REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

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

Les entérocoques et leurs antibioresistance

Présenté par :

Nom : MEDINI
Prénom : Chaima

Nom : MAHDID
prénom : Fatiha

Devant le jury :

Président(e) :	**SALHI.O**	**MCB**	**ISV Blida**
Examinateur :	**YOUCFI.S**	**MAA**	**ISV Blida**
Promoteur :	**HAMMAMI.N**	**MCA**	**ISV Blida**
Co-promoteur :	**FEKNOUS.N**	**MCB**	**ISV Blida**

Année : 2019/2020

Remerciement

«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, Mme HAMMAMI Nabila de nous avoir encadrées, orientées et guidées tout au long de notre travail.

Nos remerciements s'adressent aussi à notre chère copromotrice Mme FEKNOUS Nawel et à L'équipe du laboratoire de Microbiologie de l'institut Mer MESLA Amine et Mme YOUSFI Safia qui nous ont fournis tous le nécessaire pour travailler dans de bonnes conditions

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 Yemma et Vava, qui m'ont donné la 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 mes grands parents, que dieu leur accorde une longue vie.

A mes chères sœurs Souad, Hanane et Amel qui ont toujours été à mes côtés. Si chanceuse de vous avoir dans ma vie.

A mon héros et mon bras droit Amine, je t'adore petit frère.

A mes deux bébés d'amour, mes neveux Mohamed et Yasser.

A tout le reste de ma famille, oncles, tantes, cousins, cousines et mes beaux-frères.

A ma chère amie et la meilleure des binômes Chayma .Merci d'être patiente et compréhensive.

A mes adorables amies, Katia, Amel, Meriem, Zahra, chafiaa, Assia, Yasmina, Célia, Houda, Hafsa et Maria.

A tous les enseignants qui m'ont formé depuis ma première année jusqu'à ce jour en particulier : Mr Chaoui hafid, qui nous a toujours transmis ses leçons avec passion et amour. son 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 2015/2016.

SIHEM

Dédicaces

J'ai l'honneur de dédier ce modeste travail :

A mes chers parents mama et papa pour leur patience, leur amour, leur soutien et encouragements, Je ne vous remercierai jamais assez, Que dieu vous procure une bonne santé et une longue vie, Je vous aime.

A mes chères sœurs : Amina et Asma.

Au meilleur frère : Yacine.

A tous les membres de ma famille, petits et grands.

Que Dieu vous gardes et vous protèges tous.

A la meilleure des binômes sihem .Merci pour tout.

A tous mes chers amis : Amina (les 3), Ilhem, chanez, Katia, Amel, Talal, Houda, Hafsa, Maria, Meriem et Zahra.

A tous les enseignants durant tout cursus.

A toute la promotion de l'ISVB 2015/2016.

Chaima

Résumé

Les entérocoques sont des hôtes naturels du tube digestif de l'homme et des animaux.

Ces derniers peuvent profiter de certains facteurs et devenir pathogène causant différentes infections difficile.

L'entérocoque a développé une multi résistance aux antibiotiques dont les glycopeptides agissent sur les entérocoques en se fixant sur les précurseurs de la paroi bactérienne dont ils empêchent ainsi la formation.

Enfin, les entérocoques sont des bactéries résistantes aux antibiotiques « vancomycine »

Mots clés : entérocoques, multi résistances, antibiotiques, vancomycine

ملخص

المكورات المعوية هي عوائل طبيعية في الجهاز الهضمي للإنسان والحيوان

يمكن أن تستفيد هذه الأخيرة من بعض العوامل وتصبح مسببة لأمراض معدية مختلفة

لقد طورت المكورات المعوية مقاومة متعددة للمضادات الحيوية ، حيث تعمل الببتيدات السكرية على المكورات المعوية .عن طريق الارتباط بسلائف الجدار البكتيري ، وبالتالي تمنع تكونها

"أخيرًا ، المكورات المعوية هي بكتيريا مقاومة للمضادات الحيوية "فانكومايسين"

الكلمات المفتاحية: المكورات المعوية ، مقاومة الأدوية المتعددة ، المضادات الحيوية ، فانكومايسين

Abstract

Enterococci are natural hosts in the digestive tract of humans and animals.

The enterococci can take advantage of certain factors and become pathogenic causing different difficult infections .Glycopeptides act on enterococci by binding to the precursors of the bacterial wall, which they thus prevent formation.

Finally, enterococci are bacteria resistant to the antibiotics "vancomycin"

Key words: enterococci, multidrug resistance, antibiotics, vancomycin

Sommaire :

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction : 1

I Généralités et propriétés physiologiques et bactériologiques des entérocoques : 2

I.1. Historique : 2
I.2. Taxonomie : 2
I.3. Habitat : 3
I.4. Morphologie : 3
I.5. Résistance : 4
I.6. Caractères culturaux : 4
I.7. Caractères biochimiques : 5
I.8. Diagnostic de l'espèce : 7
I.9. Pathogénicité : 7
I.10. Mode de Transmission : 8

II.Résistance des entérocoques aux antibiotiques : 9

II.1. Définition du terme antibiotique : 9
II.2. Mécanismes d'actions des antibiotiques (Flandrois. J.P, (1997) : 10
II.3. Mode d'utilisation : 12
II.4. Mécanismes de résistance des entérocoques aux antibiotiques : 13
II.4.1. Résistance naturelle : 13
II.4.2. Résistance acquise : 13
II.4.3. Les voies de transmission des BMR : 17

Conclusion

Références bibliographiques

Liste des tableaux :

Tableau 1 : les caractéristiques biochimiques des entérocoques…….6

Tableau 2 : Mécanismes d'actions des antibiotiques…….10

Liste des figures :

Figure 1 : Entérocoque vue au microscope électronique à balayage (Wikipédia)…… 4

Figure 2: Aspect des entérocoques sur gélose milieu chromagar (Wikipédia)…… 5

Figure 3 : Aspect des entérocoques sur gélose sélectif Bile Esculine Azide (BEA)..... 5

Figure 4: Aspect des entérocoques sur gélose au sang frais**.....**5

Figure 5:Mécanisme d'efflux d'un antibiotique……..14

Figure 6:A. Mécanisme d'action des entérocoques aux glycopeptide……16

Figure 6:B. Mécanismes de résistance des entérocoques aux glycopeptides.....16

Figure 7: Cycle de transmission des bactéries multirésistante 18

Les abréviations :

ATB : Antibiotique.

BEA : bile-esculine Azide

BMR : Bactérie multirésistante.

CMI : Concentration minimale inhibitrice.

D-ala-D-ala : D-analyl-D-alanine.

