

**MÉMOIRE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE BIOLOGIE MÉDICALE**

**Soutenu publiquement le vendredi 4 décembre 2015 à 18 h 15
Par Gabrielle ROOSEN**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de**

THÈSE EN VUE DU DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Etude de l'activité antibactérienne du linézolide sur des souches
invasives de staphylocoques et d'entérocoques isolées dans les hôpitaux du
Nord-Pas de Calais : Etude Focus-2**

Membres du jury :

**Président :
Madame le Professeur Anne GOFFARD**

**Assesseurs :
Madame le Professeur Anne DECOSTER
Monsieur le Docteur Pierre PATOZ**

**Directeur :
Monsieur le Docteur Christian CATTOËN**



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 03.20.96.43.64



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :
Vice- présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Éric KERCKHOVE
Professeur Éric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoît DEPREZ
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :
Assesseur en charge de la pédagogie
Assesseur en charge de la recherche
Assesseur délégué à la scolarité
Assesseur délégué en charge des
relations internationales
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY
Professeur Bertrand DECAUDIN
Dr. Annie Standaert
Pr. Patricia Melnyk
Dr. Christophe Bochu

Pr. Philippe Chavatte
M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Éric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90 %)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80 %)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80 %)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80 %)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80 %)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques

Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tél. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Au Professeur Anne Goffard,

Professeur des Universités,

Laboratoire de Virologie, Centre de Biologie-Pathologie, CHRU Lille,

Merci de l'honneur que vous me faites de juger cette thèse. Soyez assurée, Madame, de ma plus haute considération.

Au Docteur Christian Cattoën,

Laboratoire de Microbiologie, CH Claude Bernard, Valenciennes

Merci pour l'honneur que vous me faites de diriger cette thèse. Merci pour vos conseils et votre aide précieuse tout au long de ce travail. Soyez assuré de mon profond respect.

Au Professeur Anne Decoster,

Professeur des Universités,

Laboratoire de Bactériologie, Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique, Lomme

Vous avez accepté avec bienveillance de prendre connaissance de ce travail. Vous me faites l'honneur de le juger. Soyez assurée, Madame, de mon plus profond respect.

Au Docteur Pierre Patoz,

Laboratoire de Microbiologie, CH Gustave Dron à Tourcoing

Merci de l'honneur que tu me fais de juger cette thèse. Merci pour ton encadrement au cours de mes semestres à Tourcoing. Sois assuré de mon profond respect.

À mes parents, merci pour votre confiance mise à rude épreuve au cours de mes années de collège/lycée/faculté/internat. Merci pour la chance que vous m'avez donnée d'étudier et d'exercer un métier qui me plaît.

À mes frères et sœurs, Valérie, Stéphane, Alexis, Alice et Paul, et leur moitié de longue date, Thomas, Athéna et Mehdi et à mes neveux et nièces, Lou, Rafaëlle, Maxime, Stanislas, Octave et Anouk, merci pour la joie et les fous rires que vous m'apportez.

À Aurélien, avec qui j'espère continuer à parcourir le monde. Merci pour tout ce que tu m'as fait et me feras découvrir.

À Romain, pour cette année et demi en colocation qui est passée tellement vite, mais de laquelle je garde de merveilleux souvenirs.

À tout le reste de ma famille (nombreuse), merci pour tout.

À Laurent, rares sont les journées où je ne pense pas à toi.

À ma belle-famille, merci pour votre accueil si chaleureux.

Aux parisiens :

À Sébastien, Alfred, Antoine, Mathieu et David, bientôt 10 ans qu'on se connaît... Malgré la distance, rien ne change. Vous me manquez.

À mon premier p'tit binôme, Antoine, et au second, Bastien, qui ont toujours su garder leur sang-froid pendant nos séances de TP. Félicitations à vous deux !

À mes autres comparses de Paris V, Hella, Albert, Godefroy, Jean-Baptiste, Thomas, Alexandre, Sévag, Maxime, Ludovic, il est loin le temps des apéros au local !

À toi mon Jimmy, qui m'aura supportée durant toutes ces années de concours.

Aux Fantastiques :

À Marc, mon premier et meilleur co-interne sache que je pense à toi dès que je lis une formule sanguine. Ces 4 semestres à deux nous auront plus porté préjudice qu'autre chose, mais je ne les changerais pour rien au monde.

À Benjamin, existe-t-il plus gentil que toi ? Tu as toujours été à mes côtés quand j'en avais besoin, merci pour tout.

À Étienne et notre amour commun pour la bière et le vin, le fromage et le boudin noir, les émissions intellectuelles et surtout la piscine, quels semestres en ta compagnie !!!

À Anaïs, une des plus belles rencontres faites dans le nord.

