



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

**ETUDE DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DES
ENTEROCOQUES ISOLES CHEZ LA VOLAILLE**

Présenté par
ALILI ZINEB

Devant le jury :

Président :	HAMMAMI, N	MCA	ISV Blida
Examineur :	SALHI, O	MCB	ISV Blida
Promotrice :	YOUSFI, S	MAA	ISV Blida
Co-promoteur :	MSELA, A	MAA	ISV Blida

Année : 2019/2020

Remerciements

Je tiens à remercier ALLAH le tout puissant de m'avoir donné le courage , la force ,
et la patience d'accomplir ce modeste travail.

En second lieu , je tiens à remercier Mme YOUSFI , ma promotrice , et Mr MSELA , mon
co-promoteur , pour tout leurs soutien , l'aide , l'orientation , la guidance qu'ils m'ont
apportés , lors de la réalisation de mon mémoire.

Mon gratitude s'adresse également aux membres de jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon
mémoire en acceptant d'examiner mon travail et de l'enrichir par leurs propositions

Présidente Mme : N . HAMMAMI

Examineur : O. SALHI

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin a la
réalisation de mon travail.

Dédicaces

A mes très chers parents :

Aucune dédicace n'est susceptible de vous exprimer la profondeur de mon amour , de mon estime et l'infinie reconnaissance pour tous les sacrifices consentis avec dévouement pour mon éducation et mes longues années d'études.

Ce travail , et ce que je suis aujourd'hui sont le fruit de toutes les peines et tous les sacrifices que vous n'avez cessé de déployé.

Nulle déclaration ne m'allégerais de la lourde responsabilité dont je me sens investie à votre égard , qu'ALLAH le tout puissant , vous comble de santé , de prospérité et vous accorde une longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour...

A mes chères sœurs qui font mon bonheur :

SOUMIA , MERIEM , et MARIA ,
et mon neveu ABDERRAHMENE .

A mon futur mari : SAID

qui a toujours été à mes cotés quand j'avais le plus besoin de lui , à ma belle famille .

A mes très chers amies : NARIMANE , WAFIA , AHLEM , OUARDA , WAFI , WISSEM et toutes les autres que je n'ai pas cité , je dédie ce travail en hommage à tous les moments agréables que nous avons vécu ensemble , veuillez trouver l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès , de bonheur , et de bonne santé...

Résumé

Les entérocoques font partie de la flore normale intestinale des animaux et des humains. 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. A chaque progrès thérapeutique en termes d'antibiothérapie, le monde bactérien a su développer plus ou moins rapidement des mécanismes de résistances, les entérocoques en sont un des exemples les plus actuels. Les espèces *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* sont importantes en santé publique; elles ont un rôle non négligeable dans les infections nosocomiales.

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 clés : Entérocoques, Infections nosocomiales, Résistance aux antibiotiques, Volaille.

ملخص

المكورات المعوية هي جزء من النباتات المعوية الطبيعية للحيوانات والبشر. أظهرت العديد من الدراسات أن المكورات المعوية ذات الأصل الحيواني يمكن أن تمثل خزاناً من جينات مقاومة للمضادات الحيوية للمجتمع البشري والحيواني مع تقدم علاجي من حيث العلاج بالمضادات الحيوية ، تمكن العالم البكتيري من تطوير آليات المقاومة بسرعة أكبر، و المكورات المعوية هي واحدة من أحدث الأمثلة لهذا .

المكورات المعوية البرازية مهمة في الصحة العامة؛ لديهم دور كبير في عدوى المستشفيات.

الهدف من هذا العمل هو عمل تركيب ببيولوجرافي حول المعرفة الحالية للمكورات المعوية وكذلك مقاومتها للعائلات المختلفة من المضادات الحيوية.

الكلمات المفتاحية: المكورات المعوية ، عدوى المستشفيات ، مقاومة المضادات الحيوية ، الدواجن.

Abstract

Enterococci are part of the normal intestinal flora of animals and humans. Several studies have shown that enterococci of animal origin can represent a reservoir of antibiotic resistance genes for the human and animal community. With each therapeutic progress in terms of antibiotic therapy, the bacterial world has been able to develop resistance mechanisms more or less quickly, enterococci are one of the most current examples. *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* are important in public health; they have a significant role in nosocomial infections.

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

Keywords: Enterococci, Nosocomial infections, Antibiotic resistance, Poultry.

Liste des figures

	Titre des figures	Page
Figure 1:	Entérocoques vus au microscope électronique.....	3
Figure 2:	Mécanismes de résistance de la bactérie.....	9
Figure 3:	Mécanisme d'action des glycopeptides sur les entérocoques	14
Figure 4:	Mécanisme de résistance des entérocoques aux glycopeptides.....	14

Liste des tableaux

	Titre du tableau	Page
Tableau 1 :	Caractères principaux des entérocoques.....	4
Tableau 2 :	La résistance de l'espèce <i>E. faecium</i> aux principales familles_	
	d'antibiotiques.....	15

Liste des abréviations

Ace :	Adhésine au collagène d' <i>E. Faecalis</i> .
ARN :	Acide ribonucléique.
E :	<i>Enterococcus</i> .
Esp :	Protéine de surface d'entérocoque.
CMB :	Concentration minimale bactéricide.
CMI :	Concentration minimale inhibitrice.
D-Ala-D-Ala :	D- Alanyl- D-Alanyl.
MEC :	Matrice extracellulaire.
MLS :	Macrolides-Lincosamides-Streptogramines.
PB :	Paire de base.
PLP :	Protéines liant la Pénicilline.
SA :	Substances d'agrégation.
VAN :	Vancomycine.

Sommaire

Remerciements

Dédicaces

Résumé

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction..... 1

Synthèse bibliographique

Chapitre 1 : Principales caractéristiques du genre *Enterococcus*

1. Taxonomie.....	2
2. Caractères généraux.....	2
2.1. Caractères morphologiques.....	2
2.2. Caractères culturels.....	3
2.3. Caractères biochimiques.....	3
3. Niches écologiques.....	4
4. Facteurs de virulence.....	5

Chapitre 2 : La résistance aux antibiotiques des entérocoques

1. Résistance intrinsèque.....	9
2. Résistance acquise.....	11

Références bibliographiques..... 16

Introduction

Introduction

La découverte des antibiotiques a complètement révolutionné l'histoire des pathologies infectieuses et depuis les phénomènes de résistance n'ont cessé de s'accroître. Les glycopeptides qui étaient considérés comme alternative dans certains échecs thérapeutiques dans le traitement des infections dues aux bactéries à Gram positif sont actuellement confrontés à des problèmes de résistance notamment chez les entérocoques.

Les entérocoques sont des bactéries lactiques utilisées depuis des siècles dans l'industrie alimentaire. Ces micro-organismes jouent un rôle essentiel dans la conservation et dans la qualité bactériologique des aliments. Cependant, ce sont des marqueurs de contamination fécale (Aguilar-Galvez *et al.* 2011). En effet les entérocoques sont très répandus dans la nature et peuvent être retrouvés dans le sol, les plantes, l'eau et la nourriture (Teixeira *et al.* 2007), sauf que leur habitat le plus important reste l'intestin de l'homme et des animaux à sang chaud (105-108 UFC/g de la matière fécale) (Murray, 1990 ; Devriese *et al.* 2006).