ERV : Les entérocoques résistants à la vancomycine

E .feacalis: *Entérococcusfeacalis.*

E .faecium: *Entérococcusfaecium.*

MLSB : Macrolides, Lincosamides et Streptogamine B.

PLP : Protéines liant la Pénicillines.

PYR : la L -pyrrolidonyl-3-naphthylamide

S. aureus : Staphylococcus aureus.

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 multirésistante (Guillot et al ,2014).

Les animaux d'élevages peuvent acquérir une flore bactérienne résistante par différentes voies à savoir : assimilation directe par voie alimentaire basée essentiellement sur les végétaux (fourrages) qui peuvent être facilement contaminés par le sol. De plus, les digestions animales utilisées pour fertiliser les terres sont également une source de contamination qui favorise la diffusion de bactéries pathogènes dans l'environnement. Ainsi le cycle de transmission s'élargie pour atteindre un grand nombre de vivants compris l'Homme (David Francoz et al. 2014).

Les entérocoques sont des hôtes naturels du tube digestif de l'Homme et des animaux. Il a été démontré que les deux espèces prédominantes sont Enterococcus faecalis et Enterococcus faecium responsables d'infections nosocomiales, d'infections du tractus urinaire, bactériémies et d'endocardites (Aguilar-Galvez et al ,2012). Leur résistance aux glycopeptides à émergé d'abord aux Etats-Unis et plus récemment en Europe. Les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) sont un des microorganisme à haut risque de transmissibilité et de développement croisé de résistance aux antibiotiques avec un risque de transférer leur gènes de résistance à d'autres bactéries pathogènes comme le Staphylococcus aureus (Senne et al ,2013).

Synthèse bibliographique

I Généralités et propriétés physiologiques et bactériologiques des entérocoques :

I.1. Historique :

La description originale et officielle de cette souche est donnée par Thiercellin en 1899 qui est une bactérie d'origine intestinale et selon ses critères la bactérie porte le nom Enterococcus. Apres sept ans, un groupe de streptocoque isolé au sein de l'intestin humain est dénommé Streptococcus faecalis par Endrewes et Horder et à la même période une similarité entre Enterococcus et S. faecalis a été découverte. En 1921, Dible propose de rassembler les Enterococcus et S. faecalis dans un groupe isolé à partir de tractus intestinal humain (Flahaut et al.2011).

Mais en 1984 le genre Enterococcus a été séparé du genre Streptococcus selon les résultats des techniques de chimio-taxonomie et de génétiques moléculaires : hybridation ADN-ADN ou ADN-rARN, et séquençage des oligonucléotides de la sous unité 16S de ARN des ribosomes (Garvie et al., 1981 ; Kilpper et al.,1982 ; Farrow et al.,1983 ;Schleifer et al.,1984 ;Ludwingw et al.,1985).

Les enterococcus faecalis et Enterococcus faecium représentent plus de 90% des souches isolées en pathologie humaine (Devriese et al., 1990) .Plus de 44 espèces sont identifiées (Destain et al., 2012; Ladjouzi, 2013) .

I.2. Taxonomie :

A partir de 1930, les entérocoques étaient classés dans le genre Streptococcus (groupe D) et avec le développement de la biologie moléculaire et des nouvelles techniques, ils ont subit une nouvelle classification :

- Règne : Bactéria
- Phylum : Firmicutes
- Famille : Enterococcaceae
- Classe : Bacilli
- l'ordre : Lactobacillales

(Aguilar –Galvez et al. 2012).

I.3. Habitat :

Les entérocoques sont des bactéries ubiquitaires appartenant à la flore commensale du tube digestif de l'Homme et des animaux à sang chaud, dans la cavité buccale, les voies biliaires, les conduits urogénitaux et principalement dans le tractus intestinal; ils sont retrouvés dans les selles de plus de 90% des adultes sains (Flahaut et al. , 2011).

Ils peuvent se retrouver également dans les différentes eaux (douces, usées et de mer), dans le sol ,sur les végétaux et chez les insectes (Bera et al., 2005 ; Binks et al., 2005). Plus exceptionnellement, leur présence est signalée dans le tractus intestinal des animaux à sang froid (Blair et *al.,* 2006).

Une spécificité d'hôte existe malgré que plusieurs espèces cohabitent au sein d'une même niche. Les espèces les plus rencontrées chez l'Homme sont E. faecalis et E. faecium, cette dernière est l'espèce la prédominante chez la volaille et les porcins. Par contre chez les veaux, E. faecalis est l'espèce la plus fréquemment détectée dans les fèces, accompagnée de E. faecium (Sanders ,2005).

I.4. Morphologie :

Les entérocoques sont des cocci à Gram positif de morphologie ovoïde disposés en diplocoques ou en courtes chainettes de 2 à 4 cellules. Ils sont immobiles (à l'exception d'E.casseliflavus), non sporules et rarement capsulés (françois-Ngo et Mainardi, 1998 ; HORAUD et BOUGUENEC 1989)

En microscope électronique, ils ne se distinguent pas des deux genres bactériens voisins : les streptocoques et les lactocoques. Leur seule morphologie ne permet pas non plus de les distinguer avec certitude des autres cocci à Gram positif appartenant également à la famille des Streptococcaceae en particulier des genres Leuconostoc et Pediococcus ni du genre Peptostreptococcus (anaérobies strictes).

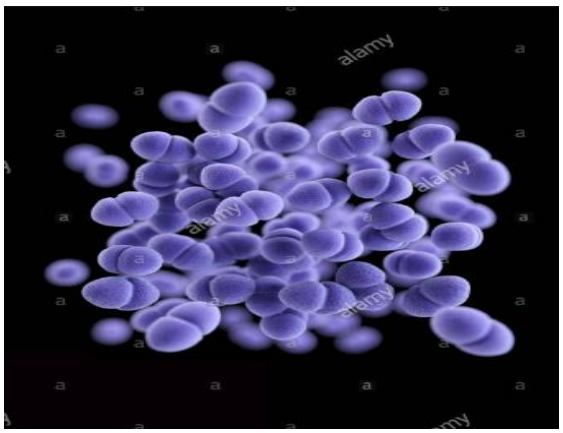

Figure 1 : Entérocoque vue au microscope électronique à balayage (Wikipédia)

I.5. Résistance :

Ce sont des microorganismes qui peuvent survivent en milieu hyper salé, contenant 6,5 g/l de NaCl (propriété halophile) permet avant tout de les distinguer des streptocoques, et un pH compris entre 4.4 et 9.6, mésophiles capables de se développer à des températures allant de 10 à 45°C et dont certaines espèces peuvent résister à des températures de 60°C pendant 30min (Flahaut et al. ,2011 ; Aguilar –Galvez et *al,* 2012).

