

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la
recherche scientifique



Université Abou Bekr Belkaid – Tlemcen

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers
Département de Biologie

Laboratoire Antibiotiques Antifongiques : Physico-chimie, Synthèse et Activité
Biologique

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de MASTER en sciences biologiques

Option : Biochimie

Thème

***Serratia marcescens* : Epidémiologie et
profil de résistance**

Présenté par : M^{elle} MADANI Amira

Soutenu le, 27 Septembre 2022

Devant le jury composé de :

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

Année Universitaire : 2022-2023

Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement mon encadrant, Madame **Kazi Tani-Baba Ahmed Zahira Zakia**, 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 Abou Bekr Belkaïd Tlemcen, pour son encadrement, sa disponibilité, ses encouragements inlassables, sa gentillesse et son aide tout le long de la réalisation de ce modeste travail. Ses bons conseils, ses immenses contributions, critiques constructives, patience et compréhension qui méritent toute admiration. J'ai eu beaucoup de chance de l'avoir comme encadrant. Je saisis cette occasion pour lui exprimer ma profonde gratitude tout en lui témoignant mon respect pour ses qualités pédagogiques et scientifiques.

Je tiens à adresser mes plus vifs remerciements à Madame **Boucherit-Otmani Zahia**, Professeur 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, d'avoir accepté de présider ce jury et d'apporter son regard critique à ce travail. Ainsi Par ce message, je vous adresse mon profond respect.

Ma profonde reconnaissance s'adresse également à Monsieur **Seghir Abdelfettah**, 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 et d'évaluer ce travail.



Dédicaces

*A travers ce modeste travail, je remercie avant tout mon **DIEU** tout puissant, qui m'a donné la capacité et la santé de terminer ce précieux travail.
Du plus Profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers*

*A mes chers merveilleux parents « **Zakia** » et « **Redouane** », vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager tout au cours de ces années et de prier pour moi. Votre soutien fut une lumière dans tout mon parcours, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai pour vous. Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que vous avez déployés pour mon éducation et ma formation. Je vous remercie pour le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance. Je vous aime, que dieu vous accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.*

*A ma moitié, ma sœur chérie « **Sabrina** » et son époux « **Houcine** », merci mille fois d'être là, toujours prêts à me soutenir quand j'en ai besoin. Ils m'auront poussée à ne jamais abandonner et à donner le meilleur de moi-même. Je leurs souhaite une vie pleine d'amour et du bonheur.*

*A mon adorable joueur, mon frère « **Ayoub** », pour qu'il soit fier de sa grande sœur.*

*A la mémoire de mes grands-parents paternels et maternels, que **DIEU** garde leurs âmes dans son vaste paradis.*

*A mes tantes, mes oncles, mes cousins et cousines. Je cite en particulier ma tante « **KAMILA** », qui nous a quittées pour un monde meilleur, j'aurais souhaité ta présence en ce moment pour partager ma joie. Toutes les paroles ne parviendraient jamais à exprimer tout l'amour que je te porte, tu resteras toujours dans mon esprit et dans mon cœur. Repose en paix ma douce tante.*

*À mes amies, **Nadia**, **Ghizlene**, **Ines**, **Yasmine**, **Lola**, **Amira**, **Fatima**, **Malak** et **Chaïmaa**. 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.*

*Je ne saurais terminer sans remercier mon soutien moral et source de joie et de bonheur, mon fiancé **Mister** « **A** », qui m'a toujours soutenue et encouragé.*

Résumé :

Serratia marcescens est une bactérie pathogène opportuniste avec une incidence élevée d'infections nosocomiales. Elle est réputée pour sa capacité à présenter une propagation rapide et une multi-résistance aux antibiotiques. Elle constitue une menace mondiale pour la santé publique. Les difficultés rencontrées lors de son identification, sa résistance à plusieurs classes d'antibiotiques et sa capacité de survivre à long terme font de cette espèce l'objet de recherches scientifiques depuis des années. Cette revue de littérature s'inscrit dans cette optique et consiste à faire le point sur l'identification, l'habitat, la pathogénicité, la formation de biofilm et la résistance aux antibiotiques de *Serratia marcescens*.

Mots clés : *Serratia marcescens* – identification – formation de biofilm – résistance

Summary:

Serratia marcescens is an opportunistic pathogenic bacterium with a high incidence of nosocomial infections. It is known for its ability to be rapidly spreading and multi-resistant to antibiotics. It is a global threat to public health. The difficulties encountered during its identification, its resistance to several classes of antibiotics and its ability to survive in the long term have made this species the subject of scientific research for years. This literature review is in line with this and consists of an update on the identification, habitat, pathogenicity, biofilm formation and antibiotic resistance of *Serratia marcescens*.

Key Words : *Serratia marcescens* – identification – biofilm formation – resistance

ملخص:

Serratia marcescens هي بكتيريا انتهازية مُمرضة مع نسبة عالية من التهابات المستشفيات. تشتهر بقدرتها على إظهار الانتشار السريع والمقاومة المتعددة للمضادات الحيوية. أصبحت تهديدا عالميا للصحة العامة. الصعوبات التي تواجهها في تحديدها، ومقاومتها لعدة فئات من المضادات الحيوية وقدرتها على البقاء على المدى الطويل جعلت هذا النوع موضوعاً للبحث العلمي لسنوات. هذه المجلة الأدبية هي جزءاً من هذا المنظور وتتألف من مراجعة التعريف والموتل والإمراضية وتكوين الأغشية الحيوية ومقاومة المضادات الحيوية من *Serratia marcescens*

الكلمات المفتاحية: *Serratia marcescens* – تحديد – تشكيل بيو فيلم – المقاومة

Table des matières

Liste des abréviations	I
Liste des photos.....	II
Introduction.....	2
Première partie : Revue de littérature	3
1 <i>Serratia marcescens</i>	4
1.1 Historique	4
1.2 Habitat.....	5
1.3 Taxonomie	6
1.4 Morphologie.....	6
2 Identification	7
2.1 Identification biochimique	8
2.2 Identification moléculaire	8
3 Pathogénicité de <i>Serratia marcescens</i>	9
3.1 Colonisation et infection	9
3.2 Facteurs de risque	10
4 Mécanismes de virulence	10
4.1 Motilité	10
4.2 Adhésion.....	11
5 Formation de biofilms	11
5.1 Structure du biofilm formé par <i>Serratia marcescens</i>	11
5.2 Activités anti-biofilms.....	12
6 Résistance aux antibiotiques.....	12
6.1 Résistance aux β -lactamines	12
6.2 Résistance aux aminoglycosides	14
6.3 Résistance aux fluoroquinolones	15
Deuxième partie : Conclusion générale	17
Troisième partie : Références bibliographiques.....	19

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxy-Ribonucléique
AHL : Acylhomosérine Lactone
AmpC : Adénosine monophosphate Cyclique
API : Analytical Profile Index
ARNr : Acide Ribonucléique ribosomique
ATP : Adenosine Tri-Phosphate
BLSE: β -Lactamases à spectre étendu
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
DNase : Désoxyribonucléase
IVU : Infections des Voies Urinaires
LPS : LipoPolysaccharide
OMP : Protéine Marqueur Olfactif
PACBL : β -Lactamase AmpC à Médiation Plasmidique
PBP : Penicillin-Binding Protein
PLP : Protéines de Liaison à la Pénicilline
PMQR : Résistance aux Quinolones à Médiation Plasmidique
QS : Quorum Sensing
USI : Unités de Soins Intensifs
USIN : Unités de Soins Intensifs Néonatales

Liste des photos

- Photo 1. Croissance de Serratia marcescens sur une tranche de pain..... 4*
- Photo 2. Présence de Serratia marcescens dans une salle de bain 5*
- Photo 3. Fromage ricotta frais contaminé par Serratia marcescens..... 6*
- Photo 4. Colonies de Serratia marcescens dans une boîte de Pétri..... 7*

Introduction

Introduction

Les hôpitaux jouent un rôle essentiel dans la transmission des agents pathogènes multi-résistants. Ils représentent des centres majeurs d'infections nosocomiales ou infections associées aux soins **(Otria et coll., 2010)**.

