

République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة أبو بكر بلقايد – تلمسان  
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMEN  
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et des Sciences de la Terre et de l'Univers  
Département Biologie



# MÉMOIRE

Présenté par

**Melle Bouhaous Meriem**

*En vue de l'obtention du*

**Diplôme de MASTER**

En Biochimie

## Thème

***Serratia marcescens* : biofilm et résistance aux antibiotiques**

Soutenu le 15 Juillet 2021, devant le jury composé de :

Président	Boucherit-Otmani Zahia	Professeur	Université de Tlemcen
Encadrant	Baba Ahmed -Kazi Tani Zahira Zakia	MCA	Université de Tlemcen
Examineur	Seghir Abdelfettah	MCA	Université de Tlemcen

**Année universitaire 2020/2021**

## *Dédicaces*

Je dédie ce travail à mes parents, qui m'ont soutenu durant ces longues années d'études. Merci à vous d'être les meilleurs parents du monde ! Merci d'avoir toujours cru en moi. Vous m'avez ouvert les yeux sur le monde, et permis de toucher mes rêves. Je vous aime.

À mes Frères et sœurs, vous avez toujours fait la preuve d'attachement, de sincérité, et de considération envers ma personne. Je voudrais pouvoir vous apporter ici la chaleur de mon affection et de mon amour. Votre aide, votre générosité extrême, votre soutien, étaient pour moi une source de courage, de conscience et de patience. Puisse Dieu, le tout puissant, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer longue vie.

A toute ma famille, aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

A mes amies, je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

## *Remerciements*

Ce travail a été réalisé au niveau du « Laboratoire Antibiotiques, Antifongiques : Physico-chimie, Synthèse et Activités Biologiques » de l'université Aboubekr Belkaïd de Tlemcen.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements et ma profonde gratitude à Madame Baba Ahmed - Kazi Tani Z.Z., Maître de conférences classe A, au département de Biologie de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers de l'Université Aboubekr Belkaïd Tlemcen, pour son encadrement, ses encouragements, ses conseils, ses suggestions sur la rédaction de ce mémoire ainsi que la confiance qu'elle m'a témoigné tout au long de ce travail.

Mes vifs remerciements s'adressent aussi à Madame Boucherit-Otmani Z., Professeur au département de Biologie de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de l'Univers de l'Université Aboubekr Belkaïd Tlemcen, qui a honoré ce travail en acceptant de présider le jury de ce mémoire. Qu'elle trouve ici l'assurance de mon profond respect. Je la remercie également pour ses encouragements et ses précieux conseils.

J'adresse aussi mes vifs remerciements à Monsieur Seghir A., Maître de conférences classe A, au département de Biologie de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de l'Univers de l'Université Aboubekr Belkaïd Tlemcen, pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Mes remerciements s'adressent également à la doctorante Djamai Ikram, ainsi qu'aux techniciennes du laboratoire « Antibiotiques, Antifongiques : physico-chimie, synthèse et activité biologique » de l'université Aboubekr Belkaïd de Tlemcen pour leur précieuse aide.

- **liste d'abréviations :**

**AHL** Acyl Homo sérine Lactone  
**ATB** Antibiotiques  
**ATC** anatomique Thérapeutiques et chimique  
**Aac** aminoglycosides acétyl transférases  
**ABC** ATP-binding cassette  
**ADN** Acide désoxyribonucléique  
**AME** Enzymes modifiant les aminoglycosides  
**Ant** adényl transférases  
**Aph** phospho transférases  
**ARN** Acide ribonucléique  
**ARNr** acide ribonucléique ribosomal  
**ARNt** acide ribonucléique de transfert  
**C** cytosine  
**CTX Céfotaxime**  
**Ema** enzyme modifiantes les aminoglycosides  
**ESBL**  $\beta$  lactamases à spectre étendu  
**FQ** Fluoroquinolones  
**G** Guanine  
**IBL**  $\beta$  lactamases inductibles  
**Imp** imipénémases  
**IN** Infection nosocomial  
**Lps** lipopolysaccharides  
**MATE** multidrug and toxic compound extrusion  
**Mbl** métallob  $\beta$  lactamases  
**MFS** major facilitator superfamily  
**Mbp** : Méga paire de bases  
**NDM** métallob  $\beta$  lactamases de New Delhi  
**OMS** Organisation mondiale de santé  
**PACE** proteobacterial antimicrobial compound efflux  
**PLP** Protéines de liaison à la pénicillines  
**Qs** : Quorum Sensing  
**RND** resistance nodulation division  
***S.marcescens*** : *Serratia marcescens*  
**SME** Enzyme de *S.marcescens*  
**SMR** small multidrug resistance  
**Vim** métallob  $\beta$  lactamases codé par un intégron de véronne  
**Vp** : Voges Proskaur