Les entérocoques sont des bactéries commensales non virulentes, néanmoins elles peuvent passer du stade commensal au stade pathogène opportuniste (Mutnick *et al.* 2003). Ainsi, les infections à entérocoques sont principalement d'origine endogène, elles proviennent directement du microbiote digestif du patient, mais de nos jours, une forte contamination exogène, est aussi démontrée (Hidron *et al.* 2008 ; Werner *et al.* 2008 ; Arias *et al.* 2010).

Ces bactéries sont dangereuses du fait de leur multirésistance naturelle à de nombreuses familles d'antibiotiques : la famille des β -Lactamines puis celles des aminosides et des quinolones, aggravée ces dernières années par l'émergence de souches résistantes aux glycopeptides vancomycine et beaucoup d'autres familles d'antibiotiques. Leur capacité d'évolution de résistance se caractérise par leurs phénotypes de résistance aux antibiotiques, ainsi que par leur grande faculté d'acquisition de nouveaux mécanismes de résistance que ce soit par l'intermédiaire de transferts de matériel génétique au sein d'une même espèce bactérienne ou entre espèce différentes.

C'est dans cet ordre d'idée que nous sommes proposés de faire une synthèse bibliographique sur les entérocoques et l'état actuel de multirésistance de ces germes aux antibiotiques.

Synthèse bibliographique

Chapitre 1:

Principales caractéristiques de genre *Enterococcus*

1. Taxonomie :

Les entérocoques étaient, à l'origine, rattachés au genre *Streptococcus*, et classés dans le groupe D, car ils présentent très souvent, à leur surface, l'antigène D de la classification de Lancefield (80 % des souches isolées chez l'homme). En 1984, ils ont été individualisés pour former un genre à part, notamment sur des critères génétiques (ARN 16s ribosomal), les deux principales espèces importantes en clinique sont *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*, le premier se retrouvant plus fréquemment que le second (90% vs 10% environ).

Classification du genre *Enterococcus* selon la modification du « Bergey's Manual of systematic bacteriology » :

▪ Domaine : Bacteria

Règne : Bacteria

Division : Firmicutes

Classe : Bacilli

Ordre : Lactobacillales

Famille : Enterococcaceae

Genre : *Enterococcus*

Quelques espèces :

✓ *E.faecalis*

E.faecium

E.avium

E.durans

E. gallinarum

2. Caractères généraux :

2.1. Caractères morphologiques :

Les entérocoques (figure 1) sont des cocci ovoïdes à Gram positif disposés en diplocoques ou en courtes chaînettes, non sporulés, immobiles (à l'exception d'*E. casseliflavus*) (Francois-Ngo et Mainardi, 1998 ; HORAUD et LE BOUGUENEC, 1989).

La surface cellulaire de quelques souches d'*E.faecalis* examinée par microscopie électronique montre la présence de fimbriae.



Figure 1: Entérocoques vus au microscope électronique (Source internet).

2.2. Caractères cultureux :

Les entérocoques poussent sur milieu ordinaire, mais plus facilement sur gélose au sang (24h à 37°C) (Berche *et al.* 1988) en raison de ces exigences nutritives. Ils donnent des colonies de 1 à 2 mm, opaques, grisâtres, bombées et à bord régulier (Le Minor et Veron, 1982). Ils sont anaérobies facultatifs (Schleifer *et al.* 1984). Ces bactéries sont aptes à survivre dans des conditions hostiles, sont des microorganismes mésophiles qui se développent dans une gamme de température allant de 10 à 45°C avec un optimum de 35 à 37°C (Higashid *et al.* 2005). Certaines espèces ont une grande résistance aux facteurs environnementaux, en particulier la température (30 min, à 60°C). Ils peuvent également hydrolyser l'esculine en présence de 40% de bile par une bêta-Glucosidase, 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 sans 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 ; Hancock et Gilmore, 2000).

2.3. Caractères biochimiques :

De nombreuses réactions biochimiques ont été décrites pour le diagnostic des entérocoques, généralement sont catalase négative (Schleifer *et al.* 1984), dépourvus de cytochromes oxydases, de nitrate réductase, exigeants en facteur de croissance. De plus, la majorité des entérocoques ne produisent pas d'indole, ni d'hydrogène sulfureux. Ils sont positifs au test de voges-proskauer (Schleifer *et al.* 1984 ; Le Blanc, 2006).

Les entérocoques sont homofermentaire, ils produisent essentiellement de l'acide lactique et en quantité moindre, de l'acétate, et de l'éthanol. Les produits finaux du métabolisme peuvent changer en fonction de la présence ou non de l'oxygène. En anaérobiose, le lactate est le

principal produit du métabolisme du glucose. Tandis qu'en condition d'aérobiose, les produits du métabolisme sont l'acétate et le CO₂. Ils sont capables de métaboliser divers types de sucres comme le lactose, le ribose, le tréhalose, le glucose et le maltose (Schleifer *et al.* 1984 ; Le Blanc, 2006).

Tableau 1 : Caractères principaux des entérocoques (Delarras, 2007).

Morphologie	Cocci de 0.6 à 1µm en moyenne, ovalaires, isolés, en diplocoques, chaînettes ou chaînes.
Coloration de Gram	Gram+
Mobilité	Immobilés
Type respiratoire	Anaérobies facultatifs
Catalase	Négative
Conditions de culture	-Température générale : de +10 à +43°C. -Température optimal : 37°C. -pH optimal : de 7.2 à 7.4 ; croissance à pH 9.6. -Croissance dans des milieux hostiles à 6.5% de NaCl ou à 40% de bile.
Milieux de culture d'usage courant	Gélose nutritive, Gélose trypticase soja...

3. Niches écologiques :

Les entérocoques sont des bactéries ubiquistes, présentes dans différentes niches écologiques telles que le tractus intestinal des mammifères dont l'homme, plus rarement au niveau du vagin ou de la cavité buccale (Schloissnig *et al.* 2013 ; Beargie *et al.* 1975). Ils sont également retrouvés chez d'autres espèces animales dont les reptiles, les oiseaux et même les insectes (Gilmore *et al.* 2013 ; Flahaut *et al.* 1997 ; Deibel *et al.* 1963 ; Mundt *et al.* 1962).

Leur présence a même été démontrée chez certaines espèces animales préhistoriques auxquelles ils ont su s'adapter en évoluant avec les habitudes de vie au long des âges (Lebreton *et al.* 2017 ; Van Tyne et Gilmore, 2014).

On les retrouve également dans les eaux usées, l'eau douce, l'eau de mer et le sol.

La présence d'entérocoques peut-être détectée dans de nombreux produits alimentaires à usage humain comme le fromage ou les produits fermentés. Du fait de leur résistance aux températures de pasteurisation et leur grande adaptabilité aux conditions environnementales. Ils sont retrouvés à la fois dans les produits crus mais aussi dans les produits finis issues de l'industrie agro-alimentaire (Foulquié Moreno *et al.* 2006). Ces germes sont communément utilisés comme indicateur de contamination d'origine fécale afin de tester la qualité hygiénique

des échantillons environnementaux (eaux utilisées pour la consommation) mais aussi alimentaires (Wheeler *et al.* 2002). Ces bactéries sont également utilisées dans l'industrie agro-alimentaire et rentrent dans la composition de certains probiotiques du fait de la production de bactériocines par certaines espèces (Celiberto *et al.* 2017 ; Franz *et al.* 1999).