La majorité des micro-organismes dans la nature favorisent un mode de vie en communauté où ils se trouvent fixés sur un support plutôt que libres et isolés dans le milieu environnemental. Les entérobactéries sont l'une des plus importantes familles de bactéries et les plus fréquemment retrouvées dans les hôpitaux. Leurs rapidités de multiplication et d'acquisition de mécanismes de résistance aux antibiotiques montrent qu'elles sont les bactéries les plus concernées en pathologie infectieuse humaine. Cette famille réunit des micro-organismes aux propriétés biochimiques et morphologiques communes, tels que : *Escherichia*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, ou *Shigella* **(Pilly, 2013)**.

Serratia marcescens, agent pathogène à Gram négatif, provoque à la fois des infections opportunistes, nosocomiales et des épidémies chez les patients gravement malades dans les unités de soins intensifs (USI), en particulier les unités de soins intensifs néonatales (USIN). Connue pour sa forte résistance naturelle à divers agents antimicrobiens, elle constitue un domaine de recherche permanent pour la communauté médicale et les scientifiques depuis des décennies **(Dessi et coll., 2009)**.

C'est dans ce contexte que nous nous sommes proposé de passer en revue l'identification, l'habitat, la pathogénicité, la formation de biofilm et la résistance aux antibiotiques de *Serratia marcescens*.

Première partie :
Revue de littérature

1 *Serratia marcescens*

1.1 Historique

Serratia marcescens remonte à l'Antiquité. Elle était prise pour du sang à cause de la production d'un pigment rouge. L'historien Gaughran a trouvé plusieurs rapports historiques du pain l'Eucharistie (l'Hostie), qui a été cultivé dans un environnement humides dans une église médiévale et a fourni un excellent substrat pour la croissance de *Serratia marcescens* (Photo 1) (Gilen et Gibbs, 2011).



**Photo 1. Croissance de *Serratia marcescens* sur une tranche de pain
(Knapp, 2020)**

Serratia marcescens a été découverte par le pharmacien italien Bartolomeo Bizio en juillet 1819 comme étant une cause de la coloration rouge sang de la bouillie de semoule de maïs « la polenta ». En 1923, Bizio a déterminé que le facteur principal de la polenta rouge était un organisme qu'il croyait être un champignon. Il le nomma *Serratia* en l'honneur du physicien italien *Serafino Serrati* et *marcescens* «se décomposer» en raison de sa transformation rapide en une masse fluide visqueuse après la production d'un pigment rouge intense (prodigiosine) (Spagnolo et coll., 2019).

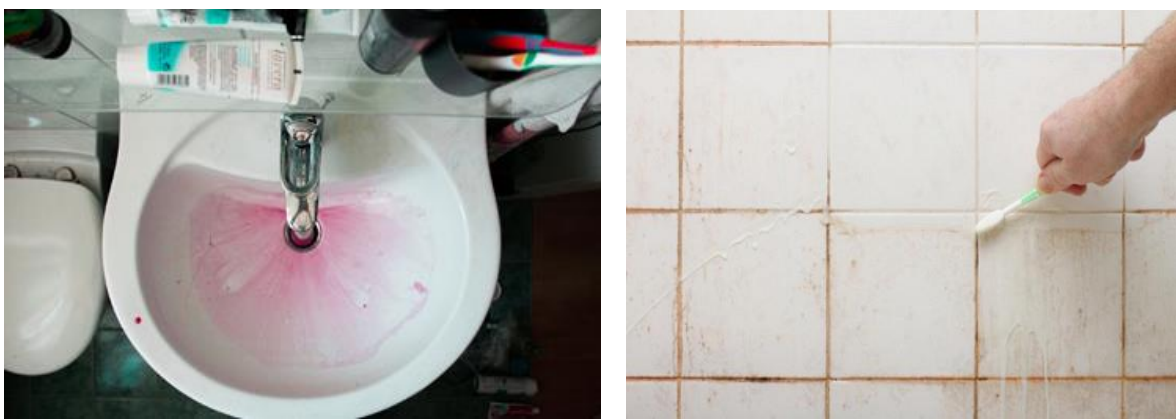
Elle a ensuite été décrite par de nombreux noms différents, y compris, *Monas prodigiosus*, *Bacillus prodigiosus* puis *Chromobacterium prodigiosum* (Sleigh, 1983). Le nom désormais populaire de *Serratia marcescens* est devenu officiellement adopté en 1920, en reconnaissance des travaux de Bizio (Skerman et coll., 1980).

Serratia marcescens était considérée comme un organisme saprophyte inoffensif et non pathogène, souvent utilisée comme un marqueur biologique en raison de ses colonies rouges facilement identifiables (**Hejazi et Falkiner, 1997**). Sa pathogénicité chez l'homme a été observée pour la première fois en 1913, cependant, sa prévalence dans les maladies humaines a été sous-estimée pendant des années, jusqu'à la première éclosion en 1951, connue d'infection nosocomiale à *Serratia marcescens* à l'hôpital universitaire de Stanford. Depuis lors, les infections dues à cet organisme ont été signalées de plus en plus fréquemment (**Al Jarousha et coll., 2008**).

1.2 Habitat

Serratia marcescens est une bactérie pathogène ubiquitaire responsable d'une incidence élevée d'infections nosocomiales (**Camposcortés et coll., 2018**). Les patients infectés, peuvent être colonisés sur plusieurs sites anatomiques, les plus fréquents sont la circulation sanguine, suivie de l'appareil respiratoire, le tractus gastro-intestinal, les voies urinaires, le périnée des nouveau-nés et parfois les ongles des adultes et des soignants (**Gastmeier et coll., 2007**).

En raison de son omniprésence dans l'environnement et de sa préférence pour les conditions humides (Photo 2), *Serratia marcescens* a été isolée à partir des surfaces abiotiques telles que les salles de bains (le sol, joints de carrelage et la conduite d'eau), le matériel médical, les flacons de médicaments multi-doses et les produits sanguins (**Horcajada et coll., 2006**).



**Photo 2. Présence de *Serratia marcescens* dans une salle de bain
(Erica, 2022).**

Son potentiel à utiliser une large gamme de nutriments est exprimé par sa capacité à survivre et à se développer dans des conditions extrêmes, notamment dans les désinfectants, les antiseptiques et l'eau bidistillée (**Nakashima et coll., 1987**). *Serratia marcescens* a également été retrouvée aux niveaux des plantes, des animaux, des insectes (**Mahlen, 2011**), de même que dans les aliments (photo 3), en particulier dans les variantes amidonnées qui fournissent un excellent environnement de croissance (**Van et coll., 2007**).