I.6. Caractères culturaux :

Les entérocoques sont capables de tolérer la présence de 40% de bile et à hydrolyser la L - pyrrolidonyl-3-naphthylamide (PYR) et l'esculine, cette dernière propriété est due à la présence d'une bêta-glucosidase (Weinstock et *al.* 2007). En pratique, cette enzyme est à l'origine de la formation de colonies bleu-verts sur gélose CHROMagar orientation.
La capacité à hydrolyser l'esculine explique aussi la formation d'un halo noir autour des colonies sur gélose bile-esculine (BEA) (Weinstock et *al.,* 2007).Néanmoins, ces propriétés sont autant présentes chez les streptocoques du groupe D comme S. bovis et S.equinus (Weinstock et al., 2007). Pour distinguer rapidement les entérocoques des streptocoques du groupe D, un des caractères les plus discriminatifs est la production de pyrro-lidonyl-arylamidase. Cette propriété, qui peut être reconnue en 4h est constante chez tous les entérocoques (Bosley et al., 1983; Fertally&Facklam, 1987; Freney et al., 1992).Sur gélose au sang, la plupart des souches d'entérocoques sont alpha ou non hémolytique, et le caractère béta hémolytique de certaines souches ou de certaines espèces dépend des conditions de culture (Facklam& Collins, 1989; Weinstock et al. 2007).la particularité des entérocoques à se multiplier sur des milieux usuels à base de peptone (Trypticase soja et Mueller-Hinton) en l'absence de facteurs de croissance constitue un facteur important dans la reconnaissance de ces bactéries (Leclercq, 2001).

Figure 2:Aspect des entérocoques sur gélose milieu chromagar (Wikipédia)

Figure 3 : Aspect des entérocoques sur gélose sélectif Bile Esculine Azide (BEA) (Wikipédia)

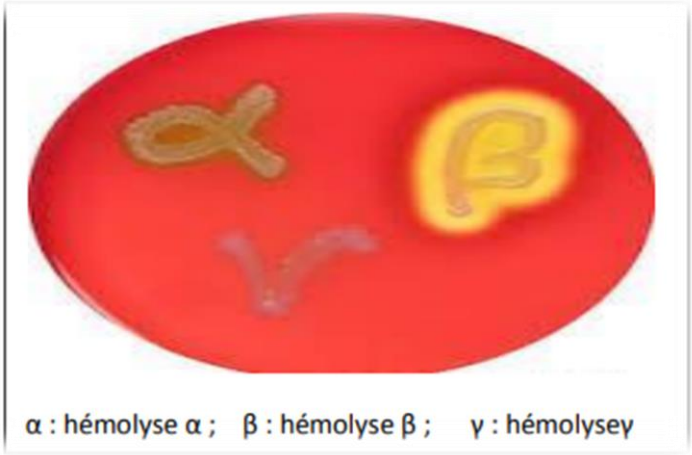

Figure 4: Aspect des entérocoques sur gélose au sang frais (Wikipédia)

I.7. Caractères biochimiques :

Comme les streptocoques et les lactocoques, les entérocoques sont des aéro-anaérobies facultatives, dépourvus de cytochrome, ils sont de ce fait catalase négatif (mais certaines espèces présentent une activité pseudo catalase) bien que le gène codant cette enzyme soit présent au sein de leur génome

Les systèmes automatisés sont d'une grande aide : on peut citer comme exemple les galeries API 20 Strep et ID 32 STREP (Bio Mérieux) (Chauffrey L, 2012).

Les caractères les plus distinguant sont : la production d'acétone (Réaction de Voges-Proskauer), l'hydrolyse de l'arginine, la fermentation des polyalcools et polysaccharides

(mannitol, sorbitol, L-raffinose, saccharose, lactose), tandis que le caractère protéolytique n'est habituellement pas étudié

Les entérocoques sont dotés d'un métabolisme homofermentaires en produisant essentiellement l'acide lactique à partir de la fermentation du glucose, oxydase positive, hydrolysent l'esculine en glucose et en esculitine. Le germe E. feacalis a la capacité de réduire le tellurite de potassium.

En outre, les entérocoques sont capables de métaboliser divers types de sucre comme N acétyle glucosamine, le ribose, le glucose, l'arbutine, le cellobiose, le maltose, le β gentiobiose, le D manose, le β_D_methyleglucopyranose, la salicine et le tréhalose (Schleifer et al., 1984 ; Gentry-Weeks et al., 1999 ; Leeblanc, 2006).

Tableau 1 : les caractéristiques biochimiques des entérocoques

Groupe	Espèces :	Caractères biochimiques :
Ent 1 sous/esp	*E. faecalis* : *E. faecalis var E.liquifaciens*	- Résistante aux téllurite de potassium ; - souche hémolytiques « zymogènes» ; - souche gélatinolytiques ; **NB : Du fait des variants alactolytiques de faibles réactivités métabolique, toutes ses sous/espèces sont désormais réunis en une seule espèce *E.faecalis*.**
Ent 2	- *E. faecium* - *E. gallinarium* - *E. casseliflavus* - *E. mundtii* et *E.sulferus.* - *E. flavescens*	- Hydrolyse l'argenine - Utilise le mannitol et sorbitol. - Mobile n'utilise pas le sorbose. - Mobile à pigmentation jaune. - Pigmentées en jaune. - Utilise le ribose. - **NB : *E. flavescens* désormé regroupées avec *E. casseliflavus* du fait de similitude des gènes D-Ala-D-Ala ligases; confirmés par hybridation ADN-ADN.**
Ent 3	*E. durans* *E. dispar* et *E. hirae*	- Hydrolyse l'argenine. - N'assimilent pas le mannitol et sorbitol.
Ent 4	*E. avium; E.raffinosus ; E.pseudoavium E.malodoratus.*	- Utilisent « L- sorbose ».