## السلالة السيراتية : الأغشية الحيوية و مقاومة المضادات الحيوية .

السلالة السيراتية هي عبارة عن بكتيريا معوية منتشرة في كل مكان ويمكن أن تصبح أحد مسببات الأمراض الانتهازية . هي مسؤولة عن مجموعة واسعة من الأمراض المعدية في المستشفيات . يرجع تواجدها المتزايد في البيئات العيادية بشكل أساسي إلى التعبير في الوقت المناسب لمختلف العوامل المسببة للضرر ، وتكوين الأغشية الحيوية بالإضافة إلى مقاومتها المتعددة للمضادات الحيوية . ستركز هذه الوثيقة على مراجعة الأدبيات المتعلقة بالدراسة البكتريولوجية والمحددات المختلفة لضرارة ومقاومة هذه البكتيريا .

**الكلمات الدلالية :** السلالة السيراتية ، الأغشية الحيوية ، مسببات الضراوة ، مقاومة المضادات الحيوية .

### ***Serratia marcescens* : biofilm et résistance aux antibiotiques**

*Serratia marcescens* est une entérobactérie, ubiquitaire, qui peut devenir un pathogène opportuniste, responsable d'un large éventail d'infections nosocomiales. Son incidence croissante en milieu clinique est attribuée principalement à l'expression opportune de divers facteurs de virulence, à la formation de biofilm ainsi qu'à sa multirésistance aux antibiotiques. Ce document portera sur la revue de la littérature concernant l'étude bactériologique et les différents déterminants de virulence et de résistance de cette bactérie.

**Mots clés :** *Serratia marcescens*, biofilm, facteurs de virulence, résistance aux antibiotiques.

### ***Serratia marcescens*: biofilm and antibiotic resistance**

*Serratia marcescens* is a ubiquitous enterobacterium that can become an opportunistic pathogen responsible for a wide range of nosocomial infections. Its increasing incidence in the clinical setting is attributed mainly to the timely expression of various virulence factors, biofilm formation, as well as its multidrug resistance to antibiotics. This paper will review the literature concerning the bacteriological study and the different virulence and resistance determinants of this bacterium.

**Mots clés :** *Serratia marcescens*, biofilm, virulence factors, antibiotic resistance.

# Revue de Synthèse

*Serratia marcescens* est un pathogène opportuniste fréquemment impliqué dans plusieurs types d'infections **(Mahlen, 2011)**. Elle appartient au genre *Serratia*, à la tribu des *Klebsielleae*, à la famille des *Enterobacteriaceae* **(Brenner et coll., 2005)**.

Cette bactérie à l'une des taxonomies les plus confuses dans le monde bactérien. Une partie de cette confusion consiste dans l'incertitude de savoir si les premières descriptions de ce microorganisme faites par les chercheurs étaient correctes **(Batah, 2015)**.

Au cours de nombreuses années, ce microorganisme était décrit par beaucoup de noms différents tels que *Monas prodigiosum*, *Bacterium prodigiosum*, *Cheomobacterium prodigiosum*, jusqu'à 1958, lorsque l'*International Code of Nomenclature of Bacteria and Viruses, Bacteriological* publiait *Serratia marcescens* comme le nom officiel de ce microorganisme **(Newsom, 2008)**.

Le génome complet de *Serratia marcescens* comprend un seul chromosome circulaire d'environ 5,12 Mpb, avec un contenu global de G+C de 59,61%. Les caractéristiques générales du génome complet sont les suivantes : 4 593 gènes codant pour des protéines, 22 gènes d'ARNr, 88 gènes d'ARNt et 41 pseudo gènes **[(Khan et coll., 2016) ; (Francés-Cuesta et coll., 2020)]**.

La bactérie *Serratia marcescens* est un bacille aéro-anaérobie, présentant une oxydase négative et une catalase positive. La majorité des souches de cette espèce ne fermentent pas le lactose. *Serratia marcescens* produit de la DNase, de la lipase, et de la gélatinase. Elle est positive pour la lysine décarboxylase et l'ornithine décarboxylase, négative pour l'indole et le Voges Proskauer. Elle fermente le saccharose et le D-sorbitol et est incapable de fermenter le L-arabinose et le raffinose **(Al-Dulaimi et coll., 2021)**.

*Serratia marcescens* se développe dans les milieux de culture employés en routine dans les laboratoires microbiologiques, tels que la gélose avec 5% de sang de mouton, la gélose chocolat et la gélose Mac Conkey, et la température optimale de croissance se situe entre 30 et 37°C **(Chopra et coll., 2019)**.

L'aspect général des colonies de cette bactérie sur gélose nutritive est florissant bombées, lisses et brillantes. Les colonies sont de grande taille et l'activité beta-glucosidase donne une coloration bleu franc intense sur CHROMagar Orientation, UriSelect 4, UTI et bleu-vert sur CPS ID 3 **(Dennis, 2016)**.