Photo 3. Fromage ricotta frais contaminé par *Serratia marcescens*
(Alberghini et coll., 2010)

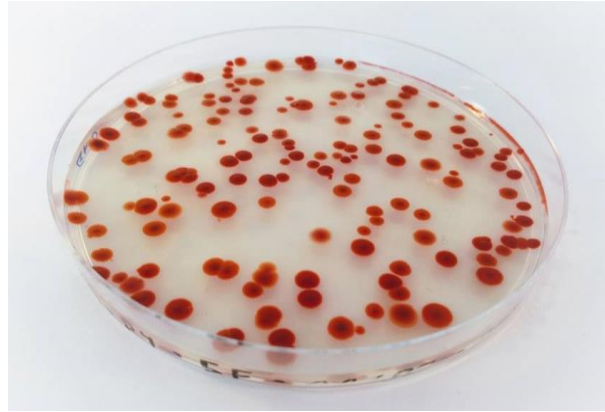
1.3 Taxonomie

Le genre *Serratia* appartient à l'embranchement des *Proteobacteria*, classe des *Gamma Proteobacteria*, ordre des *Enterobacteriales*, famille des *Enterobacteriaceae* (**Grimont et Grimont, 1992**). Il comprend 14 espèces reconnues avec 2 sous-espèces identifiées (**Mahlen, 2011**). Les plus rencontrées sont : *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia odorifera*, *Serratia aquatilis*, *Serratia proteomaculans*, *Serratia entomophila*, *Serratia ficaria*, *Serratia fonticola*, *Serratia glossinae* et *Serratia polymuthica* (**Sekhsokh et coll., 2008**). Dans le genre, *Serratia marcescens* est l'espèce pathogène humaine la plus répandue en raison d'une forte prévalence de souches multi-résistantes (**Iguchi et coll., 2014**).

1.4 Morphologie

Serratia marcescens est un bacille à Gram négatif, qui mesure 0,9 à 2 µm de longueur et 0,5 à 0,8 µm de diamètre. Il a de faibles besoins nutritionnels et se développe sur une large gamme de températures de 10 à 36 °C, de pH 5 à 9 et de pression osmotique de 0 à 4 % de NaCl (**Hejazi et Falkiner, 1997**).

De nombreuses souches de *Serratia marcescens* produisent un pigment appelé la prodigiosine. Sa couleur varie du rouge foncé au rose selon l'âge des colonies, comme illustrée sur la photo 4 (**Hardjito et coll., 2002**).



**Photo 4. Colonies de *Serratia marcescens* dans une boîte de Pétri
(Droquet, 2018)**

La prodigiosine est produite en tant que métabolite secondaire par *Serratia marcescens*. Les cellules pigmentées accumulent l'ATP plus rapidement et se multiplient plus vite, ce qui entraîne une augmentation globale de la biomasse (**Haddix et Shanks., 2018**). La prodigiosine possède des activités antibactériennes, antifongiques et immunosuppressives puissante ainsi que des propriétés pro-apoptotiques et anticancéreuses (**Slater et coll., 2003**), (**Van et coll., 2007**). La majorité des souches qui causent l'infection ne produisent pas de pigment et forment des colonies incolores difficiles à distinguer des autres micro-organismes coliformes, donc ce pigment ne semblerait pas être un facteur de virulence avantageux pour les isolats cliniques (**Carbonell et coll., 2000**).

2 Identification

Serratia marcescens est considérée comme une cause d'infection chez l'hôte immuno-déprimé et dans les épidémies nosocomiales à forte mortalité. L'identité bactérienne s'est essentiellement basée sur l'utilisation des méthodes qui concernent d'abord l'inclusion de tests phénotypique et biochimique permettant d'avoir un aperçu de la dynamique et de l'évolution des souches nosocomiales de *Serratia marcescens* (**José Antonio et coll., 2004**).

2.1 Identification biochimique

Le système API 20E a été largement utilisé pour l'identification des bacilles à Gram négatifs, mais n'est pas individuellement satisfaisant. Il a été constaté que ce système n'identifiait correctement que 85 % des isolats de *Serratia marcescens* au niveau de l'espèce (**Grimont et Grimont, 1984**).

Les souches de *Serratia marcescens* sont incapables de fermenter l'arabinose dans l'eau peptonée, alors que toutes les souches de *Serratia liquefaciens* sont arabinose-positives. Cependant, les souches de *Serratia marcescens* peuvent oxyder l'arabinose dans le système API, ce qui donne une réaction faussement positive conduisant à une identification erronée comme *Serratia liquefaciens* (**Pitt, 1982**).

L'identification au niveau de l'espèce des isolats de *Serratia* a été réalisée avec succès à l'aide de systèmes d'identification rapides et automatisés MALDI-TOF MS (spectrométrie de masse à temps de vol par désorption/ionisation laser assistée par matrice (**Richter et coll., 2013**).

2.2 Identification moléculaire

Environ 4 000 gènes ont été caractérisés chez *Serratia*, 70 % de ces gènes sont partagés par toutes les espèces, la majorité d'entre eux étant impliqués dans la fonction cellulaire de base. Il existe cependant près de 400 gènes principalement liés à la pathogénicité qui sont uniques à *Serratia marcescens*, notamment les facteurs de virulence et les mécanismes de résistance aux antimicrobiens (**Li et coll., 2015**). L'analyse comparative des séquences complètes du génome de deux souches différentes de *Serratia marcescens* ; un isolats clinique humains (souche SM39) et un mutant spontané résistant à la streptomycine dérivé de la souche Db10 initialement isolée d'une *Drosophila melanogaster* moribonde (souche Db11), a montré que les chromosomes de SM39 et Db11 sont similaires en taille, et en nombre de gènes (**Nakamura et coll., 2002**), hautement conservés et essentiellement colinéaires, à l'exception d'une grande inversion de la région *oriC* flanquée d'opérons d'ARNr. Ainsi, les gènes d'ARNr 16S des deux souches présentent une identité de séquence de 99,4 %, ce qui correspond au fait que DB11 et SM39 sont membres de la même espèce (**Kim et coll., 2014**).

3 Pathogénicité de *Serratia marcescens*

Serratia marcescens est un agent pathogène opportuniste dont la signification clinique n'a été appréciée qu'au cours des dernières décennies. Bien qu'il soit une cause rare d'infections communautaires, il est devenu un pathogène nosocomial important associé aux soins de santé et une source fréquente d'épidémies d'infections hospitalières chez les patients adultes et pédiatriques (**Merkier et coll., 2013**). Des facteurs tels que des conditions cliniques, des séjours prolongés en salle, une exposition à des procédures médicales et l'intensité accrues du contact direct des mains, prédisposent les patients à une infection à *Serratia marcescens* (**Grohskopf et coll., 2001**).

3.1 Colonisation et infection

Serratia marcescens est impliqué dans un large éventail d'infections graves, notamment les infections des voies respiratoires inférieures (la pneumonie, l'abcès pulmonaire et l'empyème pleural), les infections des voies urinaires (IVU), les infections du sang (La septicémie / bactériémie), les infections des plaies et la méningite (**Kawecki et coll., 2011**). L'organisme a également été décrit comme une cause importante d'infection oculaire exogène et surtout endogène, avec une incidence élevée de kératite et de conjonctivite liée aux lentilles de contact (**Samonis et coll., 2011**) ; (**Das et coll., 2007**), ainsi que d'endocardite infectieuse contractée dans la communauté et dans les hôpitaux. Elle touche fréquemment la partie gauche du cœur à la différence de nombreuses bactéries à Gram négatif (**Cohen et coll., 1980**).

Dans les unités de soins intensifs néonataux, les nouveau-nés infectés sont la principale source de *Serratia marcescens*, en particulier leur appareil respiratoire, mais aussi leur tractus gastro-intestinal. Cet organisme est fréquemment détecté dans les matières fécales, même s'il n'est pas un composant normal de la population microbienne intestinale précoce des nouveau-nés en bonne santé (**Giles et coll., 2006**). Cependant, une fois leur intestin colonisé par *Serratia marcescens* de l'extérieur, ces nouveau-nés peuvent devenir la source de foyers épidémiques. Cela rend très difficile le contrôle des épidémies, le traitement antibiotique, et souligne l'importance de l'hygiène bien que la modalité d'acquisition de l'infection reste souvent inconnue (**Montagnani et coll., 2015**).