L'utilisation comme probiotiques à usage humain d'espèces responsables d'infections cliniques comme *E. faecalis* et *E. faecium* reste limitée mais *E. faecalis* est largement utilisé comme complément alimentaire pour animaux et *E. faecium* rentre dans la composition de probiotiques alimentaires qui sembleraient efficaces dans la prévention de diarrhées associées à la prise d'antibiotiques mais aussi dans le traitement de diarrhées infantiles (Canani *et al.* 2007; Wunderlich *et al.* 1989). Certaines espèces d'entérocoques, et en particulier *Enterococcus hirae*, sembleraient pouvoir être utilisées comme oncobiotiques. Une étude à récemment montré que l'adjonction d'une souche particulière d'*E. hirae* dans le régime alimentaire de souris porteuses de tumeurs permettait une diminution significative de la taille des tumeurs lorsque ces dernières étaient traitées par un agent alkylant classiquement utilisé en thérapeutique anticancéreuse, le cyclophosphamide (Daillère *et al.* 2016). Cependant, l'utilisation des entérocoques dans l'alimentation reste très controversée du fait du nombre de plus en plus important de cas d'infections humaines à entérocoques.

4. Facteurs de virulence :

Les facteurs de virulence permettent la colonisation et l'invasion des tissus ainsi que la perméabilisation des cellules épithéliales contournant ainsi les défenses immunitaires de l'hôte (Franz *et al.* 2004). Ces facteurs de virulence peuvent être divisés en facteurs sécrétés (Cytolysine, hémolysine, gélatinase) et des protéines ou des adhésines liées à la membrane et à la paroi cellulaire (substance d'agrégation, la protéine de surface d'entérocoque (Esp), l'adhésine au collagène d'*E. faecalis* (Ace), et les polysaccharides) (Boussouar, 2017).

. Facteurs de virulence sécrétés :

4.1.1. Cytolysine :

La Cytolysine, ou β -hémolysine (Bactériocine), est une toxine bactérienne, a des propriétés β -hémolytiques chez l'homme, et est bactéricide contre d'autres bactéries Gram positives (Hallgren *et al.* 2008). Cette toxine peptidique lyse les cellules animales en générant des pores dans la membrane cellulaire. La production de Cytolysine semble être un facteur de risque important lié aux entérocoques pathogènes (Le Blanc, 2006). Les gènes permettant sa

production sont localisés sur des plasmides répondant aux phéromones ou sur un îlot de pathogénicité présent dans le chromosome (Hallgren *et al.* 2008). La fréquence de mortalité causée par une infection à entérocoques β -hémolytique est cinq fois supérieure à celle observée par une infection à entérocoques non β -hémolytiques (Huycke *et al.* 1991). Une étude suggère que la combinaison d'hémolysine et de la substance d'agrégation entraîne une mortalité accrue dans l'endocardite due à *E. faecalis* (Chow *et al.* 1993).

Gélatinase :

La gélatinase est l'un des facteurs de virulence largement étudié chez *E. faecalis* (Del Papa *et al.* 2007). Il s'agit d'une Zn-métalloprotéase, capable d'hydrolyser la β -insuline, la gélatine, le collagène, la caséine, l'hémoglobine (Jett *et al.* 1994 ; Fisher *et al.* 2009). En outre, la gélatinase contribue au processus de formation de biofilm, ce qui peut accroître la capacité des entérocoques à coloniser les tissus et à persister dans les sites d'infection (Del Papa *et al.* 2007). En plus de leur fonction dans la formation de biofilm, le rôle principal de la gélatinase dans la pathogénicité des entérocoques serait de fournir des éléments nutritifs aux bactéries en dégradant le tissu de l'hôte (Gilmore, 2002 ; Mohamed et Huang, 2007). Le gène codant pour la gélatinase (*gelE*) se trouve dans un opéron avec un gène (*sprE*) codant pour une sérine-protéase (Qin *et al.* 2000). En effet, cette protéase sécrétée peut endommager les tissus de l'hôte permettant ainsi la migration et la dissémination de la bactérie (Thomas *et al.* 2009).

Hyaluronidase :

L'hyaluronidase est une enzyme qui dégrade l'acide hyaluronique, constituant majeur de la matrice extracellulaire des cellules animales (Kayser, 2003). L'enzyme dépolymérise la fraction mucopolysaccharidique des tissus conjonctifs, facilitant par le fait même la dissémination des entérocoques, ainsi que leurs toxines, à travers les tissus de l'hôte. Cependant, il n'y a aucune preuve directe pour le rôle de l'hyaluronidase dans les infections causées par des entérocoques (Jett *et al.* 1994 ; Rice *et al.* 2003 ; Kayaoglu *et al.* 2004).

Phéromones sexuelles :

Les phéromones sont de petits peptides de 7 à 8 acides aminés, qui facilitent le transfert conjugatif de plasmides entre les cellules (Chandler et Dunny, 2004). Une souche sécrète généralement plusieurs phéromones différentes. Les phéromones sécrétées par les receveurs sont spécifiques aux donneurs et induisent l'expression des opérons conjugatifs de son

plasmide. Quand les phéromones se lient aux récepteurs à la surface des cellules du donneur, ce signal est transduit et induit le gène de la substance d'agrégation (Clewell, 1993 ; Dunny *et al.* 1995). Cependant, ce n'est pas le seul rôle des phéromones, ils peuvent aussi être chimiquement attractifs pour les neutrophiles humains et induire la production de superoxydes (substances mutagènes) et initier des conditions inflammatoires (Bhardwaj, Malik, et Chauhan, 2008).

Facteurs de virulence liés à la membrane :

4.2.1. Substances agrégatives :

Les substances d'agrégation (SA) sont des adhésines glycoprotéiques ancrées dans la surface cellulaire et codées par des gènes portés sur des plasmides conjugatifs répondants aux phéromones. Cette protéine a un poids moléculaire de 137 kDa et une structure en épingle à cheveux. La substance d'agrégation comprend une gamme d'adhésines hautement homologues, codées sur de grands plasmides conjugatifs transférés dans une conjugaison dite système facilitée, médiée par les phéromones sexuelles (Strzelecki *et al.* 2011). La formation d'agrégats au cours de la conjugaison, facilitant ainsi le transfert des plasmides sur lesquelles les gènes des substances agrégatives sont localisés, ainsi que l'adhérence aux surfaces des cellules eucaryotes (Koch *et al.* 2004).