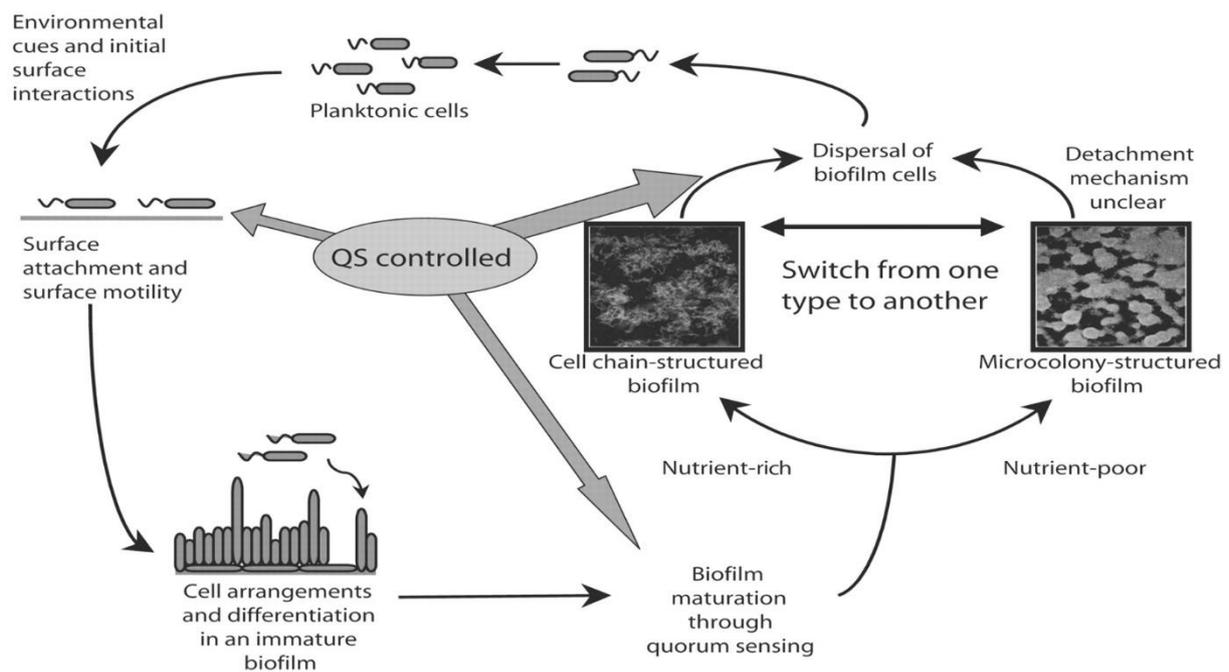
Les colonies de *Serratia marcescens* mesurent entre 1,5 et 2,0 mm après 24 h d'incubation à 37°C. Elles sont opaques et ont généralement une teinte rouge ou rose due à la production des pigments de prodigiosine **(Zhao et coll., 2020)**. Il a été démontré que les souches pigmentées provoquent des infections beaucoup moins fréquemment que les souches non pigmentées **(Abbas et coll., 2021)**.

*Serratia marcescens* est une bactérie ubiquitaire qui se propage facilement dans l'environnement hospitalier et peut contaminer les équipements et les instruments médicaux (matériel d'aérosols, appareillage d'endoscopie, matériel et solutés de perfusion) **(Elliotte et coll., 2020)**. Elle peut survivre pendant des mois dans de l'eau distillée et se multiplier dans des solutions antiseptiques **(Mahlen., 2011)**.

Cette bactérie est retrouvée couramment dans les voies respiratoires et urinaires des patients adultes ainsi que chez les patients soumis à des techniques invasives **[(Fernández et coll., 2020) ; (Xu et coll., 2020)]**. Sa capacité à coloniser des surfaces biotiques et abiotiques fait partie de son succès en tant qu'agent pathogène **(Labbat, 2007)**.

Comme pour les autres bactéries, le développement du biofilm de *Serratia marcescens* passe par une série d'étapes. Dans un premier temps, les cellules bactériennes doivent adhérer à une surface. Puis elles vont s'agglutiner, se multiplier et former des microcolonies **(Rice et coll., 2005)**. Lors de cette étape, dite de maturation du biofilm, *Serratia marcescens* synthétise un exopolysaccharide ainsi que d'autres constituants de la matrice polymérique. La formation du biofilm se termine par le détachement et la dispersion de cellules bactériennes **(Koh et coll., 2006)**.