I.8. Diagnostic de l'espèce :

Le diagnostic de l'espèce d'entérocoque repose sur des caractères de culture, de mobilité et de pigmentation et sur une batterie de tests biochimiques. La résistance au tellurite de potassium permet de reconnaitre, avec une bonne approximation l'espèce la plus fréquemment isolée chez l'homme : E .faecalis. En effet, plus de 90% des souches de cette espèce peuvent se multiplier en présence de 0,04% de tellurite de potassium en donnant des colonies noires (Facklam& Collins, 1989).La mobilité, observée à l'examen microscopique d'une culture en milieu liquide, ou en milieu mobilité contenant une faible concentration d'agar est caractéristique d'E .casseliflavus et d'E .gallinarum. La pigmentation jaune des colonies est caractéristique de E.casseliflavus, E. mundtii et E. sulfureus (M. D. Collins et *al.,* 1984 ; MartinezMurcia& Collins, 1991)

I.9. Pathogénicité :

- ***Facteurs de virulence :***

Par rapport à d'autres bactéries pathogènes, les entérocoques ne sont pas des germes très virulents. Pour se faire ils ont besoin d'exprimer des facteurs de virulence qui permettent la colonisation et l'invasion des tissus. Parmi les facteurs de virulence les plus étudiés :

- la production de la cytolysine ou ß- hémolysine qui est une toxine peptidique lysant la cellule animale en générant des pores au niveau de la membrane cellulaire. Les gènes de cette toxine sont souvent portés par des plasmides

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

Le phénotype hémolytique associé à l'effet conjugatif accompagné d'agrégation semble être le déterminant important de la virulence de ces germes (trouvé dans 60% des cas d'infection). Environ 85% des souches hémolytiques présentent une réponse d'agrégation pouvant leur donner la capacité d'adhérer aux valves cardiaques et aux cellules épithéliales rénales (Flandrois. J.P.,(1997).,« Bactériologie médicale »,chapitre :« Les bactérie d'intértemedicale »,p127-128-129 Presses universitaire de Lyon .,Ouvrage collectif de l'association des professeurs de bactériologie-virologie-hygiène hospitalière des facultés de médecine., Collection AZAY.)

- ***Pouvoir pathogène :***

Du fait de leur caractère commensal, il est parfois difficile, dans un prélèvement superficiel, de distinguer une infection d'une colonisation (1/3 des isolements). L'infection est plus déterminée par le terrain que par la nature du germe (Lobel. B, Soussy, Claude. Eds. (2007) ; Les infections urinaires ; Edition Springer)

Les entérocoques sont rarement responsable de septicémies mais représente 10 à 15% des causes d'endocardites. Il s'agit le plus souvent d'Enterococcusfaecalis. Le risque de greffe infectieuse sur une prothèse valvulaire est deux fois plus élevé qu'avec les autres germes responsables d'endocardites. Dans plus d'un tiers des cas, la porte d'entrée est urinaire (infection urinaire ou complication d'une résection de prostate)(Flandrois. J.P.,(1997).,« Bactériologie médicale ».,chapitre :« Les bactérie d'intértemedicale ».,p127-128-129 Presses universitaire de Lyon .,Ouvrage collectif de l'association des professeurs de bactériologie-virologie-hygiène hospitalière des facultés de médecine., Collection AZAY.)

Les infections les plus souvent causées par ces germes sont des infections urinaires, biliaires, intra-abdominales ainsi que d'autres maladies telles que méningites, pneumonies, péritonites, des abcès intra-abdominaux, des bactériémies nosocomiales ou des endocardites . La porte d'entrée la plus souvent retrouvée est digestive mais les cathéters peuvent également représenter une source d'infection en milieu médical (Stucki K; Nendaz M ; (2014) Revue Med Suisse ; 10 : 1918-23 ; Service de médecine interne générale ; Département de médecine interne, réhabilitation et gériatrie ; Pr Stephan Harbarth Service des maladies infectieuses Département des spécialités de médecine ; HUG, 1211 Genève 14.).Les entérocoques représentent la deuxième cause des infections nosocomiales (10 à 12%).

Enterococcusfaecalis représente 80-90% des souches d'Enterococcus isolées en clinique, tandis qu'Enterococcusfaecium n'en représente que 5 à 10%. Les autres espèces ne sont qu'occasionnellement rencontrées; La plupart des infections ont une origine endogène ; Les infections à Enterococcus surviennent le plus souvent dans un environnement hospitalier et souvent dans un contexte postopératoire (Juan-Torres A, Harbarth S. (2007). Prevention of primary bacteraemia.Int J Antimicrob Agents; 30(Suppl. 1):S80-7.)

I.10. Mode de Transmission :

La transmission des entérocoques dans le cas où elle existe, peut-être :

- D'un sujet à l'autre

- Par les mains du personnel soignant, qui peut lui-même être colonisé.

- La contamination croisée directe semble rare.

- La résistance des Entérocoques à de nombreux antibiotiques et en particulier aux céphalosporines de troisième génération et aux aminosides leur permet de survivre et proliférer chez les patients recevant ces traitements et donc favorisant ces infections nosocomiales. (Flandrois. J.P.,(1997).,« Bactériologie médicale ».,chapitre :« Les bactérie d'intértemedicale ».,p127-128-129 Presses universitaire de Lyon .,Ouvrage collectif de l'association des professeurs de bactériologie-virologie-hygiène hospitalière des facultés de médecine., Collection AZAY.)

II. Résistance des entérocoques aux antibiotiques :

Les antibiotiques sont utilisés depuis les années 50 en médecine vétérinaire dans le but de traiter et de contrôler les maladies infectieuses d'origine bactériennes chez les animaux de rente et les animaux de compagnie (Sandars, 2005).

II.1. Définition du terme antibiotique :

Les antibiotiques sont des médicaments utilisés pour prévenir et traiter les infections bactériennes; en appelle antibiotique, toute substance chimique agissant de manière spécifique sur une étape du métabolisme des bactéries (antibiotiques antibactériens) (Organisation mondiale de santé, OMS, 2016).

Ces substances sont d'origine naturelle, semi-synthétique ou synthétique **(**Delarras C. 2007) ; interagissant avec les bactéries (agent antibactériens) ou les champignons (agents antifongiques) par l'intermédiaire de cible qui sont spécifiques soit d'un antibiotique soit d'une famille d'antibiotiques (Berch P et *al,* 2003).

II.2. Mécanismes d'actions des antibiotiques (Flandrois. J.P, (1997) :

Tableau 1: Mécanismes d'action des antibiotiques (Flandrois. J.p. 1997).

Famille d'antibiotiques	Mécanismes	Bactériostase	Bactériocidie
β – Lactamines	**Inhibition de la synthèse du peptidoglycane**		
	Inhibition des PLP (Activité Transpéptidase) par analogie structurale du cycle β – Lactame avec le dipeptide terminale D-Ala-D-Ala du précurseur disaccharide-pentapeptide.		+
Glycopeptides	Fixation sur le dipeptide terminale D-Ala-D-Ala du disaccharide-pentapeptide empêchant par encombrement stérique, l'action des transglycosilases.	+	
Fosphomycine	Inhibition de la pyruvyle – transférase cytoplasmique qui permet la formation d'acide N-AcétylMuramique.		+

Aminosides	**Inhibition de la synthèse protéique :**		
	Fixation sur la sous-unité 30 S et /ou 50 S du ribosome Inhibition de la translocation du peptide en formation	+	
Tétracycline	Fixation de la sous-unité 30S du ribosome ; Inhibition de la fixation de l'Aminoacyle –t ARN sur son site ribosomale.	+	
Phénicols	Fixation de la sous-unité 50S ; Inhibition de la liaison peptidique.	+	
Macrolides	Fixation sur la sous-unité 50S ; Inhibition de la fixation de l'Aminoacyl-tARN de la liaison peptidique ; ou de la translocation.	+ + +	+/-
Polymixines	**Altération des membranes :**		
	Désorganisation membranaire par fixation sur les phospholipides des membranes externes et cytoplasmique.		+