Protéines de liaison au collagène :

L'attachement des bactéries aux composantes tissulaires et cellulaires de l'hôte, telles que la matrice extracellulaire (MEC), est une première étape importante du processus d'infection. Plusieurs études ont rapporté la capacité de certains *E. faecalis* isolés à adhérer à un certain nombre des protéines de la matrice extracellulaire (MEC), tels que le collagène, la laminine, le fibrinogène, la fibronectine, la lactoferrine, la vitronectine et la thrombospondine. La plupart de ces études sont en accord que l'adhésion à ces protéines *in vitro* n'est relativement présente que chez peu d'isolats. Des recherches ultérieures sur des gènes qui codent pour des adhésines potentiels, ont conduit à la découverte de l'adhésine Ace (adhésine du collagène d'*E. faecalis*), ayant été décrite chez les entérocoques, et permet la liaison au collagène de type I et IV, à la laminine et à la dentine (Rich *et al.* 1999 ; Nallapareddy *et al.* 2003). Ace est une protéine de surface avec des propriétés adhésives, avec un poids moléculaire d'environ 74 kDa (Rich *et al.* 1999). La protéine a été isolée à partir de souches d'*E. faecalis* provenant à la fois de porteurs

sains et de personnes souffrant d'infections entérocoquiques, qui a suggéré que cette fonctionnalité peut être utilisée pour identifier l'espèce (Murray *et al.* 2001)

Antigène A d'*E. faecalis* (EfaA) :

Antigène spécifique de l'endocardite - EfaA (antigène endocardique) est une protéine avec un poids moléculaire d'environ 34 kDa codée par le gène *efAfs* dans les souches *E. faecalis*, et par *efArm* chez *E. faecium* (Eaton et Gasson, 2001 ; Sava *et al.* 2010). Il a été identifié en utilisant des sérums provenant des patients atteints d'endocardite provoquée par *E. faecalis* (Lowe *et al.* 1995). Il a été démontré par des méthodes génétiques que les gènes homologues à *efaA* sont présents dans les souches d'*E. avium*, *E. Asini*, *E. durans* et d'*E. solitarius* (Jim Enez *et al.* 2013, Semedo *et al.* 2003).

Protéines de surface extracellulaire :

La protéine de surface d'entérocoque (Esp) a été identifiée initialement chez une souche d'*E. faecalis* très virulente, résistante à la gentamicine, isolée à partir d'une bactériémie. Ce sont des protéines attachées à la paroi cellulaire possédant des caractéristiques structurales similaires à celles des protéines de surface des autres bactéries à Gram positif, et sont codées par le gène *esp* qui possède une taille de 5622 pb et qui est très fréquent chez les isolats cliniques qui sont à l'origine des infections. Il est supposé que la présence de ce gène *esp* promouvoit l'adhérence, la colonisation et l'invasion du système immunitaire, et de jouer un rôle dans la résistance aux antibiotiques (Foulquié Moreno *et al.* 2006). Cette protéine contribue également à la formation du biofilm par les entérocoques, ce qui pourrait conduire à une résistance au stress environnementale et l'adhésion aux cellules eucaryotes telles que celles du tractus urinaire (Bergmann *et al.* 2004).

4.3. Formation de biofilm :

Les biofilms sont un facteur important dans la pathogenèse des infections à entérocoques (Creti *et al.* 2004). *E. faecalis* a la faculté de former du biofilm (Naber *et al.* 2000), ce qui lui permet de survivre dans un environnement hostile, particulièrement en présence d'antibiotiques.

Chapitre 2 : La résistance aux antibiotiques des enterocoques

L'homme se protégeant des infections ainsi que le besoin de satisfaire aux exigences de production animale de plus en plus élevées, ont provoqué une évolution chez les bactéries. Le besoin d'augmenter les performances zootechniques et de réduire la maladie dans les troupeaux a engendré la mise en place de différents usages des antibiotiques comme facteurs de croissance et en prophylaxie ainsi qu'en traitement thérapeutique. On assiste à une adaptation des microbes due à la pression de sélection engendrée par les antibiotiques. Pour ce faire, des mutations et des gènes de résistance sont apparus. Ceux-ci permettent aux bactéries de contrer leur disparition par l'expression de ces gènes permettant l'exploitation de mécanismes de résistance aux antibiotiques. Ces principaux mécanismes sont présentés schématiquement dans la figure 2.

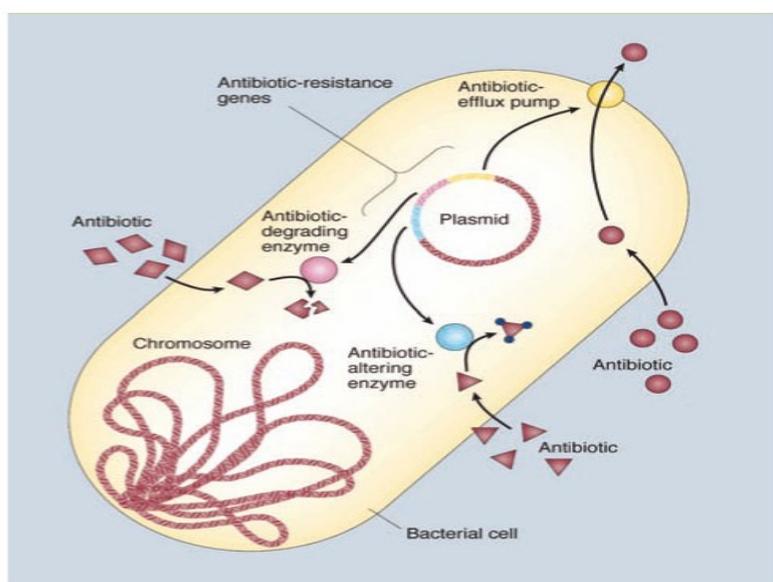


Figure 2 : Mécanismes de résistance de la bactérie (Levy, S.B. and B. Marshall,2004).

On distingue deux types de résistance aux antibiotiques : la résistance dite « naturelle » et la résistance dite « acquise ». La résistance « naturelle » est retrouvée chez la totalité des souches d'une espèce bactérienne et dépend des capacités intrinsèques de la cellule bactérienne. La résistance « acquise » ne concerne qu'une partie des souches d'une même espèce naturellement sensible.

1. Résistance intrinsèque:

La résistance intrinsèque ou naturelle réfère à l'existence de gènes dans le génome bactérien qui peuvent générer un phénotype de résistance. Différents genres, espèces, souches, démontrent une grande diversité de phénotypes de réponse aux antibiotiques. La disponibilité

de techniques de mutagénèse pour l'étude du génome entier et le séquençage, aujourd'hui rapide, a révélé plusieurs gènes fonctionnels potentiels/intrinsèques chez les bactéries qui peuvent mener à des phénotypes de résistance dans des situations cliniques (Davies et Davies, 2010). Les entérocoques, en tant que membres de la microflore intestinale de l'homme et des animaux, démontrent une résistance intrinsèque in vitro et/ou in vivo modérée envers plusieurs antimicrobiens utilisés au niveau clinique (Bêtalactamines, aminoglycosides, clindamycine et lincomycine, triméthoprim/Sulfaméthoxazole, quinolones, streptogramines A et glycopeptides). La résistance intrinsèque modérée réfère à une tolérance de la bactérie face à un antibiotique (exemple : CMI/CMB bêtalactamines $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ chez l'espèce *E. faecium*). Cette résistance intrinsèque à plusieurs antibiotiques peut avoir engendré un avantage cumulatif des entérocoques dans l'acquisition de gènes codant pour de la résistance à de fortes concentrations envers d'autres antimicrobiens (Tannock et Cook, 2002).