Dans des conditions réduites en carbone ou en azote, *Serratia marcescens* forme un biofilm classique constitué de microcolonies. Le biofilm filamenteux pourrait être converti en un biofilm de type microcolonie en changeant de support après l'établissement du biofilm. De même, lorsqu'il est initialement formé en tant que biofilm de microcolonie, *Serratia marcescens* pourrait être reconverti en un biofilm filamenteux en augmentant la composition en nutriments (**Figure 1**) (**Rice et coll., 2005**).



**Figure 1.** Modèle de *quorum-sensing* pour le contrôle de la colonisation de surface par *Serratia marcescens*

Au sein du biofilm, *Serratia marcescens* utilise un système de communication dit, *quorum sensing*, pour réguler la production du pigment prodigiosine, des facteurs de virulence, des mouvements de nage et d'essaimage, la formation du biofilm et la résistance aux antibiotiques [(Sethupathy et coll., 2020) ; (Abbas et coll., 2021)].

Le *quorum sensing* est un mécanisme de communication cellulaire entre les microorganismes par la sécrétion de signaux chimiques extracellulaires (appelées molécules auto-inductrices) (Zhao, 2020) et dont la concentration dépend de la densité microbienne (Wang, 2020).

Le système *quorum sensing* se compose d'une enzyme qui catalyse la synthèse des signaux chimiques et d'un récepteur qui se lie au signal et le transmet à la cellule **(Saeki, 2020)**.

Les principales molécules impliquées dans le *quorum sensing* chez *Serratia marcescens* sont les N-acyl-L-homosérine lactones (AHL). Ces molécules sont synthétisées à partir des substrats S-adénosyl-L-méthionine et de la protéine porteuse d'acyle acylée **(Campos-Cortés et coll., 2018)**.

Le système Smal/R utilise la C4-homosérine lactone (C4-HSL), la C6-HSL et la C8-HSL comme molécules de signalisation **(Rice et coll., 2005)**. Le gène de l'auto-inducteur synthétase *smal* régule la production de la molécule signal QSC4-HSL. Cette dernière se lie à son récepteur *smar* et active l'expression du pigment prodigiosine **(Srinivasan et coll., 2016)**. Le C6-HSL gère l'expression de gènes codant pour des facteurs de virulence, la formation de biofilms et la résistance aux antibiotiques **(Fekrirad et coll., 2020)**.

D'autres gènes régulés par le *quorum sensing* qui affectent la formation des biofilms sont *bsmA* et *bsmB*. Le produit de *bsmA* est une adhésine responsable du contrôle de la taille des agrégats cellulaires, tandis que le produit de *bsmB* agit comme activateur d'agrégation cellulaire. Par conséquent, le *quorum sensing* est associé aux différentes étapes de formation de biofilm, essentiellement dans la maturation de sa structure **(Campos-Cortés et coll., 2018)**.

Parmi les facteurs de virulence de *Serratia marcescens*, la prodigiosine est essentielle pour l'invasion **(Rice et coll., 2005)**, la protéase affecte les réponses immunitaires de l'hôte **(Zhou et coll., 2019)** et l'hémolysine ShIA est responsable des effets hémolytiques et cytotoxiques sur les érythrocytes et les cellules en culture **(Lin et coll., 2010)**. *Serratia marcescens* produit également un agent mouillant ou tensioactif appelé "serrawettin" qui aide à la colonisation des surfaces **(Su et coll., 2016)**.

De nombreuses épidémies nosocomiales causées par *Serratia marcescens* ont été décrites à travers le monde. Ces infections sont pour la plupart causées par des souches multirésistantes. En effet, cette bactérie a été incluse en 2017 par l'Organisation mondiale de la santé comme étant un agent pathogène prioritaire résistant aux antibiotiques **(González et coll., 2020)**.

*Serratia marcescens* peut présenter une résistance multiple aux  $\beta$ -lactamines, aux aminoglycosides et aux quinolones, ainsi qu'une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques **(Şimşek et coll., 2019)**. Les mécanismes les plus utilisés par cette bactérie sont les suivants : la modification ou la dégradation de l'antibiotique, la modification de la cible, la modification des voies métaboliques et l'augmentation de l'activité d'efflux ou encore la diminution de la perméabilité **[(McDermott Walker et White, 2013) ; (Prabhu, 2019)]**.

La résistance aux  $\beta$ -lactamines chez cette bactérie est généralement associée à la production de  $\beta$ -lactamases. Ce sont les enzymes d'inactivation les plus fréquemment rencontrées. Ils catalysent l'hydrolyse de la liaison amide du cycle  $\beta$ -lactame des antibiotiques de la famille des  $\beta$ -lactamines. Les gènes qui codent pour ces enzymes sont d'origine chromosomique ou plasmidique. Ils ont également été trouvés sur des transposons et des intégrons facilitant ainsi le transfert horizontal entre les espèces phylogénétiquement éloignées **(Harris, 2018)**.