À Julien, une des plus belles rencontres faites dans le nord (bis).

À Sophie et Martin : notre sortie hebdomadaire à la « découverte » des petits bars du Vieux Lille me manque.

À Élodie et Simon, qui m'ont lâchement abandonnée pour partir au soleil. Merci de m'avoir ouvert la voie.

Aux nordistes qui m'ont adoptée : Alexandre, Augustin, Anne-Sophie, Amaury, Jérémie, Morgane, Caroline et Clément et à ceux que je ne nomme pas. Ces 2 dernières années n'auraient pas eu le même goût sans vous !

À mes co-internes : Élodie, Simon, Célia, Romain, Haciba, Sandra, Anaïs, Caroline, Camille, Guillaume, Damien, Réna, merci à vous pour les GRG et autres soirées à thème devenues internationalement connues... Quelle promotion !!

À Nicolas et à Pierre, pour votre patience et pour m'avoir transmis votre amour de la microbiologie. Vous avez changé mon regard sur la biologie médicale et je vous en remercie grandement.

À Claude, Évelyne, Chantal et à tout le personnel du laboratoire de Tourcoing, merci de m'avoir si bien intégrée à votre équipe. J'ai passé 2 semestres exceptionnels en votre compagnie.

Et tout particulièrement aux techniciennes de bactériologie, pour votre professionnalisme et votre savoir-faire. Vous avez su m'enseigner les bases de la bactériologie mieux que personne.

À Didier, Dorothée et Helmi et toute l'équipe du CH de Basse-Terre, merci de votre confiance.

Table des matières

Remerciements.....	6
Table des matières.....	12
Table des illustrations.....	15
Abréviations.....	17
I. Introduction.....	18
II. Généralités.....	20
1. Rappels concernant les bactéries.....	20
a. <i>Staphylococcus spp.</i>	20
i. Taxonomie.....	20
ii. Caractéristiques bactériologiques.....	20
Morphologie et structure.....	20
Culture.....	21
Biochimie.....	21
iii. Facteurs de virulence de <i>Staphylococcus aureus</i>	22
Protéines de surface : colonisation.....	22
Protection contre la phagocytose.....	23
Extension de l'infection.....	24
Les exfoliatines ou épidermolysines.....	26
Les superantigènes.....	27
iv. Pouvoir pathogène de <i>Staphylococcus aureus</i>	28
Infections suppuratives.....	28
Infections non suppuratives : toxémies staphylococciques.....	30
v. Facteurs de virulence et pouvoir pathogène des staphylocoques à coagulase négative.....	33
vi. Sensibilité aux antibiotiques.....	33
Phénotype sauvage.....	33
Phénotypes de résistance.....	34
vii. Épidémiologie de la résistance à la pénicilline.....	40
Dans le monde.....	40
En Europe.....	44
En France.....	45
b. <i>Enterococcus spp.</i>	46
i. Taxonomie.....	46
ii. Caractéristiques bactériologiques.....	47
Morphologie et structure.....	47
Culture.....	47
Biochimie.....	47
iii. Facteurs de virulence.....	48
Adhésines.....	48
Cytolysine et enzymes protéolytiques.....	50
Polysaccharides de la membrane bactérienne et capsule.....	51
iv. Pouvoir pathogène.....	51
v. Sensibilité aux antibiotiques.....	51

Phénotype sauvage	51
Phénotypes de résistance	52
vi. Épidémiologie de la résistance	55
Dans le monde	55
En Europe	57
En France	57
2. Linézolide	58
a. Famille et structure chimique	58
b. Relation structure-activité	59
c. Mécanisme d'action	59
d. Activité antibactérienne	60
i. Cocci à Gram positif	61
ii. Bacilles à Gram positif	62
iii. Anaérobies	62
iv. Mycobactéries	62
v. Espèces résistantes	62
e. Résistances acquises	64
i. Modification de la cible	65
Mutation du gène <i>rrl</i>	65
Méthylation de l'adénine en position 2503 de l'ARNr 23	66
ii. Mutation du gène codant pour les protéines ribosomales L3 et L4	67
iii. Quelques données épidémiologiques sur la résistance	68
f. Paramètres pharmacocinétiques	69
i. Pharmacocinétique	69
Absorption	70
Distribution	70
Métabolisme	70
Élimination	70
ii. Pharmacodynamie	70
g. Indications thérapeutiques	71
i. Dans l'AMM	71
Pneumonies nosocomiales et communautaires	71
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	72
ii. Hors AMM	72
h. Effets indésirables	72
i. Contre-indications	73
III. Émergence de résistance au linézolide	74
1. <i>Staphylococcus spp.</i>	74
a. Mutation de l'ARNr 23S et des protéines ribosomales L3 et L4	74
b. Acquisition du gène <i>cfr</i>	77
2. <i>Enterococcus spp.</i>	83
a. Mutation de l'ARNr 23S et des protéines ribosomales L3 et L4	83
b. Acquisition du gène <i>cfr</i>	83
IV. Étude FOCUS 2 – Linézolide	86
1. Contexte et Objectifs	86
a. Centres participants	88
b. Techniques utilisées et contrôle de qualité	88