Quinolones	**Inhibition de la synthèse des Acides nucléiques :**		
	Formation d'un complexe ADN-Gyrase-Quinolone ; Arrêt de la synthèse de l'ADN		+
Triméthoprime sulfamides	Inhibition de la synthèse des folates ; Précurseur des bases puriques.	+ +	
Rifamycine	Inhibition de la synthèse des ARN messagers par fixation sur l'ARN polymérase	+	
Nitroimidasolés	Fixation sur l'ADN et fragmentation		+/-

II.3. Mode d'utilisation :

L'usage des antimicrobiens dans l'élevage se fait selon différentes modalités à savoir :

- **Effet préventif:** administration d'antibiotiques à des doses thérapeutiques ou sub-thérapeutiques à des animaux à risque de développer la maladie.

- **Effet métaphylactique:** administration d'antibiotiques à des doses thérapeutiques à des animaux qui sont malades et qui sont soit en incubation de la maladie ou à fort risque de la développer.

- **Effet curatif :** administration des antimicrobiennes à des doses thérapeutiques qui ce fait en majorité dans l'eau ou dans la nourriture (Chatellet, 2007).

Les principales molécules d'antibiotiques utilisées par les éleveurs en filière bovine, en France, sont représentées par les aminosides (40%), les pénicillines (42%), tétracyclines (30%) et les polypeptides (27%) (Cazeau et *al*. ,2010).

Cependant, en Europe, hors pays nordiques la plupart des animaux d'élevage reçoivent des compléments alimentaires avec un antibiotique administré à faible dose dans l'alimentation animale (100% chez le veau, 95% chez le poulet et 35% chez les bovins)

(Corpet, 2000). En revanche, en absence de la maladie, les antibiotiques sont administrés dans le but d'améliorer la croissance et favoriser le gain de poids des animaux (Dardenne et *al*, 2002)

Par ailleurs, l'utilisation des antibiotiques comme promoteurs de croissance favorise une augmentation du taux de résidus d'antibiotiques dans les denrées animales (viandes, les abats, lait,…) (Mensah et *al*, 2014) et sélectionne également des bactéries résistantes chez l'animal et peuvent être rejetés dans l'environnement (Organisation Mondial de la santé, 2017).

II.4. Mécanismes de résistance des entérocoques aux antibiotiques :

Il existe de nombreuses molécules d'antibiotiques mais on peut les regrouper selon leur cible en cinq grands groupes : les antibiotique qui agissent sur la paroi, la membrane, la synthèse des protéines, la synthèse des acides nucléiques et des antibiotiques agissant sur le métabolisme intermédiaire.

Les premières souches d'entérocoques résistant aux glycopeptides (vancomycine, téicoplanine) ont été isolées en 1986 ; elles se caractérisent par une résistance naturelle aux pénicillines et une résistance naturelle de bas niveau aux aminosides (Leclercq R, 1997) L'espèce *E. faecalis*se caractérise en plus par une résistance naturelle aux lincosamides et aux sulfamides (Quincampoix et Mainardi, 2001).

II.4.1. Résistance naturelle :

Les entérocoques se caractérisent par une résistance naturelle de bas niveau vis-à-vis de nombreux antibiotiques tel que les aminosides (due a une anomalie de transport membranaire de ces antibiotiques), à la clindamycines, aux lincosamines, aux sulfamides, aux quinolones et aux ß-lactamines. La résistance à ces dernières est liée à la présence d'une PLP particulière qui est la PLP5 de faible affinité pour les pénicillines. Cette PLP5 est d'une CMI élevée qui est dix à 100 fois supérieure à celle observée pour les autres streptocoques. Les céphalosporines sont naturellement inactives sur les entérocoques (Quincampoix et Mainardi, 2001) .

II.4.2. Résistance acquise :

- **Résistance aux aminosides :**

La résistance acquise aux aminosides est associée à trois mécanismes à savoir ; altération

de la cible ribosomale, modification de transport de l'antibiotique et détoxification enzymatique de l'antibiotique. Cette dernière liée à la présence d'enzymes modificatrices des aminosides qui sont divisées en trois classes en fonction de la réaction qu'elles catalysent (Dut-kamalen et Courvalin, 1994).

- **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 et Mainardi, 2001).

- **Résistance par modification de la cible :**

Elle est le fait d'une méthylase codée par les gènes *ermA* ou *ermB*. Ces gènes présentent 100 % d'homologie avec les déterminants *erm* impliqués chez *S.aureus* et entraînent des phénotypes de résistance MLSB constitutif ou inductible (Portillo A et al, 2000).

- **Existence d'un mécanisme d'efflux :**

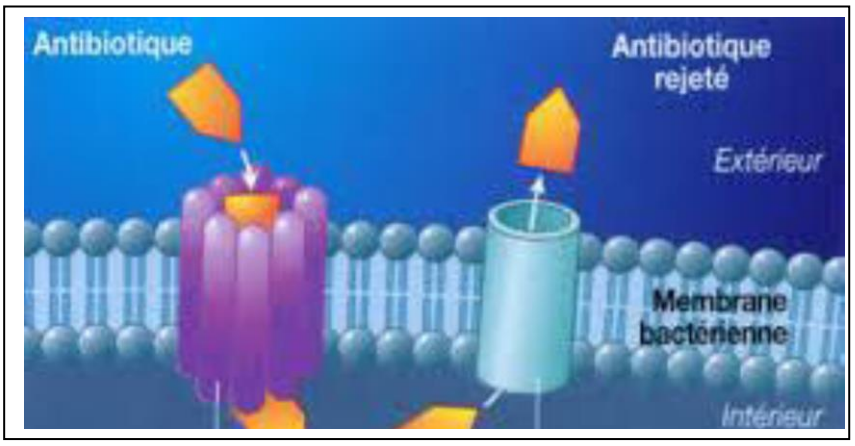

Figure 05 : Mécanisme d'efflux d'un antibiotique

Deux déterminants sont impliqués chez les entérocoques dans le mécanisme d'efflux **(Figure 05):**

– le gène *msrC*:

Le gène *msrC* est retrouvé de manière ubiquitaire chez les *E. faecium*. Ce gène, chromosomique, code pour une protéine impliquée dans l'efflux de l'érythromycine, de la pristinamycine et de la virginiamycine (composé A) (Quincampoix et 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 détermine « le phénotype M » (Leclercq R, 1997).