*Serratia marcescens* appartient au groupe 3 des entérobactéries. Elle exprime une céphalosporinase (AmpC) résistante aux inhibiteurs et inductible par les  $\beta$ -lactamines car régulée par un facteur de transcription AmpR **(Robin, 2012)**.

Outre l'AmpC de support chromosomique, les souches de *Serratia marcescens* produisent des  $\beta$ -lactamases à spectre élargi (BLSE) plasmidiques qui appartiennent principalement aux types SHV, TEM ou CTX. Plusieurs études ont rapporté la présence du variant CTX-M-15 chez des souches de *Serratia marcescens* en Algérie **[(Ibadene et coll., 2009) ; (Batah, 2015)]**. Ces enzymes confèrent une résistance aux pénicillines, aux céphalosporines de troisième génération et aux monobactames **(González et coll., 2020)**.

La résistance aux carbapénèmes chez cette bactérie est encore très rare : les enzymes de *Serratia marcescens* (SME) sont des carbapénémases de classe A présentes sur le chromosome tandis que les métallo- $\beta$ -lactamases (KPC, OXA-48, IMP, VIM, NDM) de classe B, codées par des plasmides, sont les plus courantes. Elles sont importantes sur le plan clinique car elles peuvent hydrolyser le plus large spectre de  $\beta$ -lactamines. Ces enzymes ont été signalées en Corée du Sud, au Japon, à Taiwan et en Australie **[(Ghaith et coll., 2018) ; (Tóth et coll., 2020)]**.

La  $\beta$ -lactamase IMP-1 a été la première carbapénémase identifiée comme source de résistance acquise aux carbapénèmes dans un isolat de *Serratia marcescens* provenant d'un patient souffrant d'une infection urinaire au Japon en 1991 **[(Gajd, 2019) ; (Tóth, 2020)]**.

Parmi les mécanismes de résistance aux aminoglycosides, les enzymes modifiant les aminoglycosides (AME) sont les plus répandus. Les AME modifient les molécules d'aminoglycoside dans des positions distinctes, conférant ainsi une résistance à un ou plusieurs de ces agents, et peuvent être classées selon les modifications produites **(Zárate et coll., 2018)**.

Chez *Serratia marcescens*, les N-acétyltransférases (AAC) dépendantes de l'acyl-coenzyme A catalysent la modification des aminoglycosides, ce qui rend la bactérie porteuse de ces enzymes résistantes à cette classe d'antibiotiques. Cette enzyme a servi d'archétype pour les AAC enzymes ciblant le groupe amine en position 3 des aminoglycosides **(Popov, 2020)**.

Une enzyme bifonctionnelle découverte chez *Serratia marcescens* catalyse l'adénylation et l'acétylation des antibiotiques aminoglycosides. L'étude de la structure des produits enzymatiques a indiqué que l'acétylation se produit sur la 6'-amine de la kanamycine et l'adénylation sur les groupes 3''- et 9-hydroxyle de la streptomycine et de la spectinomycine, respectivement. Le domaine adényltransférase semble être hautement spécifique de la spectinomycine et de la streptomycine, tandis que le domaine acétyltransférase présente un large profil de substrat **(Kim et coll., 2006)**.

Des expériences d'hybridation utilisant un fragment de restriction du gène *aac(6')-Ic* ont montré que toutes les souches de *Serratia marcescens* portaient ce gène. **García et ses collaborateurs (1995)** ont étudié un total de 127 isolats de *Serratia marcescens* résistants à l'amikacine pour étudier les mécanismes moléculaires de résistance impliqués. Ils ont découvert que le gène *aac(6')-Ic* était détecté par hybridation dans chaque isolat de *Serratia marcescens*.

La méthylation de l'ARNr 16S par la méthylase RmtB, a été identifiée chez *Serratia marcescens*. Cette enzyme est médiée par un plasmide et fournit une résistance de haut niveau à plusieurs aminoglycosides. D'autres méthylases de l'ARNr 16S ont été identifiées chez *Serratia marcescens* y compris ArmA, RmtA et RmtC **[(Mahlen, 2011) ; (Yang, 2012)]**.

En Algérie, les déterminants *armA*, *aadA* et BLSE (TEM-1 et CTX-M-15) ont été identifiés sur un même plasmide conjugatif chez 19 souches de *Serratia marcescens* **(Batah, 2015)**.

La résistance aux quinolones peut être associée à trois types de mécanismes : des mutations chromosomiques qui modifient les enzymes cibles et leur affinité de liaison au médicament, des mutations chromosomiques entraînant une réduction de l'accumulation du médicament par une diminution de l'absorption ou une augmentation de l'efflux, et des gènes de résistance acquis par plasmide produisant soit des protéines de protection de la cible, soit des enzymes modifiant le médicament ou encore des pompes d'efflux de médicament **[(Aldred et coll., 2014) ; (Redgrave et coll., 2014)]**.