❖ **Résistance naturelle aux Pénicillines:** Les entérocoques sont moins sensibles aux Pénicillines G et A que les autres streptocoques (leurs CMI habituelles sont comprises entre 1 mg/l et plus de 8 mg/l, contre 0.1 mg/l pour la plupart des Streptocoques du groupe D). Ceci est dû au fait que les entérocoques expriment des PLP de bas poids moléculaires de plus faible affinité pour les bêtalactamines. Dans les infections graves à entérocoques, il faudra donc utiliser ces antibiotiques en association avec un antibiotique d'une autre famille. La pipéracilline, l'imipenème, l'association amoxicilline-acide clavulanique n'apportent pas de gain d'activité sur les entérocoques par rapport aux pénicillines A. Enfin, les entérocoques sont naturellement résistants aux pénicillines M (Freny *et al.* 1994 ; Facklam *et al.* 2003 ; Jehl *et al.* 2000 ; Kauffman, 2003).

Résistances naturelle aux céphalosporines : Les entérocoques sont naturellement résistants aux céphalosporines. L'utilisation massive de cette famille antibiotique est probablement un des mécanismes expliquant l'émergence actuelle des entérocoques comme pathogènes hospitaliers.

Résistances naturelle aux monobactams : Les entérocoques sont naturellement résistants aux monobactams.

Résistances naturelle aux Macrolides, Lincosamides, Streptogramines: Presque 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*. (Freny *et al.* 1994 ; Facklam *et al.* 2003 ; Jehl *et al.* 2000 ; Kauffman, 2003 ; Facklam *et al.* 2003).

Résistances naturelle aux Aminocyclitolides: Tous les entérocoques sont naturellement résistants à bas niveau aux aminoglycosides. Ceci est dû à un transport peu efficace de ces antibiotiques vers leur cible à travers la membrane bactérienne. Les CMI habituelles des aminocyclitolides sont comprises pour les souches de phénotype sauvage, entre 4 et 256 mg/l. Ce mécanisme de résistance explique bien que l'effet des aminocyclitolides soit rétabli lors d'une association synergique avec des antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne (pénicillines ou glycopeptides), à la condition que la résistance aux aminocyclitolides reste de bas niveau et que la souche d'entérocoque reste sensible aux pénicillines ou aux glycopeptides. De plus, *Enterococcus faecium* produit naturellement une acétyltransférase chromosomique, AAC (6'), qui inactive la kanamycine, la tobramicine, la nétilmicine et plus faiblement l'amikacine. La résistance est alors de haut niveau pour ces antibiotiques et aucune synergie n'est possible. (Freny *et al.* 1994 ; Facklam *et al.* 2003 ; Jehl *et al.* 2000 ; Kauffman, 2003 ; Facklam *et al.* 2003).

Résistances naturelle aux Glycopeptides : Elle ne concerne que 3 espèces, rares chez l'homme, qui présentent une résistance de bas niveau à la vancomycine (CM1 4-16 mg/l), avec une sensibilité préservée à la teicoplanine. Il s'agit du phénotype Van C , qui correspond à l'expression d'une ligase qui synthétise des dipeptides D-Ala/D-Ser, en lieu et place du dipeptide terminal D-Ala/D-Ala, (cible des glycopeptides) au niveau du précurseur du peptidoglycane. Ce phénotype est naturellement exprimé par *Enterococcus gallinarum* (gène Van C1), *E. casseliflavus* (gène Van C2) et *E. flavescens* (gène Van C3). (Freny *et al.* 1994 ; Facklam *et al.* 2003 ; Jehl *et al.* 2000 ; Kauffman, 2003 ; Facklam *et al.* 2003).

2. Résistance acquise :

Les entérocoques sont des bactéries résistantes intrinsèques à une grande variété d'antimicrobiens rendant ainsi un choix limité des antibiotiques à utiliser contre ce microorganisme. Puisque les entérocoques sont devenus des pathogènes importants à travers le monde au niveau des infections nosocomiales, de nombreux et différents antibiotiques ont été utilisés en milieu hospitalier. De plus, les mêmes antibiotiques, ou ceux étant de la même

classe, ont été largement utilisés en tant que promoteur de croissance en production animale. Les entérocoques ont évolué de façon à acquérir de la résistance à chacun de ces antibiotiques de façon croisée, soit par l'acquisition de gènes de résistance aux antibiotiques codés par des plasmides ou des transposons provenant d'autres microorganismes, soit par des mutations spontanées leur donnant ainsi un niveau de résistance plus élevée (Kak et Chow, 2002).

Cette résistance a été acquise et disséminée à travers les entérocoques via le transfert horizontal d'éléments génétiques mobiles. Cette transmission s'est faite principalement par les plasmides conjugatifs de type répondant aux phéromones et ceux à large éventail d'hôte du groupe d'incompatibilité 18 (Inc18) (Palmer *et al.* 2010).

La forte tendance des entérocoques d'acquérir et d'exprimer de nouveaux déterminants de résistance améliore davantage leur habileté à supporter la pression sélective des antibiotiques, permettant ainsi de promouvoir la colonisation gastro-intestinale et déclencher des infections nosocomiales par ces entérocoques. En tant que résidents de la flore intestinale de l'homme et des animaux, les entérocoques sont en position d'acquérir des gènes de résistance provenant d'autres commensaux, qui peuvent être par la suite transférés à d'autres bactéries plus pathogènes (Hegstad *et al.* 2010).

❖ **Résistances acquises aux pénicillines** : La résistance de haut niveau aux pénicillines est peu fréquente chez *E. faecalis*, mais plus répandue chez *E. faecium* (jusqu'à 50 % des souches responsables d'infections chez l'homme, dans certaines publications). Elle est due à une hyperproduction de la PLP 5, de plus faible affinité pour les pénicillines. Cette résistance concerne alors toutes les pénicillines, y compris les carbapénems et les associations avec les inhibiteurs de bêtalactamases. Un autre mécanisme d'apparition plus récente, consiste en la production d'une pénicillinase plasmidique, identique à celle codée par le gène *blaZ* chez *Staphylococcus aureus*, mais constitutive et non inductible chez l'entérocoque, en l'absence de répresseur de *blaZ*. Cette pénicillinase, peu répandue a surtout été retrouvée en Amérique du Nord et en Amérique Latine. Elle entraîne une résistance à l'ampicilline et à la pipéracilline, antibiotiques dont l'activité est restaurée par l'association à un inhibiteur de bêtalactamase. (Freny *et al.* 1994 ; Facklam *et al.* 2003 ; Jehl *et al.* 2000 ; Kauffman, 2003 ; Facklam *et al.* 2003).

Résistances acquises aux Macrolides, Lincosamides, Streptogramines : La résistance acquise aux macrolides, lincosamides et streptogramines chez l'entérocoque est le plus souvent due à

une modification de la cible de ces antibiotiques. En effet, les souches résistantes, produisent une méthylase, responsable d'une diméthylation spécifique d'une adénine au niveau de l'ARN 23s du ribosome bactérien. Ceci entraîne un changement de conformation de cet ARN et une baisse de l'affinité des MLS pour le ribosome. Cette résistance est sous la dépendance de différents gènes dont le gène *Erm B* commun avec *S. aureus*. Elle concerne les macrolides, les lincosamides et le composé B des Streptogramines (elle épargne le composé A) (Frençy *et al.* 1994 ; Facklam *et al.* 2003 ; Jehl *et al.* 2000 ; Kauffman, 2003 ; Facklam *et al.* 2003).