3.2 Facteurs de risque

Les facteurs de risque de l'infection à *Serratia marcescens* sont : l'hospitalisation, les patients immunodéprimés traités avec des antibiotiques à large spectre, les personnes âgées et les patients en soins intensifs qui sont soumis à des instruments invasifs, les patients post-chirurgicaux ainsi que les nouveau-nés qui présentent de faible poids à la naissance (<1500 g) et l'immaturation du système immunitaire (**Wilkowske et coll., 1970**). La consommation de médicaments antimicrobiens a également été documentée comme un facteur de risque d'émergence de souches résistantes aux médicaments (**Majumdar et Crum-Cianflone, 2016**).

4 Mécanismes de virulence

La virulence de *Serratia marcescens* est liée à sa capacité à se développer et à survivre en dehors de l'hôte humain. On pensait initialement que l'évolution des traits de virulence dépendait fortement de l'efficacité de la transmission d'hôte à un ou plusieurs hôtes réceptif (**Campos-Cortés et coll., 2018**), alors que, les récentes théories suggèrent que des pressions de sélection conflictuelles à l'intérieur et à l'extérieur de l'hôte, jouent un rôle dans l'évolution de la virulence.

A l'intérieur de l'hôte, l'activité de *Serratia marcescens* est unique parmi les bactéries intestinales, elle sécrète différentes enzymes comme facteurs de virulence, notamment la DNase, la chitinase extracellulaire, la lipase, la chloroperoxydase et une protéine extracellulaire, HasA (**Hines et coll., 1988**). Elle produit également des agents mouillants ou des surfactant appelés serrawettine qui aident dans l'adhésion à des surfaces (**Matsuyama et coll., 1986**).

4.1 Motilité

Conformément à son habitat varié, *Serratia marcescens* produit des formes alternées de cellules différemment flagellées, ceux-ci présentent différents types de motilité selon que le milieu de croissance soit liquide ou solide. **En 1990, Alberti et Harshey**, ont montrés que les bactéries cultivées en milieu liquide étaient des bâtonnets courts avec un ou deux flagelles qui présentaient un comportement de nage classique et lorsque ces bactéries ont été transférées sur une surface solide, les cellules se sont allongées et ont exprimé de dix à cent flagelles, passant à un mode de locomotion par essaimage. Cette dynamique permet à *Serratia marcescens* de se déplacer dans diverses conditions environnementales et de contribuer à la pathogénèse chez l'homme (**Lin et coll., 2010**).

Les flagelles de *Serratia marcescens* servent à la fois au mouvement et à la détection, car elles peuvent aider à propulser une cellule à travers les différentes couches de tissu tout en détectant et en s'adaptant à leur environnement (**Shapiro et coll., 1997**). Ces espèces sont mobiles, possèdent environ 100 à 1000 flagelles péritriches qui leur permettent de nager et de se déplacer en forme d'hélice hélicoïdale entraînées par un moteur biomoléculaire rotatif (**Hazelbauer et coll., 1999**).

4.2 Adhésion

Serratia marcescens possède des pili et adhère aux cellules uroépithéliales (**Yamamoto et coll., 1985**). Deux classes d'adhésines ont été suggérées chez *Serratia marcescens*; pili dit «sensible au mannose» (MS), car inhibé par l'addition du mannose, et pili dit «résistant au mannose» (MR) qui agglutinent les érythrocytes en présence de mannose. *Serratia marcescens* possède également l'antigène O qui a une forte influence sur l'adhérence de cet organisme aux surfaces inertes et biologiques (**Hejazi et Falkiner, 1997**).

5 Formation de biofilms

La formation du biofilm est un processus dynamique, complexe de fixation des micro-organismes planctoniques sur une surface donnée impliquant la synthèse d'une matrice exopolymère hautement hydratée composée de polysaccharide, de protéines et d'ADN extracellulaire qui facilite l'adhésion (**Flemming et coll., 2016**). Les biofilms de *Serratia marcescens* se forment par une série d'étapes définies, aboutissant à des biofilms filamenteux très poreux composé de chaînes cellulaires, de filaments, d'amas cellulaires dépendant du système de détection de quorum (**Labbate et coll., 2004**).

5.1 Structure du biofilm formé par *Serratia marcescens*

Serratia marcescens produit un biofilm ayant des caractéristiques cellulaires et structurales distinctes de celles des biofilms standard produits par *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*. Elle forme un biofilm classique constitué de micro-colonies, dans des conditions réduite de carbone ou d'azote. Cependant, en augmentant la teneur en éléments nutritifs du milieu, *Serratia marcescens* peut se transformer de biofilms de micro-colonies en biofilms filamenteux. Comme d'autres bactéries à Gram négatif, *Serratia marcescens* possède un système quorum sensing (QS) bien décrit (Smal/SmaR) qui produit de la N-acylhomosérine lactone (AHL) comme principale mécanisme de signalisation intercellulaire (**Rice et coll., 2005**).

5.2 Activités anti-biofilms

Le phytol, un composé d'alcool di-terpénique principalement présent dans les huiles essentielles, a été utilisé pour ses propriétés anti-QS, anti-biofilm et anti-inflammatoire contre les infections à *Serratia marcescens* (Islam et coll., 2015). Un traitement *in vitro* avec du phytol (5 et 10 µg/ml) a montré des niveaux réduits de formation de biofilm et inhibe également les phénomènes liés au biofilm tels que le mouvement des colonies et la production d'exopolysaccharides (Ramanathan et coll., 2017).

6 Résistance aux antibiotiques

L'infection à *Serratia marcescens* continue d'être signalée dans le milieu de la santé et le traitement devient difficile car cette dernière est résistante à divers antibiotiques, notamment l'ampicilline, les céphalosporines de première et de deuxième génération, les macrolides, la tétracycline et la colistine en produisant plusieurs enzymes qui peuvent altérer ou détruire ces antibiotiques avant qu'ils ne puissent agir (Stock et coll., 2003).

6.1 Résistance aux β -lactamines

Chez *Serratia marcescens*, tous les mécanismes possibles déterminant la résistance aux agents antimicrobiens β -lactames peuvent exister simultanément ou dans diverses combinaisons dans les souches cliniques. Cependant, il existe des mécanismes principaux de résistance aux β -lactamines (Haifei et coll., 2012).

a) L'altération des cibles des protéines de liaison à la pénicilline (PLP)

Le mécanisme le plus rare de résistance aux β -lactamines implique une modification de la cible, les PLP. Les β -lactamines inhibent la synthèse correcte de la paroi cellulaire en se liant aux protéines de liaison à la pénicilline (PLP), une transpeptidase bactérienne, inhibant ainsi la synthèse du peptidoglycane. L'altération des PLP s'est avérée être un moyen efficace pour les bactéries à Gram positif devenir résistantes aux β -lactames. En 1991, Gunkel et ses collaborateurs, ont supposé que la combinaison du mécillinam spécifique de la PLP-2 et des β -lactames spécifiques de la PLP-3 pouvait inhiber les *Serratia marcescens* hautement résistants.

b) La production d'enzymes inactivatrices (β -lactamases)

Une caractéristique importante de *Serratia marcescens* est sa capacité à produire des β -lactamases qui inactivent les dérivés de la pénicilline, les céphalosporines, les monobactames et les carbapénèmes (Khanna et coll. 2013).

➤ La céphalosporinase de type AmpC

Serratia marcescens est intrinsèquement résistante à une gamme de pénicillines à spectre étroit, notamment l'ampicilline, l'amoxicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique, l'ampicilline-sulbactame et plusieurs céphalosporines à spectre étroit (**Stock et coll., 2003**). Cette résistance est attribuée à la présence d'une enzyme β -lactamase chromosomique AmpC inductible. Elle appartient à la classe moléculaire C selon Ambler et au premier groupe fonctionnel selon Bush (**Jacoby, 2005**). En 2010, **Mata et ses collaborateurs**, ont signalé un isolat clinique de *Serratia marcescens* qui hébergeait une β -lactamase AmpC à médiation plasmidique (pACBLs). Les pACBL confèrent une résistance à toutes les β -lactamines à l'exception du céfépime et ils ne sont pas inhibés par les inhibiteurs de β -lactamases commercialisés. Cependant, les plasmides portant ces gènes sont souvent porteurs de multiples autres résistances.