Les altérations cellulaires associées à chaque mécanisme ne sont pas mutuellement exclusives et peuvent s'accumuler pour créer des niveaux élevés de résistance aux quinolones **(Correira et coll., 2017)**.

En effet, chez *Serratia marcescens* l'inactivation enzymatique par la production d'acétyltransférase *aac(6')-Ib-cr*, un variant de *aac(6')-Ib*, qui modifie la ciprofloxacine par acétylation a été rapportée chez des souches qui exprimaient également les gènes *qnrA1* et *qnrB1* **[(Robicsek et coll., 2006) ; (Kim et al., 2009)]**.

Les pompes d'efflux ne sont pas encore complètement caractérisées chez *Serratia marcescens*. Six des huit pompes d'efflux putatives de cette bactérie ont été associées à la multirésistance aux médicaments **(Dalvi, 2012)**. En outre, il a été démontré que la pompe de type SMR SsmE et la pompe de type MFS SmfY sont impliquées dans la résistance de *Serratia marcescens* aux fluoroquinolones **(Minato, 2008)** et que la pompe d'efflux de type ABC, SmdAB, similaire à VcaM de *Vibrio cholerae*, protège *Serratia marcescens* des fluoroquinolones et de la tétracycline **(Matsuo, 2008)**.

Les mutations du gène *gyrA* ont également été rapportées chez des isolats de *Serratia marcescens*. Plusieurs auteurs ont décrit des substitutions d'acides aminés dans le gène qui étaient à l'origine de la résistance aux fluoroquinolones **(Mahlen, 2011)**.

*Serratia marcescens* est un pathogène opportuniste avec une incidence croissante en milieu clinique. Il possède de multiples facteurs de virulence, qui lui permettent d'échapper à la réponse immunitaire de l'hôte, d'envahir l'épithélium, d'adhérer et de persister dans les dispositifs médicaux implantables ainsi qu'une large résistance intrinsèque et acquise aux antibiotiques.

Devant l'augmentation significative de l'incidence de cette bactérie et de sa résistance aux antibiotiques, il s'avère nécessaire d'approfondir notre compréhension des différents déterminants de la virulence de cette bactérie pour établir d'éventuelles cibles thérapeutiques et/ou le développement de nouveaux médicaments qui permettront son contrôle.

# Références Bibliographiques

1. Abbas, M. S., Ali, M. R., & Alsakini, A. H. (2021). 3 Molecular Detection of SpnI/SpnR and AHL-Mediated Quorum Sensing Signals Genes in *Serratia Marcescens*. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 5274-5285.
2. Al-Dulaimi, N. M. H. D., Mohammed, M. J., & Shartooh, S. M. (2021). The Role of Biofilm to Isolate the *Serratia Marcescens* in Its Resistance to Antibiotics and Study the Effect of Gold Nanoparticles in Inhibiting this Resistance. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 1193-1200.
3. Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry* 2014;53:1565–1574
4. Batah R, 2015, Identification et profil de résistance de *Serratia marcescens* aux antibiotiques, UNIVERSITE BADJI MOKHTAR -ANNABA.
5. Brenner, N.R. Krieg & J.R. Staley. 2005. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, Second Edition.
6. Campos-Cortés, C. L., González, G. M., Andrade, A., & Treviño-Rangel, R. D. J. (2018). Epidemiological Panorama of *Serratia marcescens*: Antimicrobial Resistance and Virulence Factors. *Medicina Universitaria*, 20(2), 91-98.
7. Chopra A, Oberoi L, Singh K et al. *Serratia marcescens* Diabetic foot: a case report and review of literature. *Int J Health Sci Res*. 2019; 9(9):316-319
8. Correia, S., Poeta, P., Hébraud, M., Capelo, J. L., & Igrejas, G. (2017). Mechanisms of quinolone action and resistance: where do we stand ?. *Journal of medical microbiology*, 66(5), 551-559.
9. Cristina, M. L., Sartini, M., & Spagnolo, A. M. (2019). *Serratia marcescens* infections in neonatal intensive care units (NICUs). *International journal of environmental research and public health*, 16(4), 610.