Selon les séries, on retrouve jusqu'à 52% des souches d'*E. faecium* résistantes à l'érythromycine en pathologie humaine. La quinupristine-dalfopristine, synergistine d'introduction récente, accuse pourtant des taux de résistances estimés de 1 à 2 % chez *E. faecium* (Hershberger *et al.* 2004).

❖ **Résistances acquises aux Aminosides** : Il s'agit de résistances de haut niveau, associées à des CMI supérieures à 1000 mg/l, abolissant toute synergie avec les bêtalactamines et les glycopeptides. Le mécanisme le plus fréquent relève de la production d'enzymes inactivant certains aminosides. Le support de ces résistances est plasmidique et constitutif. Ces enzymes sont de 3 types, des phosphotransférases, des nucléotidyltransférases et des acétyltransférases. Chaque enzyme est spécifique à un ou plusieurs aminosides, et certaines de ces enzymes peuvent s'associer entre elles, donnant des profils de résistances complexes. La résistance de haut niveau à la gentamicine, qui est pourtant l'un des aminosides les moins touchés par ce type de résistance, peut atteindre 37 % des souches d'entérocoques en pathologie humaine d'après certains auteurs. Enfin, la résistance aux aminosides peut être due, beaucoup plus rarement, à une altération de la cible ribosomale de ces antibiotiques (mutations chromosomiques), et, exceptionnellement, à une modification du transport de l'antibiotique à travers la paroi bactérienne (Frençy *et al.* 1994 ; Facklam *et al.* 2003 ; Jehl *et al.* 2000 ; Kauffman, 2003 ; Facklam *et al.* 2003).

Résistances acquises aux Glycopeptides : Elles découlent d'une modification de la cible des glycopeptides, au niveau du précurseur du peptidoglycane, dont le dipeptide terminal habituel (D-Alanine-D-Alanine), est remplacé par un autre dipeptide dont l'affinité pour ces antibiotiques est moindre. Cette résistance concerne essentiellement *E. faecium*, et *E. faecalis* :

✓ **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

(Figure 3 et 4). 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).

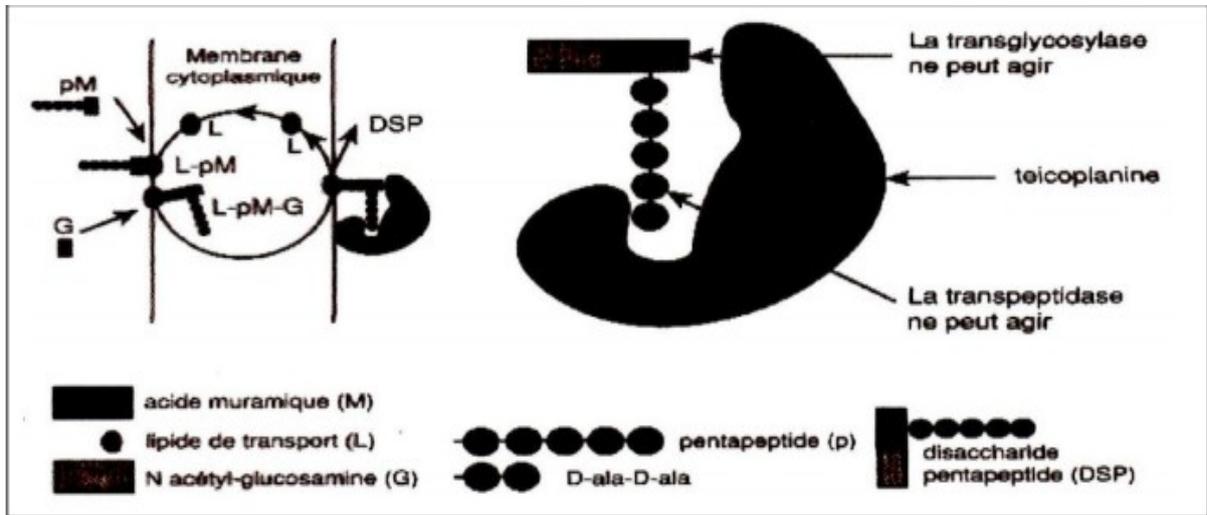


Figure 3 : Mécanisme d'action des glycopeptides sur les entérocoques (Quincampoix et Mainardi, 2001).

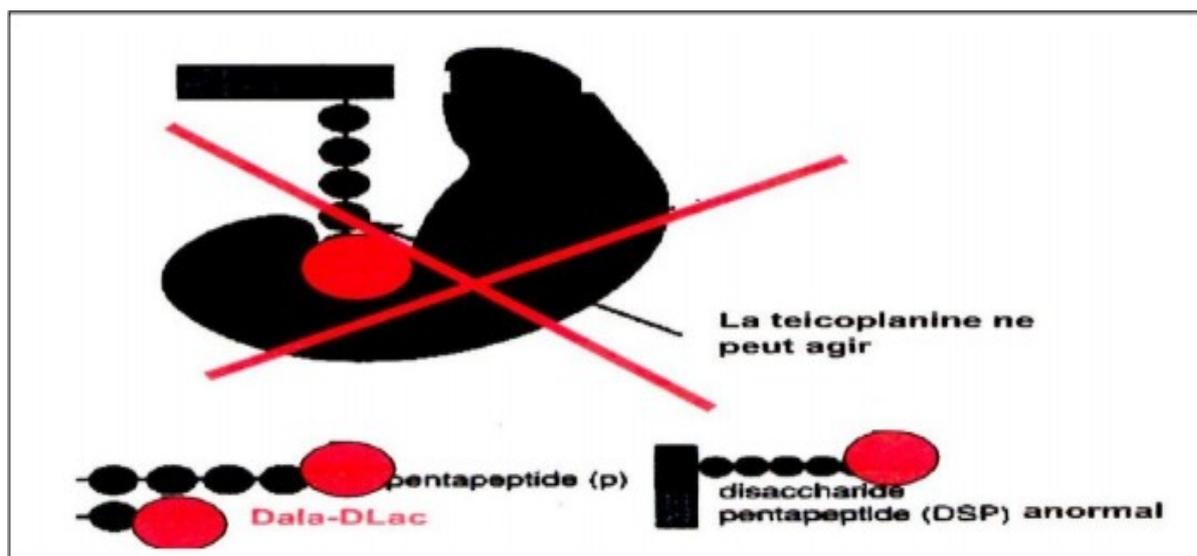


Figure 4 : Mécanisme de résistance des entérocoques aux glycopeptides (Quincampoix et Mainardi, 2001).

✓ **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, 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 *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, (2008).

Le tableau suivant représente la résistance d'*E. faecium* aux principales familles d'antibiotiques.

Tableau 2 : La résistance de l'espèce *E. faecium* aux principales familles d'antibiotiques.