➤ Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE)

En plus des enzymes à spectre étroit, *Serratia marcescens* a également acquis une gamme de β -lactamases à spectre étendu à médiation plasmidique (BLSE), qui constituent un groupe hétérogène d'enzymes, dérivées de la mutation de β -lactamases classiques codées par des gènes issus de plasmides. Elles étendent ainsi le spectre hydrolytique des enzymes pour inclure des agents à large spectre (**Lynch et coll., 2013**). Elles appartiennent à la classe moléculaire A et au groupe fonctionnel 2be, ce qui entraîne une résistance non seulement aux carboxypénicillines et aux uréidopénicillines, mais aussi aux céphalosporines à spectre étendu (ceftazidime, céfépime, cefpirome) et à l'aztréonam. Cependant elles présentent une faible affinité pour les carbapénèmes et peuvent être inhibées par l'acide clavulanique et le tazobactam *in vitro* (**Weldhagen et coll., 2003**). Les BLSE CTX-M et particulièrement CTX-M-3, a été largement observée parmi les isolats de *Serratia marcescens* dans le monde (**Markovska et coll., 2014**).

➤ Carbapénémases

Un petit nombre de *Serratia marcescens* s'est également avéré exprimer une diversité alarmante d'enzymes inactivant les carbapénèmes. SME-1, une β -lactamase chromosomique de classe A, a été identifiée pour la première fois chez une souche de *Serratia marcescens* résistante aux carbapénèmes et aux céphalosporines. Deux autres carbapénémases chromosomiques de classe A, SME-2 et SME-3, ont été décrites par la suite chez *Serratia marcescens* (**Deshpande et coll., 2006**).

Serratia marcescens a également été associé à l'expression des carbapénémases de classe KPC à médiation plasmidique. Les KPC de classe A sont capables d'hydrolyser les carbapénèmes, les pénicillines, les céphalosporines et l'aztréonam et sont inhibées par l'acide clavulanique et le tazobactam. Ces enzymes n'ont été décrites que dans des épisodes isolés d'infections à *Serratia marcescens* (Tsakris et coll., 2010).

c) La faible perméabilité de la membrane externe

La résistance aux β -lactamines chez *Serratia marcescens* peut également résulter d'une diminution de la perméabilité de la membrane externe via des mutations de porines (Nikaido, 1989). En 1997, Sánchez et ses collaborateurs, ont décrit 3 porines différentes de *Serratia marcescens*, nommées Omp1, Omp2, et Omp3. Les deux dernières porines ont montré une osmorégulation et une thermorégulation de manière similaire à OmpC et OmpF d'*Escherichia coli*. Ensuite, des rapports ont indiqué que chez *Serratia marcescens*, une perméabilité réduite pouvait être associée à une surproduction de β -lactamase. En effet, la résistance de haut niveau aux céphalosporines et aux carbapénèmes peut être due à une surproduction de β -lactamases et à des défauts de porines OmpF et OmpC (Suh et coll., 2010).

6.2 Résistance aux aminoglycosides

Les antibiotiques aminoglycosides sont des composés bactéricides à large spectre dérivés à l'origine de *Streptomyces*, utilisés en association avec d'autres familles d'antibiotiques, le plus souvent aux β -lactamines (effet synergique). Ils inhibent la synthèse des protéines en se fixant sur la sous unité 30S du ribosome (Adja, 2005). Cette classe d'antibiotiques comprend la streptomycine, la kanamycine, la gentamycine, la néomycine et la tobramycine. Les bactéries à Gram négatifs acquièrent une résistance aux aminoglycosides en empêchant le médicament d'atteindre son site cible dans le ribosome. Cela peut se faire de deux façons : premièrement, des modifications de l'enveloppe cellulaire peuvent empêcher l'absorption du médicament ; et deuxièmement, le médicament lui-même peut être modifié par des enzymes inactivatrices qui adénylent, acétylent ou phosphorylent les groupes hydroxyles ou amines des aminoglycosides. Les médicaments ainsi modifiés ne peuvent pas pénétrer dans la cellule (Hejazi et Falkiner, 1997).

La résistance de *Serratia marcescens* aux aminoglycosides est généralement attribuée à la présence d'enzymes de modification à médiation plasmidique, qui confèrent des niveaux élevés de résistance à un ou plusieurs aminoglycosides,

notamment les *N*-acétyltransférases AAC(3)-I qui inactive la gentamicine et *O*-adényltransférase ANT (2'')-I qui confère une résistance à la tobramycine et la gentamicine (**Platt et Sommerville, 1981**). L'enzyme AAC (6')-I présente un intérêt particulier. Elle code pour la résistance à la tobramycine, l'amikacine et la nétilmicine. Des expériences d'hybridation utilisant un fragment de restriction du gène *aac* (6')-Ic ont montré que tous les organismes *Serratia marcescens* portent ce gène, que le profil de résistance AAC(6')-I soit exprimé ou non (**Shaw et coll., 1992**).

La triple combinaison des enzymes comme l'AAC(3)-V, l'AAC(6')-I et l'APH(3')-I a également conféré une résistance à la tobramycine, à la nétilmicine, à l'amikacine et la gentamicine (**García et coll., 1995**). L'expression de ces enzymes de modification est généralement contrôlée par des plasmides, qui se sont révélés être hautement transférables, ce qui entraîne la résistance omniprésente observée chez les souches de *Serratia marcescens* (**Platt et Sommerville, 1981**). De plus, *Serratia marcescens* a une enzyme bifonctionnelle résistante aux antibiotiques, elle catalyse l'adénylation et l'acétylation des antibiotiques aminoglycosides. L'acétylation a lieu sur la 6'-amine de la kanamycine A et l'adénylation sur les groupes 3''- et 9-hydroxyle de la streptomycine et de la spectinomycine, respectivement (**Kim et coll., 2006**). La résistance aux aminoglycosides a également été attribuée à un mécanisme rare impliquant une protection ribosomique médiée par la méthylase de l'ARNr 16S. Chez *Serratia marcescens*, de nouvelles enzymes méthylases d'ARNr 16S à médiation plasmidique ont été identifiées dont, RmtB, ArmA, RmtA et RmtC, elles induisent une résistance de haut niveau à divers aminoglycosides (**Kang et coll., 2008**)

6.3 Résistance aux fluoroquinolones

Les fluoroquinolones sont des agents antimicrobiens bactéricides à large spectre utilisés pour traiter diverses infections bactériennes notamment les infections à *Serratia marcescens*. La résistance de cette bactérie aux fluoroquinolones est attribuée à un certain nombre de mécanismes. Le principal mécanisme implique des mutations chromosomiques dans le gène *gyrA* qui code pour la sous-unité A de l'enzyme cible (l'ADN gyrase) et *parC*, *parE*, qui codent les sous-unités de la topoisomérase IV (**Weigel et coll., 1998**).

En 1998, Kim et ses collaborateurs, ont rapporté l'observation qu'une substitution d'acide aminé aux positions 83 ou 87 de la protéine GyrA était présente dans tous les isolats cliniques de *Serratia marcescens* dans lesquels les CMI à la ciprofloxacine

augmentaient. Cela suggère que l'ADN gyrase est la cible principale des quinolones chez *Serratia marcescens* et que les résidus de la protéine GyrA sont particulièrement importants dans la formation du complexe quinolone-gyrase-ADN.