- **Résistance aux ß-lactamines :**

Deux mécanismes de résistance sont impliqués chez les entérocoques à savoir : la résistance par production d'une pénicillinase plasmidique qui a été rapportée pour la première fois en 1981 chez *E. faecalis* et la résistance par modification de la cible (mutation au niveau du gène codant pour la PLP5 décrite chez *E.faecium*) (Gutmann, 1994 ; Quincampoix et Mainardi., 2001).

- **Résistance aux glycopeptides**

Les glycopeptides sont des inhibiteurs de synthèse de la paroi bactérienne. Ces molécules de taille importante forment des complexes délétères avec le dipeptide terminal (D-alanyl-D-alanine) des précurseurs du peptidoglycane. Le dipeptide ainsi fixé ne peut s'intégrer de manière normale au peptidoglycane déjà formé (Didier H, 2008).

L'activité de la vancomycine est déterminée par la spécificité du substrat des enzymes qui déterminent la structure des précurseurs du peptidoglycane (Courvralin, 2006).

Le mécanisme de résistance à la vancomycine est lié à la présence d'opéron qui code pour les enzymes impliquées dans la synthèse des précurseurs modifiés de la paroi (terminé par Dala-D-lactate ou D-ala-D-serine) (Cattoir et Leclerq, 2010).

Selon les critères phénotypiques et génotypiques, il existe neuf types de résistance aux glycopeptides dont *van* (A, B, D, E, G, L, M, N).

- Phénotype VanA :

le gène vanA code pour une enzyme (ligase) permettant la naissance d'un dipeptide terminal anormal (D-alanyl-D-lactate) de faible affinité pour les glycopeptides **(Figure6)**. Le déterminant de cette résistance, inductible par les glycopeptides et de haut niveau (CMI de 64 à > 1 000 µg/mL pour la vancomycine et CMI = 16–512 µg/mL pour la teicoplanine) est porté par un plasmide (ou transposon) (Quincampoix et Mainardi, 2001).

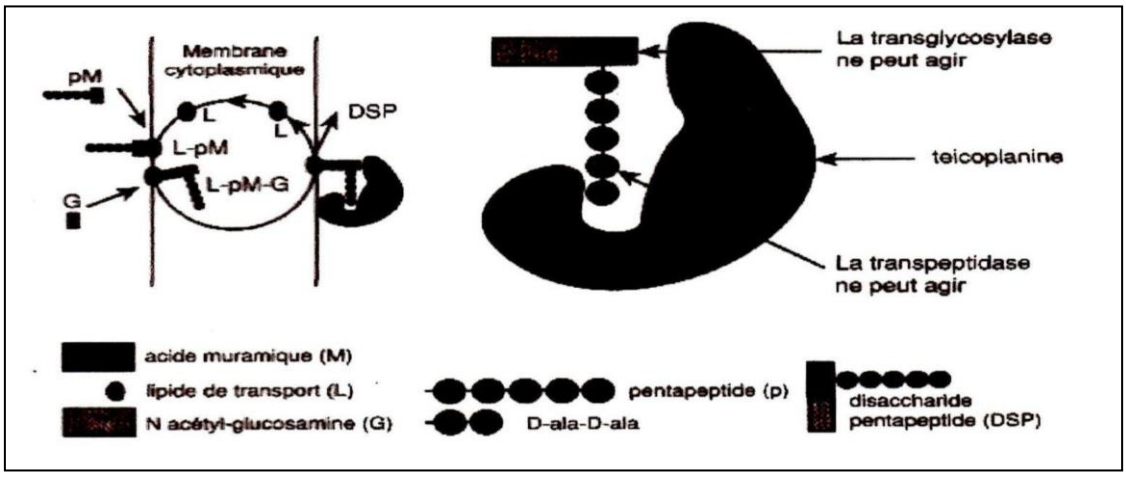

Figure 06 : A. Mécanisme d'action des entérocoques aux glycopeptides (Quincampoix et Mainardi, 2001).

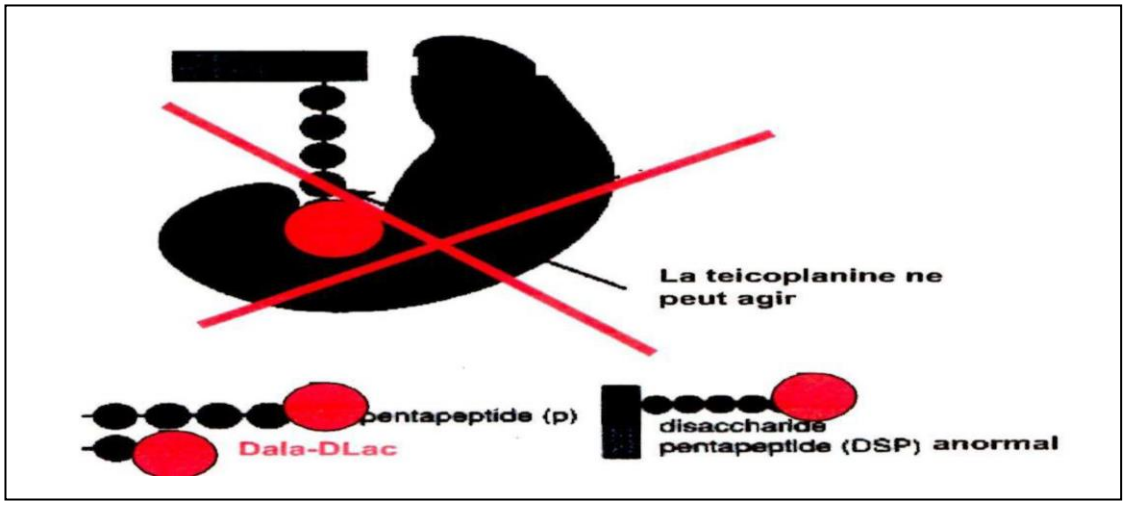

Figure 06 : B. Mécanismes de résistance des entérocoques aux glycopeptides (Quincampoix et Mainardi, 2001).

- phénotype VanB :

Le gène vanB, chromosomique, est retrouvé chez *E. faecium* et chez *E. faecalis*; La résistance est inductible par la vancomycine (CMI = 8–1 024 µg/mL) et non inductible par la teicoplanine (CMI = 0,5–1 µg/mL); Les deux protéines VanA et VanB sont proches en terme de structure et codent pour des ligases remplaçant le dipeptide D-alanyl-D-alanine terminal par du D-alanyl-D-lactate (Didier H, 2008).