Antibiotiques	Mécanismes d'action (par inhibition)	Résistances
β-lactamines	Synthèse de paroi bactérienne.	Naturelle (bas niveau)
		Acquise (haut niveau)
Glycopeptides	Synthèse de paroi bactérienne.	Acquise (haut niveau)
Fosfomycine	Synthèse de paroi bactérienne.	Naturelle (bas niveau)
Quinolones	Synthèse de l'acide nucléique.	Naturelle (bas niveau)
		Acquise (haut niveau)
Aminosides	Synthèse de l'acide nucléique	Naturelle (bas niveau)
		Acquise (haut niveau)
Rifampicine	Synthèse de l'acide nucléique.	Acquise
sulfamides	Synthèse de l'acide nucléique.	Naturelle
MLS*	Synthèse des protéines	Acquise
Linézolide	Synthèse des protéines	Acquise
Phénicolés	Synthèse des protéines	Acquise
Acide fusidique	Synthèse des protéines	Acquise
Tetracyclines	Synthèse des protéines	Acquise
Glycylcyclines	Synthèse des protéines	Acquise
Oxazolidinones	Synthèse des protéines	Acquise

*MLS : Macrolides, Lincosamides, Streptogramines.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. Aguilar-Galvez A, Dubois-Dauphin R, Destain J, Campos D & Thonart P, 2011. les entérocoques: avantages et inconvénients en biotechnologie 16, 67–76.
2. Arias, C. A., Contreras, G. A., Murray B. E, 2010. Management of multidrug resistant Enterococcal infections. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect. 16(6), 55-62.
3. Beargie R, Lynd P, Tucker E, Duhring J., 1975. Perinatal infection and vaginal flora. American Journal of Obstetrics and Gynecology 122; 31–33.
4. Berche, P., Gaillard, J., Simonet, et M., 1988, Bactériologie: Bactérie des infections humaines. Paris: Flammarion, P. 576-592.
5. Bergmann, S., Rohde, M., Chhatwal, G S., et Hammerschmidt, S., (2004). Characterization of plasmin (ogen) binding to Streptococcus pneumoniae. Indian J Med Res 119 Suppl, 29-32.
6. Bhardwaj, A., Malik, R. K., et Chauhan, P., (2008). Functional and safety aspects of enterococci in dairy foods. Indian Journal of Microbiology, 48, 317-325.
7. Canani R. B., Cirillo P, Terrin G, Cesarano L, Spagnuolo M. I., De Vincenzo A, Albano F, et al. 2007. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. British Medical Journal 335, 340.
8. CEAEQ – 2000 Centre d’expertise en analyse environnementale du Québec.
9. Celiberto L. S., Bedani R, Dejana N. N., Ivo de Medeiros A, Sampaio Zuanon J. A., Spolidorio L. C., Tallarico Adorno M. A., et al. 2017. Effect of a probiotic beverage consumption (Enterococcus faecium CRL 183 and Bifidobacterium longum ATCC 15707) in rats with chemically induced colitis. PLoS ONE 12 (4). doi:10.1371/journal.pone.0175935.
10. Chow, J., (1993). Plasmid-associated hemolysin and aggregation substance production contribute to virulence in experimental enterococcal endocarditis. Antimicrob. Agents Chemother, 37, (11), 2474-2477.
11. Creti et al. 2004 Survey for virulence determinants among *Enterococcus faecalis* isolated from different sources .
12. Daillère R, Vétizou M, Waldschmitt N, Yamazaki T, Isnard C, Poirier-Colame V, Duong C. P. M., et al. 2016. Enterococcus hirae and Barnesiella intestinihominis facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effects. Immunity 45, 931–43.
13. Davies, J. and D. Davies, 2010. Origins and evolution of antibiotic resistance. Microbiol Mol Biol Rev.

14. Deibel R. H., Lake D. E., Niven C. F. 1963. Physiology of the enterococci as related to their taxonomy. *Journal of Bacteriology* 86, 1275–82.
15. Devriese, L. A., Baele, A. M., Butaye, P., Dworkin, M., Falkow, S., Rosenberg, E., Schleifer, KH., stackebrandt, E., (2006). The genus *Enterococcus*: Taxonomy. In *Prokaryotes 3 rd edition*. Spr, New York, NY, USA 4, 4-75.
16. Didier H, 2008. Contrôle des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) : Etat des lieux en France ; BEH (Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire), n 42 – 42. France.
17. Dutka-Malen S, Courvalin P, 1994. Résistance aux glycopeptides et aux aminosides chez les entérocoques. In *Méd. mal. Inf no 24 spécial* p. 158 à 164.
18. Eaton et Gasson, 2001 Molecular Screening of *Enterococcus* Virulence Determinants and Potential for Genetic Exchange between Food and Medical Isolates
19. facklam 1999 Identification, Classification, and Clinical Relevance of Catalase-Negative, Gram-Positive Cocci, Excluding the Streptococci and Enterococci.
20. Facklam RR, Sahrn DF, Texeira LM, 2003. *Enterococcus*. In Muray and al. "Manual of clinical bactériologyu (8' edition).
21. 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.
22. Flahaut S, Boutibonnes P, Auffray Y. 1997. Enterococci in human environment. *Canadian Journal of Microbiology* 43, 699–708.
23. Foulquié Moreno M. R., Sarantinopoulos P, Tsakalidou E, De Vuyst L. 2006. The role and application of enterococci in food and health. *International Journal of Food Microbiology* 106, 1–24.
24. Francois-Ngo, S. & Mainardi, J.-L. 1998. *Enterococcus faecalis* : Aspects bactériologique, épidémiologique et thérapeutique. *feuill biol* 39, 21–26.
25. franz c. m. a. p., holzapfel w. h., stiles m. e. 1999. Enterococci at the crossroads of food safety? *International Journal of Food Microbiology*, 47, 1–24.
26. Frency J, Renaud F, Hansen W & Ballet C, 1994. *Manuel de bactériologie clinique (2ème édition)*.
27. Gilmore M. S., Lebreton F, van Schaik W. 2013. Genomic transition of enterococci from gut commensals to leading causes of multidrug-resistant hospital infection in the antibiotic era. *Current Opinion in Microbiology* 16, 10.