Chez *Serratia marcescens*, des gènes de résistance aux quinolones à médiation plasmidique (PMQR) ont également été signalés au cours des dernières années y compris, les protéines de résistance aux quinolones (*qnr*), *aac(6)-Ib-cr* et l'efflux QepA et OqxAB, qui entraînent un haut niveau de résistance aux fluoroquinolones (**Yang et coll., 2012**). Les gènes *qnr* (*qnrA*, *qnrB*, *qnrS*, *qnrC*, et *qnrD*) codent pour des protéines à répétition pentapeptidique qui bloquent l'action de la ciprofloxacine sur l'ADN gyrase et la topoisomérase IV bactérienne et facilitent la sélection de mutants chromosomiques en présence d'une quinolone (**Hejazi et Falkiner, 1997**). La résistance aux fluoroquinolones peut également résulter de l'altération des protéines membranaires, principalement Omp1 (**Ruiz et coll., 2003**), et les pompes d'efflux de résistance-nodulation-division (RND) à médiation chromosomique, SdeAB, SdeCDE et SdeXY (**Begic et Worobec, 2008**).

Deuxième partie :
Conclusion générale

L'apparition de *Serratia marcescens* comme un agent pathogène opportuniste constitue un véritable problème de santé publique au niveau mondial. Les épidémies liées à cette bactérie sont difficiles à contrôler, en raison de son identification défectueuse par les tests de routine, sa transmission rapide et sa résistance à l'élimination de l'environnement par les procédures de désinfection.

Serratia marcescens est parmi les principales causes d'infections nosocomiales dans de nombreux établissements de santé. Cela est principalement lié à son potentiel de présenter ou développer une résistance à plusieurs classes d'antibiotiques et à sa capacité à persister pendant des mois voire des années.

De nombreuses souches de *Serratia marcescens* multirésistantes ont été isolées dans des environnements cliniques, ce qui indique que les options de traitement antibiotique pour les infections causées par cette bactérie doivent être limitées et que des méthodes alternatives de traitement doivent être mises en œuvre.

Bien que des progrès aient été accomplis, il reste encore un long chemin à parcourir afin de maîtriser ce nouvel agent pathogène. De ce fait, un diagnostic précoce des patients colonisés et la mise en place rapide de mesures de contrôle de l'infection, telles que la réduction du recours aux gestes invasifs, l'examen de toutes les procédures de soins de santé qui peuvent constituer un risque potentiel d'infection, l'élaboration de consignes d'hygiène comme la désinfection des équipements et des surfaces environnementales à mettre en œuvre au travers des programmes de formation, sont essentielles pour freiner la propagation de l'infection à *Serratia marcescens*.

Troisième partie :
Références
bibliographiques

1. **Alberghini, L., Giaccone V., Tallone., G. (2010).** Une nouvelle décoloration du fromage ricotta. *Journal italien de sécurité alimentaire*, 1(8), 7.
doi:10.4081/ijfs.2010.8.7.
2. **Al Jarousha, A. M., El Qouqa, A., El Jadba, A. H., & Al Afifi, A.S. (2008).** An outbreak of *Serratia marcescens* septicaemia in neonatal intensive care unit in Gaza City, Palestine. *Journal Hosp. Infect*, 70, 119–126.
3. **Adja, N. (2005).** Les entérobactéries sécrétrices de Béta-lactamines à spectre élargi. Thèse de doctorat en pharmacie. Dakar: Université Cheikh de Dakar, 18-23.
4. **Alberti, L., Harshey, R. M. (1990).** Differentiation of *Serratia marcescens* 274 into swimmer and swarmer cells. *Journal Bacteriol*, 172, 4322–4328.
5. **Begic, S., & Worobec, E. A. (2008).** The role of the *Serratia marcescens* SdeAB multidrug efflux pump and TolC homologue in fluoroquinolone resistance studied via gene-knockout mutagenesis. *Microbiology*, 154, 454-461
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. **Carbonell, G.V., Della Colleta, H. H. M., Yano, T., Darini, A. L. C., Levy, C. E., & Fonseca B.A.L. (2000).** Clinical relevance and virulence factors of pigmented *Serratia marcescens*. *FEMS Immunol. Med. Microbiol*, 28, 143–149.
8. **Cohen, P. S., Maguire, J. H., Weinstein, L. (1980).** Infective endocarditis caused by gram-negative bacteria: a review of the literature, 1945-1977. *Prog Cardiovasc Dis*, 22, 205–242
9. **Droguet, Sébastien. (2018).** Biotechnologie au lycée. Dans les stars du labo, *Serratia marcescens*, Repéré à <http://droguet-sebastien.e-monsite.com/blog/do/author/551d8380ea36c132af222aa8/>
10. **Dessi, A., Puddu, M., Testa, M., Marcialis, M. A., Pintus, M. C., & Fanos. (2009).** infections à *V. Serratia marcescens* et épidémies dans les unités de soins intensifs néonatales. *J. Chemother*, 21, 493–499.
11. **Das, S., Sheorey, H., Taylor, H. R., Vajpayee, R. B. (2007).** Association entre cultures de lentilles de contact et grattage cornéen dans la kératite microbienne liée aux lentilles de contact. *Arch Ophthalmol*, 125, 1182-1185.
12. **Deshpande, L. M., Rhomberg, P. R., Sader, H. S., & Jones, R. N. (2006).** Emergence of serine carbapenemases (KPC and SME) among clinical strains of *Enterobacteriaceae* isolated in the United States Medical Centers: report from the MYSTIC Program. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 56, 367-372

13. **Erica Young. (2022).** Taste of home. *How to get rid of pink mold in the shower.* Repéré à <https://www.tasteofhome.com/article/how-to-get-rid-of-pink-mold-in-shower/>
14. **Flemming, H. C., Wingender, J., Szewzyk, U., Steinberg, P., Rice, S. A., & Kjelleberg, S. (2016).** Biofilms : une forme émergente de vie bactérienne. *Nat Rev Micro*, 14(9), 563–75.
15. **Gilen, A. L., Gibbs, R. (2011).** The Miracle Bacillus. Answers in the Depth. *Serratia marcescens*, 4(1).
16. **Gastmeier, P., Loui, A., Stamm-Balderjahn, S., Hansen, S., Zuschneid, I., Sohr, D., Behnke, M., Obladen, M., Vonberg, R., & Rüden, H. (2007).** Les épidémies dans les unités de soins intensifs néonataux ne sont pas comme les autres. *Un m. J. Infecter. Contrôle*, 35, 172–176.
17. **Giles, M., Harwood, H.M., Gosling, D. A., Hennessy, D., Pearce, C. T., & Daley, A. J. (2006).** What is the best screening method to detect *Serratia marcescens* colonization during an outbreak in a neonatal intensive care nursery. *Journal Hosp. Infect*, 62, 349–352.
18. **Grohskopf, L. A., Roth, V. R., Feikin, D. R., Arduino, M. J., Carson, L.A., & Tokars J.I. (2001).** *Serratia liquefaciens* bloodstream infections from contamination of epoetin alfa at a hemodialysis center. *N Engl J Med*, 344, 1491-1497.
19. **García, D. C., Woloj, G. M., Pineiro, S., Sordelli, D. O., & Kaufman, S. (1995).** An 8-year study of resistance to amikacin in gramnegative bacilli isolates from patients with nosocomial infection at one hospital in Argentina. *Journal of medical microbiology*, 42(4), 283-290.
20. **Grimont, F., & Grimont, P. A. D. (1992).** The genus *Serratia*. *The Prokaryotes*, 3, 2822-2848
21. **Gunkel, A. G., Hechler, U., & Martin, H.H. (1991).** State of penicillin-binding proteins and requirements for their bactericidal interaction with beta-lactam antibiotics in *Serratia marcescens* highly resistant to extended-spectrum beta-lactams. *J. Gen. Microbiol*, 137, 243-252.
22. **Grimont, P. A. D., Grimont F., Krieg, N. R., & Holt J. G. (1984).** Genus VIII *Serratia*. In *Bergey's Manual of systematic bacteriology* Baltimore: Williams and Wilkins, 1, 477–484
23. **Haddix, P. L., & Shanks, R. M. (2018).** Prodigiosin pigment of *Serratia marcescens* is associated with increased biomass production. *Archives of microbiology*, 200(7), 989-999.

