, 2012, P157-159, 247-257, 327-340
- Rice, L.B., Bellais, S., Carias, L.L., Hutton-Thomas, R., Bonomo, R.A., Caspers, P., Page, M.G., Gutmann, L., 2004.** Impact of specific pbp5 mutations on expression of β -lactam resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 48, 3028-3032.
- SANDERS, P., 2005.** L'antibiorésistance en médecine vétérinaire: enjeux de santé publique et de santé animale. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*.
- Schleifer, K.H., Kilpper-Bälz, R., 1984.** Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the genus *Enterococcus* nom. rev. as *Enterococcus faecalis* comb. nov. and *Enterococcus faecium* comb. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 34, 31-34.
- Schleifer, K. H. and Kilpper-Bälz, R., "Molecular and chemotaxonomic approaches to the classification of streptococci, enterococci and lactococci", Syst. Appl. Microbiol., 10, (1987), 1-19**
- Shepard, B.D., Gilmore, M.S., 2002.** Antibiotic-resistant enterococci: the mechanisms and dynamics of drug introduction and resistance. *Microbes and Infection* 4, 215-224.
- Singh, K.V., Weinstock, G.M., Murray, B.E., 2002.** An *Enterococcus faecalis* ABC homologue (Lsa) is required for the resistance of this species to clindamycin and quinupristin-dalfopristin. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 46, 1845-1850.
- Singleton, P., Bactériologie. 6eme édition. Paris : Dunod, (2005), P. 115-125.**
- Top, J., Willems, R., Bonten, M., 2008.** Emergence of CC17 *Enterococcus faecium*: from commensal to hospital-adapted pathogen. *FEMS Immunology & Medical Microbiology* 52, 297-308.
- Tremblay, C.-L., 2012.** Étude de la résistance aux antibiotiques des entérocoques d'origine animale du Québec. Université de Montreal (Canada).
- Van Tyne, D., Gilmore, M.S., 2014.** Friend turned foe: evolution of enterococcal virulence and antibiotic resistance. *Annual review of microbiology* 68, 337-356.

Wax, R.G., Salyers, A.A. and Taber, H., "Bacterial Resistance to Antimicrobials", Second ed., ed. L.K. Boca Raton, FL: CRC Press, (2008).

Weinstock, D., 2007. La «crise» des accommodements au Québec: hypothèses explicatives. *Éthique publique. Revue internationale d'éthique sociétale et gouvernementale* 9.

Werner, J.J., Koren, O., Hugenholtz, P., DeSantis, T.Z., Walters, W.A., Caporaso, J.G., Angenent, L.T., Knight, R., Ley, R.E., 2012. Impact of training sets on classification of high-throughput bacterial 16s rRNA gene surveys. *The ISME journal* 6, 94-103.

Wirth, R., 1994. The sex pheromone system of *Enterococcus faecalis*: More than just a plasmid-collection mechanism? *European journal of biochemistry* 222, 235-246.