28. HANCOCK L.E., GILMORE M.S.: Pathogenicity of enterococci, pp. 268–284 in V. Fischetti, R. Novick, J. Ferretti, D. Portnoy, J. Rood (Eds):*Gram-Positive Pathogens*. ASM Publications, Washington (DC) 2000.
29. Hegstad, K., et al., 2010. Mobile genetic elements and their contribution to the emergence of antimicrobial resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *Clin Microbiol Infect*, 16(6): p. 541-54.
30. Hershberger E, Donabedian, Konstantinou K, Zervos MJ. 2004. Quinupristin-Dalfopristin resistance in Gram-positive bacteria: mechanism of resistance and epidemiology. In *Clinical Infectious Diseases*, 38: 92-98.
31. Hidron, A. I., Edwards, J. R., Patel, J., Horan, T. C., Sievert, D. M., Pollock, D. A. 2008. NHSN annual update antimicrobial_resistant pathogens associated with healthcare_Associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006_2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 29 (11), 996-1011.
32. Higashide, T., Takahashi, M., Mayumi, O., Sakurai, Y., Tamura, T., Sugiyama, K. (2005). Endophthalmitis caused by *Enterococcus mundtii*. *J Clin Microbiol* 43(3), 1475-1476.
33. Horaud, T. & Le Bouguenec, C. 1989. Streptococcaceae : Genre *Enterococcus*. MINOR VERON M- Bactériologie Médicale 825–28. Paris, Flammarion.
34. Jehl F, Chomar M, Weber M, Gérard A. 2000. De l'antibiogramme à la prescription, ed. BioMérieux.
35. Jimenez, E., Ladero, V., Chico, I., Maldonado Barragan, A., Lopez, M., Martín, V., (2013). Antibiotic resistance, virulence determinants and production of biogenic amines among enterococci from ovine, feline, canine, porcine and human milk. *BMC Microbiology*, 13, 280- 288.
36. Kak, V. and J.W. Chow, 2002, Acquired Antibiotic Resistances in Enterococci, in *The enterococci: pathogenesis, molecular biology, and antibiotic resistance*, M.S. Gilmore, Editor. ASM Press: Washington DC. p. 355-384.
37. Kauffman CA. 2003. Therapeutic and preventive options for the management of vancomycin-resistant infections. In *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, n051, suppl. S3, p. 23 to 30.
38. Koch et al. 2004 Enterococcal infections: host response, therapeutic, and prophylactic possibilities VACCINE
39. Lansing M., Prescott L.M., Harley J.P., Klein D., Linda M., 2010. « Microbiologie »; 3ème édition française. édition de Boech Université.
40. Le Blanc, D., 2006. *Enterococcus*. *Prokaryotes*, 4, 175-204.

41. Lebreton F, Depardieu F, Bourdon N, Fines-Guyon M, Berger P, Camiade S, Leclercq R, Courvalin P, Cattoir V. 2011. D-Ala-D-Ser VanN-type transferable vancomycin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 55, 4606–12.
42. Le Minor, L., Veron, M., *Bactériologie médicale*. 1ère édition. Paris : Flammarion, 1982, P. 528, 529.
43. Levy, S.B. and B. Marshall, *Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses*. *Nat Med*, 2004. 10(12 Suppl): p. S122-9.
44. Lowe, A. M., Lambert, P. A., et Smith, A. W., (1995). Cloning of an *Enterococcus faecalis* endocarditis antigen: Homology with adhesins from some oral streptococci. *Infect. Immun*, 63, 703–706.
45. Murray, B. E. 1990. The life and times of the *Enterococcus*. *Clin. Microbiol* 3, 46-65.
46. Murray, B. E. (2001) *J. Bacteriol*
47. Mundt J. O., Coggin, J. H., Johnson L. F. 1962. Growth of *Streptococcus faecalis* var. *liquefaciens* on plants. *Applied Microbiology* 10, 552–55.
48. Mutnick, A. H, Biedenbach, D. J, Jones, R. N. 2003. Geographic variations and trends in antimicrobial resistance among *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2000). *Diagn Microbiol Infect* 46, 6368.
49. Naber *et al.* 2000 Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens from hospitalized patients with urinary tract infections: 1994–2000
50. Nallapareddy, S. R., Weinstock, G. M., Murray, B. E., (2003). Clinical isolates of *Enterococcus faecium* exhibit strainspecific collagen binding mediated by Acm, a new member of the MSCRAMM family. *Mol Microbiol*, 47, (6), 1733–1747.
51. Palmer, K.L., V.N. Kos, and M.S. Gilmore, 2010. Horizontal gene transfer and the genomics of enterococcal antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol*, 13(5): p. 632-9.
52. Quincampoix, J.L Mainardi ; 2001. Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif ; Réanimation ; Service de microbiologie clinique, Edition scientifiques et médicales Elsevier SAS.
53. Rich, R. L., Kreikemeyer, B., Owens, R. T., LaBrenz, S., Narayana, S. V., et Weinstock, GM., (1999). Ace is a collagen binding MSCRAMM from *Enterococcus faecalis*. *J Biol Chem*, 274, (38), 26939–26945.
54. Sava, I. G., Heikens, E., et Huebner, J., (2010). Pathogenesis and immunity in enterococcal infections. *Clinical Microbiology and Infection*, 16, 533-540
55. Schleifer, K. H., et 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. *Int J Syst Evol Microbiol*, 34, (1), 31 – 34.
56. Schloissnig S, Arumugam M, Sunagawa S, Mitreva M, Tap J, Zhu A, Waller A, et al. 2013. Genomic variation landscape of the human gut microbiome. *Nature* 493 45–50.
57. Smedo, T., Santos, M. A., Lopes, M. F., Marques, J. J. F., Crespo, M. T., et Tenreiro, R., (2003). Virulence factors in food, clinical and reference enterococci: A common trait in the genus. *Systematic and Applied Microbiology*, 26, 13-22.
58. Strzelecki, J., Sadowy, E., et Hryniewicz, W., (2011). Enterococcal surface proteins responsible for interactions with host tissues. *Advanced Microbiology*, 50, 31-42.
59. Tannock, G.W. and G.M. Cook, 2002, Enterococci as Members of the Intestinal Microflora of Humans, in *The Enterococci: pathogenesis, molecular biology, and antibiotic resistance*, M.S. Gilmore, Editor. ASM Press: Washington, D.C. p. 101-132.
60. Teixeira, L. M., Carvalho, Maria da Gloria Siqueira, & Facklam, R. R. (2007). Entérocoques. In P. R. Murray (Ed.), *Manual of Clinical Microbiology* (9th ed., pp. 430-442). Washington D.C.: ASM.
61. Teixeira, L. M., Carvalho, M da G. S., Facklam Lebreton F, Depardieu F, Bourdon N, Fines-Guyon M, Berger P, Camiade S, Leclercq R, Courvalin P, Cattoir V. 2011. D-Ala-D-Ser VanN-type transferable vancomycin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 55, 4606–12.
62. Murray P. R., Baron E. J., Jorgensen JH., Landry ML., Pfaller M A., 2007. *Enterococcus*. In *Manual of clinical microbiology* 9th edition 1, 430-54. ASM Pres DC USA.
63. Van Tyne D, Gilmore M. S. 2014. Friend turned foe: evolution of enterococcal virulence and antibiotic resistance. *Annual Review of Microbiology*, 68, 337–56.
64. Werner, G., Coque, T. M, Hammerum, A. M., Hope, R., Hryniewicz, W., Johnson, A., Klare I., Kristinsson, K. G., Leclercq, R., Lster, C. H., et al. 2008. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Bull* 13(47), 37-39.
65. Wheeler A. L., Hartel P. G., Godfrey D. G., Hill J. L., Segars W. I. 2002. Potential of *Enterococcus faecalis* as a human fecal indicator for microbial source tracking. *Journal of Environmental Quality*, 31, 1286–93.
66. Wunderlich P, Braun L, Fumagalli I, D'Apuzzo V, Heim F, Karly M, Lodi R, Politta G, F. Vonbank F, Zeltner L. 1989. Double-blind report on the efficacy of lactic acid-producing *Enterococcus* SF68 in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and in the treatment of acute diarrhoea. *The Journal of International Medical Research*, 17, 333–38.
67. Source internet : [Enterococcus_faecalis_SEM_01.png](#): * Photo Credit: Janice Haney Carr wikimedia (Consulté le 19.06.2020)