10. Dalvi SD, Worobec EA. 2012. Gene expression analysis of the SdeAB multi-drug efflux pump in antibiotic-resistant clinical isolates of *Serratia marcescens*. *Indian J Med Microbiol* 30:302–307. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.99491>
11. Elliott, C., & Vaillant, A. (2020). Antimicrobials and Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus (ERIC) Polymerase Chain Reaction (PCR) Patterns of Nosocomial *Serratia Marcescens* Isolates: A One Year Prospective Study (June 2013-May 2014) in a Rural Hospital
12. Fekrirad, Z., Gattali, B., & Kashef, N. (2020). Quorum sensing-regulated functions of *Serratia marcescens* are reduced by eugenol. *Iranian Journal of Microbiology*, 12(5), 451-459.
13. Fernández, A. L., Adrio, B., Martínez Cereijo, J. M., Martínez Monzonis, M. A., El-Diasty, M. M., & Alvarez Escudero, J. (2020). Clinical study of an outbreak of postoperative mediastinitis caused by *Serratia marcescens* in adult cardiac surgery. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 30(4), 523-527.
14. Francés-Cuesta, C., Sánchez-Hellín, V., Gomila, B., & González-Candelas, F. (2020). *Is there a widespread clone of Serratia marcescens producing outbreaks worldwide? Journal of Hospital Infection*
15. François dennis 2016, Bactériologie médicale Techniques usuelles.
16. Ghaith, D. M., Zafer, M. M., Ismail, D. K., Al-Agamy, M. H., Bohol, M. F. F., Al-Qahtani, A., ... & Mostafa, I. Y. (2018). First reported nosocomial outbreak of *Serratia marcescens* harboring blaIMP-4 and blaVIM-2 in a neonatal intensive care unit in Cairo, Egypt. *Infection and drug resistance*, 11, 2211
17. González, G. M., Treviño-Rangel, R. D. J., Campos, C. L., Villanueva-Lozano, H., Bonifaz, A., Franco-Cendejas, R., ... & Andrade, A. (2020). Surveillance of antimicrobial resistance in *Serratia marcescens* in Mexico. *The new microbiologica*, 43(1), 34-37.

18. Harris, P., Nagy, S., & Vardaxis, N. (2018). *Mosby's Dictionary of Medicine, Nursing and Health Professions-Australian & New Zealand Edition-eBook*. Elsevier Health Sciences.
19. Ibadene H, Messai Y, Ammari H, Alouache S, Verdet C, Bakour R, Arlet G. 2009. Prevalence of plasmid-mediated AmpC beta-lactamases among Enterobacteriaceae in Algiers hospitals. *Int J Antimicrob Agents* 34: 340-342.
20. Khan AR, Park G-S, Asaf S, Hong S-J, Jung BK, Shin J-H (2017) Complete genome analysis of *Serratia marcescens* RSC-14: A plant growth-promoting bacterium that alleviates cadmium stress in host plants. *PLoS ONE* 12(2):e0171534
21. Kim C, Hessek D, Zajicek J, Vakulenko SB, Mobashery S (2006). Characterization of the bifunctional aminoglycoside-modifying 4436 *Afr. J. Microbiol. Res.* enzyme ANT(3'')-II/AAC(6')-IIId from *Serratia marcescens*. *Biochemistry*, 45: 8368-8377
22. Kim SY, Park YJ, Yu JK, Kim YS, Han K. 2009. Prevalence and characteristics of aac(6')-Ib-cr in AmpC-producing *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, and *Serratia marcescens*: a multicenter study from Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis* 63: 314-318.
23. Koh, K. S., Lam, K. W., Alhede, M., Queck, S. Y., Labbate, M., Kjelleberg, S., & Rice, S. A. (2007). Phenotypic diversification and adaptation of *Serratia marcescens* MG1 biofilm-derived morphotypes. *Journal of bacteriology*, 189(1), 119-130.
24. Labbate, M., Zhu, H., Thung, L., Bandara, R., Larsen, M. R., Willcox, M. D., ... & Kjelleberg, S. (2007). Quorum-sensing regulation of adhesion in *Serratia marcescens* MG1 is surface dependent. *Journal of bacteriology*, 189(7), 2702-2711.
25. Lin, C. S., Horng, J. T., Yang, C. H., Tsai, Y. H., Su, L. H., Wei, C. F., ... & Lai, H. C. (2010). RssAB-FlhDC-ShlBA as a major pathogenesis pathway in *Serratia marcescens*. *Infection and immunity*, 78(11), 4870-4881.
26. Mahlen, S. D. (2011). *Serratia* infections: from military experiments to current practice. *Clinical microbiology reviews*, 24(4), 755-791.