24. Haifei, Y., Jun, Ch., Lifen, H., Yulin, Z., & Jiabin, L. (2012). Mechanisms of antimicrobial resistance in *Serratia marcescens*. *African Journal of Microbiology Research*, 6 (21), 4427-4437. DOI: 10.5897/AJMR11.1545
25. Horcajada, J. P., Martínez, J. A., Alcón, A., Marco, F., De Lazzari, E., De Matos, A., Zaragoza, M., & Mensa J. (2006). Acquisition of multidrug-resistant *Serratia marcescens* by critically ill patients who consumed tap water during receipt of oral medication. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 27, 774-777
26. Hardjito, L., Huq, A., Colwell, R.R. (2002). The influence of environmental conditions on the production of pigment by *Serratia marcescens*. *Biotechnol. Bioprocess Eng*, 7, 100–104.
27. Hazelbauer, G. L., Berg, H. C., & Matsumura P. (1999). Bacterial motility and signal transduction. *Cell* 7319935-22.
28. Hejazi, A., & Falkiner, F. R. (1997). *Serratia marcescens*. *Journal of medical microbiology*, 46(11), 903-912.
29. Hines, D.A., Saurugger, P.N., Ihler, G.M., & Benedik M.J. (1988). Analyse génétique des protéines extracellulaires de *Serratia marcescens*. *J Bactériol*, 170, 4141– 4146.
30. Islam, M. T., de Alencar, M. V., da Conceição Machado, K., da Conceição Machado, K., de Carvalho Melo-Cavalcante, A. A., & de Sousa, D. P. (2015). Phytol in a pharma-medico-stance. *Chem. Biol. Interact.* 240, 60–73. DOI: 10.1016/j.cbi.2015.07.010
31. Iguchi, A., Nagaya, Y., Pradel, E., Ooka, T., Ogura, Y., Katsura, K., ... & Sebahia, M. (2014). Genome evolution and plasticity of *Serratia marcescens*, an important multidrug-resistant nosocomial pathogen. *Genome biology and evolution*, 6(8), 2096-2110.
32. Jacoby, G. A., & Bush, K. (2005). Beta-lactamase nomenclature, *Journal Clin. Microbiol*, 43, 6220.
33. José-Antonio, E.M., Normal, P.B., Maribel, O.H., & Rafael, C.J. (2004). Archives of Medical Research. *Identification of Serratia marcescens populations of nosocomial origin by RAPD-PCR*, 35(1), 12-17.
34. Knapp, Sarah. (2020). Biology dictionary. *Serratia marcescens*. Repéré à <https://biologydictionary.net/serratia-marcescens/>

35. Kim, M., Oh, H. S., Park, S. C., Chun, J. (2014). Towards a taxonomic coherence between average nucleotide identity and 16S rRNA gene sequence similarity for species demarcation of prokaryotes. *Int J Syst Evol Microbiol*, 64, 346–351.
36. Khanna, A., Khanna, M., & Aggarwal, A. (2013). *Serratia marcescens*-a rare opportunistic nosocomial pathogen and measures to limit its spread in hospitalized patients. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 7(2), 243.
37. Kawecki, D., Kwiatkowski, A., Sawicka-Grzelak, A., Durlik, M., Paczek, L., Chmura, A., ... & Luczak, M. (2011). Urinary tract infections in the early posttransplant period after kidney transplantation: etiologic agents and their susceptibility. *Transplant Proc.* 43, 2991-2993.
38. Kang, H. Y., Kim, K. Y., Kim, J., Lee, J. C., Lee, Y. C., & Cho, D. T. (2008). Distribution of conjugative-plasmid-mediated 16S rRNA methylase genes among amikacin-resistant Enterobacteriaceae isolates collected in 1995 to 1998 and 2001 to 2006 at a university hospital in South Korea and identification of conjugative plasmids mediating dissemination of 16S rRNA methylase. *J. Clin. Microbiol*, 46, 700-706.
39. Kim, C., Heseck, D., Zajicek, J., Vakulenko, S. B., & Mobashery, S. (2006). Characterization of the bifunctional aminoglycoside-modifying enzyme ANT(3'')-II/AAC(6'')-IId from *Serratia marcescens*. *Biochemistry*, 45, 8368-8377.
40. Kim, J. H., Cho, E. H., Kim, K. S., Kim, H. Y., & Kim, Y. M. (1998). Cloning and nucleotide sequence of the DNA gyrase *gyrA* gene from *Serratia marcescens* and characterization of mutations in *gyrA* of quinolone-resistant clinical isolates. *Antimicrob. Agents Chemother*, 42, 190-193.
41. Li, P., Kwok, A. H., Jiang, J., Ran, T., Xu, D., Wang, W., & Leung, F. C. (2015). Comparative genome analyses of *Serratia marcescens* FS14 reveals its high antagonistic potential. *PLoS One*, 10(4), e0123061.
42. Lynch, J. P., Clark, N. M., & Zhanel, G. G. (2013). Evolution of antimicrobial resistance among *Enterobacteriaceae* (focus on extended spectrum b-lactamases and carbapenemases). *Expert Opin Pharmacother*, 14, 199-210.
43. Lin, C. S., Horng, J. T., Yang, C. H., Tsai, Y. H., Su, L. H., Wei, C. F., ... & Lai, H. C. (2010). RssAB-FliHDC-ShlBA as a major pathogenesis pathway in *Serratia marcescens*. *Infection and immunity*, 78(11), 4870-4881.
44. Labbate, M., Zhu, H., Thung, L., Bandara, R., Larsen, M. R., Willcox, M. D., et al. (2007). Quorum-sensing regulation of adhesion in *Serratia marcescens* MG1 is surface dependent. *J. Bacteriol.* 189, 2702–2711. doi: 10.1128

45. **Majumdar, R., & Crum-Cianflone, N. F. (2016).** Necrotizing fasciitis due to *Serratia marcescens*: case report and review of the literature. *Infection*, 44(3), 371-377.
46. **Montagnani, C., Cocchi, P., Lega, L., Campana, S., Biermann, K.P., Braggion, C., ...& Galli, L. (2015).** *Serratia marcescens* outbreak in a neonatal intensive care unit: Crucial role of implementing hand hygiene among external consultants. *BMC Infect. Dis*, 15.
47. **Markovska, R. D., Stoeva, T. J., Bojkova, K. D., & Mitov, I.G. (2014).** Epidemiology and Molecular Characterization of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Enterobacter spp.*, *Pantoea agglomerans*, and *Serratia marcescens* Isolates from a Bulgarian Hospital. *Microb Drug Resist*, 20, 131-137
48. **Merkier, A. K., Rodríguez, M. C., Togneri, A., Brengi, S., Osuna, C., & Pichel M. (2013).** *Serratia marcescens* Argentinean Collaborative Group, Centrón D. Outbreak of a cluster with epidemic behavior due to *Serratia marcescens* after colistin administration in a hospital setting. *Journal of clinical microbiology*, 51, 2295-2302.
49. **Mahlen, S. D. (2011).** *Serratia* Infections: from Military Experiments to Current Practice. *Clin Microbiol Review*, 24, 755-791.
50. **Mata, C., Miró, E., Mirelis, B., Garcillán-Barcia, M. P., de la Cruz, F., & Navarro, F. (2010).** *In vivo* transmission of a plasmid coharbouring *bla* and *qnrB* genes between *Escherichia coli* and *Serratia marcescens*. *FEMS Microbiol. Lett*, 308, 24-28.
51. **Matsuyama, T., Murakami, T., Fujita, M., Fujita, S., & Yano I. (1986).** Formation de vésicules extracellulaires et production de bio-tensioactifs par *Serratia marcescens*, *J Gen Microbiol*, 132, 865– 875
52. **Nakamura, T. (2002).** IMP-1 type metallo-beta-lactamase producing *Serratia marcescens* strains isolated from blood culture between 1991 to 2000. *Kansenshogaku Zasshi*, 76, 246–253.
53. **Naas, T., Vandell, L., Sougakoff, W., Livermore, D. M., & Nordmann, P. (1994).** Cloning and sequence analysis of the gene for a carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, Sme-1, from *Serratia marcescens* S6. *Antimicrob Agents Chemother*, 38, 1262-1270.
54. **Nikaido, H. (1989).** Outer membrane barrier as a mechanism of antimicrobial resistance, *Antimicrob Agents Chemother*, 33, 1831-1836