– phénotype VanD :

Décrit uniquement chez une souche d'*E. faecium*. Le gène vanD code également pour une ligase responsable de la formation d'un dipeptide terminal D-alanyl-D-lactate. Les CMI des glycopeptides sont de 64 µg/mL et 4 µg/mL pour la vancomycine et la teicoplanine respectivement (Quincampoix et Mainardi, 2001).

-**phénotype VanE :**

Ce déterminant a été impliqué chez *E.faecalis* dans la formation d'un dipeptide terminal de forme D-ala-D-ser. Les CMI qui en résultent sont de 16 µg/mL pour la vancomycine et de 0,5 µg/mL pour la teicoplanine (Fines M et *al*, 1999).

En France, l'incidence des entérocoques résistants à la vancomycine reste faible (< 2 %), mais ces organismes, souvent multirésistants, sont responsables d'épidémies aux États-Unis et au Royaume-Uni (Didier H, 2008).

II.4.3. Les voies de transmission des BMR :

L'usage abusif des antimicrobiens ou leur utilisation inadéquate dans l'élevage chez les animaux destinés à la production alimentaire développe la sélection des bactéries multi résistantes tel que les ERV qui peuvent être transmis essentiellement de l'animale à l'éleveur, et particulièrement à l'Homme par contacte directe ou via la chaine alimentaire. Aussi, il faut ajouter la contamination de l'environnement (eau, sol et végétaux) par la matière fécale des animaux (David Francoz et al . ,2014 ; Traoré et al. ,2002).

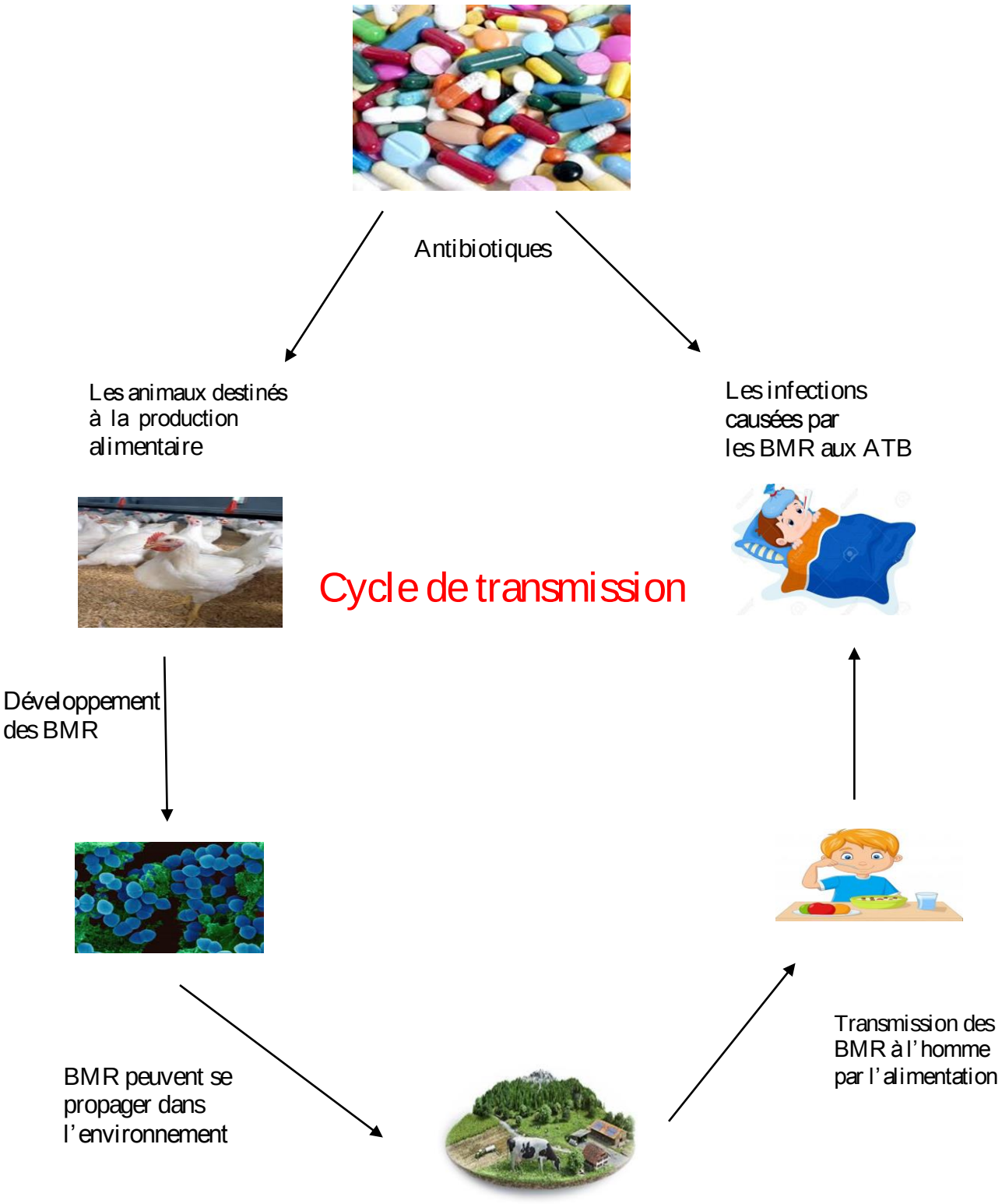

Figure 07: Cycle de transmission des bactéries multirésistante

Conclusion

Conclusion :

La résistance à toucher une grandes gamme de familles d'antibiotiques y compris la famille des β- Lactamines, les aminosides, macrolides, polypeptides les quinolones, glycopeptides ainsi que d'autres molécules, avec des proportions élevées et variantes et à fin de prévenir et maitriser les conséquences de la résistance aux antibiotiques, des mesures doivent être prisent agissant sur les facteurs conditionnant leur émergence.

En fin, une recherche active de nouvelles molécules, fondée sur une connaissance approfondie des mécanismes génétiques et biochimiques de la résistance et la mise en évidence de nouveaux sites d'action intra-bactériens, doit être développée pour limiter les échecs thérapeutiques.

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). BiotechnolAgron Société Environ. 16:67.

Berch P., Kayal S ., Poyart C., Nassif X. (2003). « Bactériologie générale », PCEM 2, Faculté de medecine Neker-Enfants malades.

Bera, A., R. Beswas, S. Herbert, E. Kulausovic, C. Weidenmaier, A. Peschel, and F. Götz. (2007). Influence of wallteichoicacid en lysozymresistance in Staphylococcus aureus. J. Bacteriol 189, 280-283

Blair, D. E., O. Hekmat, A. W. Schüttelkopf, B. Shrestha, k. Tokuyasu, S. G. Withers, and D. M. F. van Aalten. (2006). Structure and mechanism of chitin deacetylase from the fungal pathogen colletotrichumlindemuthianum.Bio-chemistry 45, 9416-9426.