27. Matsuo T, Chen J, Minato Y, Ogawa W, Mizushima T, Kuroda T, Tsuchiya T. 2008. SmdAB, a heterodimeric ABC-Type multidrug efflux pump, in *Serratia marcescens*. *J Bacteriol* 190:648–654.
28. McDermott PF, Walker RD, White DG (2013) Antimicrobials: modes of action and mechanisms of resistance. *Int J Toxicol* 22:135-43
29. Minato Y, Shahcheraghi F, Ogawa W, Kuroda T, Tsuchiya T. 2008. Functional gene cloning and characterization of the SsmE multidrug efflux pump from *Serratia marcescens*. *Biol Pharm Bull* 31:516–519.
30. Newsom, S. W. B. (2008). *Serratia marcescens: A colourful microbe*. *British Journal of Infection Control*, 9(1), 25–27
31. Padmavathi, A. R., Abinaya, B., & Pandian, S. K. (2014). Phenol, 2, 4-bis (1, 1-dimethylethyl) of marine bacterial origin inhibits quorum sensing mediated biofilm formation in the uropathogen *Serratia marcescens*. *Biofouling*, 30(9), 1111-1122
32. Popov, G., Evdokimova, E., Stogios, P. J., & Savchenko, A. (2020). Structure of the full-length *Serratia marcescens* acetyltransferase AAC (3)-Ia in complex with coenzyme A. *Protein Science*, 29(3), 803-808
33. Prabhu, D., Rajamanikandan, S., Saritha, P., & Jeyakanthan, J. (2019). *Evolutionary Significance and Functional Characterization of Streptomycin adenylyltransferase from Serratia marcescens*. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1–18. doi:10.1080/07391102.2019.1682046.
34. Redgrave LS, Sutton SB, Webber MA, Piddock LJ. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends Microbiol* 2014;22:438–445
35. Robin, F., Gibold, L., & Bonnet, R. (2012). *Résistances naturelles et acquises aux  $\beta$ -lactamines chez les entérobactéries : comment les identifier en pratique*
36. Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, Macielag M, Abbanat D, Park CH, Bush K, Hooper DC. 2006. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nat Med* 12: 83-88.

37. Rice, S. A., Koh, K. S., Queck, S. Y., Labbate, M., Lam, K. W., & Kjelleberg, S. (2005). Biofilm formation and sloughing in *Serratia marcescens* are controlled by quorum sensing and nutrient cues. *Journal of bacteriology*, 187(10), 3477-3485.
38. Saeki, E. K., Kobayashi, R. K. T., & Nakazato, G. (2020). Quorum sensing system: Target to control the spread of bacterial infections. *Microbial pathogenesis*, 142, 104068
39. Sethupathy, S., Sathiyamoorthi, E., Kim, Y. G., Lee, J. H., & Lee, J. (2020). Antibiofilm and antivirulence properties of indoles against *Serratia marcescens*. *Frontiers in microbiology*, 11.
40. Şimşek, M. (2019). Determination of the antibiotic resistance rates of *Serratia marcescens* isolates obtained from various clinical specimens. *Nigerian journal of clinical practice*, 22(1).
41. Srinivasan, R., Devi, K. R., Kannappan, A., Pandian, S. K., & Ravi, A. V. (2016). Piper betle and its bioactive metabolite phytol mitigates quorum sensing mediated virulence factors and biofilm of nosocomial pathogen *Serratia marcescens* in vitro. *Journal of ethnopharmacology*, 193, 592-603.
42. Su, C., Xiang, Z., Liu, Y., Zhao, X., Sun, Y., Li, Z., ... & Zhao, F. (2016). Analysis of the genomic sequences and metabolites of *Serratia surfactantfaciens* sp. nov. YD25 T that simultaneously produces prodigiosin and serrawettin W2. *BMC genomics*, 17(1), 1-19.
43. Tóth, Á., Makai, A., Jánvári, L., Damjanova, I., Gajdács, M., & Urbán, E. (2020). Characterization of a rare blaVIM-4 metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Serratia marcescens* clinical isolate in Hungary. *Heliyon*, 6(6), e04231
44. Wang, S., Payne, G. F., & Bentley, W. E. (2020). Quorum sensing communication: molecularly connecting cells, their neighbors, and even devices. *Annual review of chemical and biomolecular engineering*, 11, 447-468.

45. Xu, Q., Fu, Y., Zhao, F., Jiang, Y., & Yu, Y. (2020). Molecular characterization of carbapenem-resistant *Serratia marcescens* Clinical isolates in a tertiary hospital in Hangzhou, China. *Infection and drug resistance*, 13, 999
46. Yang, H., Cheng, J., Hu, L., Zhu, Y., & Li, J. (2012). Mechanisms of antimicrobial resistance in *Serratia marcescens*. *African Journal of Microbiology Research*, 6(21), 4427-4437
47. Zárate, S. G., De la Cruz Claire, M. L., Benito-Arenas, R., Revuelta, J., Santana, A. G., & Bastida, A. (2018). Overcoming aminoglycoside enzymatic resistance: design of novel antibiotics and inhibitors. *Molecules*, 23(2), 284
48. Zhao, X., Yu, Z., & Ding, T. (2020). Quorum-sensing regulation of antimicrobial resistance in bacteria. *Microorganisms*, 8(3), 425.
49. Zhou, J.-W., Ruan, L.-Y., Chen, H.-J., Luo, H.-Z., Jiang, H., Wang, J., & Jia, A.-Q. (2019). *Inhibition of quorum sensing and virulence in Serratia marcescens by hordenine. Journal of Agricultural and Food Chemistry.*