55. Nakashima, A. K., McCarthy, M. A., Martone, W. J., Anderson, R. L. (1987). Epidemic septic arthritis caused by *Serratia marcescens* and associated with a benzalkonium chloride antiseptic. *J Clin Microbiol*, 25, 1014-1018.
56. Ottria, G., Dallera, M., Aresu, O., Manniello, M., Parodi, B., Spagnolo, A & Cristina, M. (2010). Programme de surveillance environnementale dans l'installation de thérapie cellulaire d'un centre de recherche : *enquête préliminaire*. *J. Préc. Méd. Hyg*, 51, 133–138.
57. PILLY, E. (2013). *Groupe Burlat : Maladies infectieuses tropicales (p.227)*. Paris : 24ème édition
58. Pitt, T. L. (1982). Etat de l'art : typage de *Serratia marcescens*. *J Hosp Infect*, 3, 9– 14
59. Platt, D. J., & Sommerville, J. S. (1981). *Serratia* species isolated from patients in a general hospital. *Journal of Hospital Infection*, 2, 341-348.
60. Ramanathan, S., Ramar, M., Arunachalam, K., Arumugam, V., Govindaraju, A., Kandasamy, R., ... & Veeramani, K. (2017). Frontiers in cellular and infection microbiology. *Exploring the Anti-quorum Sensing and Antibiofilm Efficacy of Phytol against Serratia marcescens Associated Acute Pyelonephritis Infection in Wistar Rats*. doi: 10.3389/fcimb.2017.00498
61. Richter, S. S., Sercia, L., Branda, J. A., Burnham, C. A., Bythrow, M., Ferraro, M. J., & ... Garner, O. B. (2013). Identification of *Enterobacteriaceae* by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of flight mass spectrometry using the VITEK MS system. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 32, 1571-1578.
62. Rice, S. A., Koh, K. S., Queck, S. Y., Labbate, M., Lam, K. W., & Kjelleberg. (2005). La formation et la desquamation de biofilms chez *Serratia marcescens* sont contrôlées par la détection du quorum et les indices de nutriments. *Journal Bacteriol*, 187, 3477–3485. doi: 10.1128/JB.187.10.3477-3485.
63. Ruiz, N., Montero, T., Hernandez-Borrell, J., & Viñas, M. (2003). The role of *Serratia marcescens* porins in antibiotic resistance. *Microb Drug Resist*, 9, 257-264
64. Spagnolo, A.M., Sartini, M., & Cristina, M.L. (2019). *Serratia marcescens*. *Int. J. Environ. Rés. Santé publique*, 16 (4), 610 doi : 10.3390/ijerph16040610
65. Samonis, G., Vouloumanou, E. K., Christofaki, M., Dimopoulou, D., Maraki, S., Triantafyllou, E., ...& Kofteridis, D. P. (2011). Infections à *Serratia* dans un hôpital général : caractéristiques et résultats. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 30, 653-660.

66. **Suh, B., Bae, I. K., Kim, J., Jeong, S. H., Yong, D., & Lee, K. (2010).** Outbreak of meropenem-resistant *Serratia marcescens* mediated by chromosomal AmpC beta-lactamase overproduction and outer membrane protein loss. *Antimicrob Agents Chemother*, 54, 5057-5061.
67. **Sekhsokh, Y., Chadli, M., & El Mamzaoui, S. A. (2008).** Frequency and antibiotic susceptibility of bacteria identified in urine. Rabat: *Med Mal Infect*, 38 (6), 7-327.
68. **Slater, H., Crow, M., Everson, L., & Salmond, G. P. (2003).** Phosphate availability regulates biosynthesis of two antibiotics, prodigiosin and carbapenem, in *Serratia* via both quorum-sensing-dependent and -independent pathways. *Mol. Microbiol*, 47, 303-320
69. **Stock, I., Grueger, T., Wiedemann, B. (2003).** Natural antibiotic susceptibility of strains of *Serratia marcescens* and the *S. liquefaciens* complex: *S. liquefaciens* sensu stricto, *S. proteamaculans* and *S. grimesii*. *Int Journal Antimicrob Agents*, 22, 35-47.
70. **Sánchez, L., Ruiz, N., Leranoz, S., Viñas, M., & Puig, M. (1997).** The role of outer membrane in *Serratia marcescens* intrinsic resistance to antibiotics. *Microbiologia*, 13, 315-320.
71. **Shapiro, James., Martin., & Dworkin. (1997).** Bactéries en tant qu'organismes multicellulaires. *Oxford University Press, Inc*, p-210.
72. **Shaw, K. J., Rather, P. N., Sabatelli, F. J., Mann, P., Munayyer, H., Mierzwa, R., ... & Petrikos, G. L. (1992).** Characterization of the chromosomal *aac(6')-Ic* gene from *Serratia marcescens*. *Antimicrob. Agents Chemother*, 36, 1447-1455.
73. **Sleigh, J. D. (1983).** Antibiotic resistance in *Serratia marcescens*. *BMJ*, 287, 1651–1653.
74. **Skerman, V. B. D., McGowan, V., Sneath, P. H. A. (1980).** Approved lists of bacterial names. *Int. J. Syst. Bacteriol*, 30, 225–420
75. **Tsakris, A., Voulgari, E., Poulou, A., Kimouli, M., Pournaras, S., ... & Petropoulou, D. (2010).** *In vivo* acquisition of a plasmid-mediated *bla*(KPC-2) gene among clonal isolates of *Serratia marcescens*. *Journal Clin. Microbiol*, 48, 2546-2549.
76. **Van-Houdt, R., Givskov, M., & Michiels, C. W. (2007).** Quorum sensing in *Serratia*. *FEMS Microbiology Reviews*, 31(4), 407-424.
77. **Weldhagen, G. F., Poirel, L., & Nordmann, P. (2003).** Ambler class a extended-spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: novel developments and clinical impact. *Antimicrob. Agents Chemother*, 47, 2385-2392.

78. **Weigel, L. M., Steward, C. D., & Tenover, F. C. (1998).** *gyrA* mutations associated with fluoroquinolone resistance in eight species of Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*, 42, 2661-2667.
79. **Wilkowske, C. J., Washington, J. A., Martin, W. J., & Ritts, R. E. (1970).** *Serratia marcescens*. Biomedical characteristics, antibiotic susceptibility patterns, and clinical significance. *JAMA*, 214, 2157–2162.
80. **Yang, H. F., Cheng, J., Hu, L. F., Ye, Y., & Li, J. B. (2012).** Identification of a *Serratia marcescens* clinical isolate with multiple quinolone resistance mechanisms from China. *Antimicrob Agents Chemother*, 56, 5426-5427
81. **Yamamoto, T., Ariyoshi, A., & Amako, K. (1985).** Fimbria-mediated adherence of *Serratia marcescens* **US5** strain to human urinary bladder surface. *Microbiol Immunol*, 29, 677-681