Bosley et al., 1983; Fertally&Facklam, 1987; Freney et al., 1992. Bosley, G. S., Facklam, R. R. & Grossman, D. (1983).Rapid identification of enterococci.J Clin Microbiol 18, 1275–1277.

Cattoir V, Leclercq R. (2010). Les entérocoques résistants aux glycopeptides.

médecine/sciences;26:936–942.

Chatellet M-C. (2007). Modalités d'utilisation des antibiotiques en élevage bovin: enquête en Anjou. PhD Thesis; Thèse de doctorat, Faculté de médecine de Créteil, Créteil, France.

Chauffrey L. (2012). Colonisations et infections urinaires à entérocoque chez l'homme : Analyse clinico-microbiologie de 173 patients.

Corpet, 2000 Mechanism of antimicrobial growth promoters used in animal feed. Rev Médecine Vét. 151:99–104.

Courvalin P. (2006). Vancomycin resistance in gram-positive cocci. Clin Infect Dis;42:S25–S34.

Dardenne P, Vandeplas S, Romnee JM, Boudry C, Baeten V, Berben G et Renaville R.(2002). Sécurité alimentaire et traçabilité.

David Francoz DMV, Roy J-P, Labrecque O. (2014). Bien utiliser les antibiotiques chez les bovins, pourquoi et comment?

Delarras C. (2007). Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyses ou de contrôle sanitaire. Edition TEC& DOC. Lavoisier.

Devriese, L. A., Ceyssens, K., Rodrigues, U. M. & Collins, M. D. (1990). Enterococcuscolumbae , a speciesfrom pigeon intestines. FEMS MicrobiolLett 71, 247–251.

Destain et al., 2012; Ladjouzi, 2013. Destain, J., Thonart, P., Dubois-Dauphin, R., Campos, D. &Aguilar-Galvez, A. (2012). Les entérocoques : avantages et inconvénients en biotechnologie (synthèse bibliographique). Base

Didier H, (2008). Directeur général de la santé; contrôle des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) : Etat des lieux en France ; n 42 – 42. BEH (Boulettin Epidémiologique Hebdomadaire) ; Institue de Veille Sanitaire (InVS) ; coordination scientifique du numero :Roland Leclercq; Centre national des références associés des enterocoques, Caein ; Bruno coingnard, Institue de veille sanitaire, Saint-Mauris, France.

Facklam& Collins, 1989 . Facklam R., Hollis D., Collins M.D. (1989).Identification of Gram-positive coccal and coccobacillaryvancomycin-resistant bacteria.J Clin Microbiol 27, 724-30.

Fines M, Perichon B, Reynolds P, Sahm DF, Courvalin P. (1999). VanE, a new type of acquired glycopeptide resistance in *Enterococcus faecalis* BM4405. Antimicrob Agents Chemother ; 43 :2161-4.

Flahaut S, Boutibonnes P, Auffray Y. (2011). Lesenterocoques dans 19environnement proche de 19homme.

Flandrois. J.P.,(1997). « Bactériologie médicale ».,chapitre :« Les bactérie d'intérte medicale ».,p127-128-129 Presses universitaire de Lyon .,Ouvrage collectif de l'association des professeurs de bactériologie-virologie-hygiène hospitalière des facultés de médecine., Collection AZAY.)

françois-Ngo et Mainardi, 1998 ; HORAUD et BOUGUENEC 1989

Guillot J-F, Bastien J, Bertin J, Bousquet-Melou A et Bruneau M. (2014). Evaluation des risques d'émergence d'antibiorésistances liés aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale. ANSES.

Garvie et al., 1981 ; Kilpper et al.,1982 ; Farrow et al.,1983 ;Schleifer et al.,1984 ;Ludwingw et al.,1985.

Juan-Torres A, Harbarth S. (2007). Prevention of primary bacteraemia.Int J Antimicrob Agents;30(Suppl. 1):S80-7

Leclercq R. (2001). Faut-il identifier les entérocoques, et comment? Lett Infect 16:217–221.

Leclercq R. (1997). Enterococci acquire new kinds of resistance. Clin Infect Dis ; 24(suppl 1) : 9080-4.

Lobel. B, Soussy, Claude. Eds. (2007) ; Les infections urinaires ; Edition Springer.

M. D. Collins et al., 1984 ; MartinezMurcia& Collins, 1991) M. D. Collins, D. Jones, J. A. E. FARROW, R. Kilpper-balz& K. H. SCHLEIFER. (1984). Enterococcusavium nom. rev.,comb. nov.; E. casselijlavus nom. rev.,comb. nov.; E. durans nom. rev.,comb. nov.; E. gallinarumcomb. nov.;.

Mensah SEP, Koudandé OD, Sanders P, Laurentie M, Mensah GA, et Abiola FA. (2014). Résidus d'antibiotiques et denrées d'origine animale en Afrique: risques de santé publique. Rev Sci Tech Int Epiz. 33:975–986.

Organisation mondiale de santé ; OMS; 2016

Organisation Mondiale de la Santé O. (2017). Lignes directrices de l'OMS pour l'utilisation chez les
animaux de rente destinés à l'alimentation humaine des antimicrobiens importants pour la médecine humaine.

Portillo A, Ruiz-Larrea F, Zarazaga M, Alonso A, Martinez JL,Torres C. (2000). Macrolide resistance genes in *Enterococcus spp*. Antimicrob Agents Chemother ; 44 : 967-71.

Quincampoix, J.L Mainardi ; (2001). Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif ; Réanimation ; Service de microbiologie clinique, Edition scientifiques et médicales Elsevier SAS.

(Senne et al ,2013).

Sanders P. (2005). L'antibiorésistance en médecine vétérinaire: enjeux de santé publique et de santé animale.

Schleifer et al., 1984 ; Gentry-Weeks et al., 1999 ; Leeblanc, 2006. Schleifer, K., Kilpper-Bälz, R.(1984). Transfert of Streptococcus faecalis and Streptococcus faecium to the genus Enterococcus nom. Rev. as Enterococcus faecalis comb. nov.and Enterococcus faecium comb. Nov Int J SystBacteriol 34(1), 31-34.

Stucki K; Nendaz M ; (2014) Revue Med Suisse ; 10 : 1918-23 ; Service de médecine interne générale ; Département de médecine interne, réhabilitation et gériatrie ; Pr Stephan Harbarth Service des maladies infectieuses Département des spécialités de médecine ; HUG, 1211 Genève 14.)

Traoré O, Souweine B, Leclercq R. (2002). Dans quelles situations instituer des précautions de type «contact» chez les patients porteurs de bactéries multirésistantes? a. Réanimation. 11:451–463.

Weinstock et al., 2007).