c.	Souches isolées et sites d'isolement	88
d.	Antibiotiques testés	89
2.	Résultats	90
a.	Activité et consommation en antibiotiques des différents centres hospitaliers.....	90
b.	Techniques utilisées.....	90
c.	Résultats du contrôle de qualité.....	91
d.	Origine des souches étudiées	92
e.	Sensibilité des souches	93
3.	Discussion.....	95
a.	Sensibilité au linézolide.....	96
b.	Souches résistantes.....	97
i.	Site d'isolement	97
ii.	Espèce résistante observée	97
iii.	Émergence de résistance et traitement par linézolide	98
iv.	Émergence de résistance et consommation en linézolide	100
c.	Consommation	101
d.	Techniques de routine	103
V.	Conclusion et perspectives	105
VI.	Annexes	106
VII.	Bibliographie	109

Table des illustrations

Tableau 1 : Diagnostic différentiel de certains staphylocoques.....	22
Tableau 2 : Critères diagnostiques de syndrome de choc toxique staphylococcique.	32
Tableau 3 : Diamètres critiques des staphylocoques pour l'oxacilline.....	36
Tableau 4 : Phénotypes de résistance aux β -lactamines des staphylocoques.....	36
Tableau 5 : Phénotypes de résistance aux aminosides des staphylocoques.	37
Tableau 6 : Phénotypes de résistance aux macrolides, lincosamides, streptogramines.	38
Tableau 7 : Prévalence des résistances à l'oxacilline chez <i>S. aureus</i> selon le type d'infection	41
Tableau 8 : Caractères d' <i>E. faecalis</i> et <i>E. faecium</i>	48
Tableau 9 : Phénotypes de résistance aux aminosides.	53
Tableau 10 : Phénotypes de résistance aux glycopeptides.	54
Tableau 11 : Concentrations et diamètres critiques pour le linézolide d'après le CASFM et l'EUCAST 2015.....	61
Tableau 12 : Activité in vitro du linézolide (CMI en mg/L) vis-à-vis de diverses espèces de bactéries	63
Tableau 13 : Nucléotides impliqués dans la résistance au linézolide et une corésistance avec soit les phénicolés, les lincosamides ou les streptogramines.	66
Tableau 14 : Récapitulatif des cas de staphylocoques résistants au linézolide décrits dans la littérature	78
Tableau 15 : Récapitulatif des cas d'entérocoques résistants au linézolide décrits dans la littérature.....	84
Tableau 16 : Résultats de l'étude FOCUS de 2006.....	86
Tableau 17 : Activité globale des hôpitaux participant à l'étude en 2013.	90
Tableau 18 : Consommation globale en linézolide et glycopeptides des hôpitaux participant à l'étude	90
Tableau 19 : Concentrations et diamètres critiques du linézolide d'après le CA-SFM 2013.	91
Tableau 20 : Distribution des souches en fonction du milieu d'isolement.	93
Tableau 21 : Pourcentage de sensibilité au linézolide.....	94
Tableau 22 : Répartition des CMI selon les espèces.....	95
Tableau 23 : Comparaison des CMI ₅₀ et CMI ₉₀ selon les études.	97
Tableau 24 : CMI et traitement par linézolide	99
Tableau 25 : Nombre de souches résistantes et consommation en linézolide (en DDJ/1000JH).	100
Tableau 26 : Consommation d'antibiotiques en DDJ/1000JH et par type d'établissement.	102
Tableau 27 : Consommation d'antibiotique en DDJ/1000JH par famille et par secteur	103

Figure 1 : Cocci à Gram positif en amas.....	20
Figure 2 : À gauche, <i>Staphylococcus aureus</i> ; à droite, staphylocoque à coagulase négative.....	21
Figure 3 : Bêta hémolyse de <i>Staphylococcus aureus</i> sur gélose au sang	21
Figure 4 : Physiopathologie de l'infection à <i>Staphylococcus aureus</i>	22
Figure 5 : Mécanisme de virulence de la protéine A	23
Figure 6 : Mécanisme d'action du clumping factor	23
Figure 7 : Structure des toxines formant des pores (hémolysine α (C, D et E) et PVL (A et B))	24
Figure 8 : Mode d'action de la leucocidine de Pantón-Valentine.	25
Figure 9 : Activité de la hyaluronidase et de la collagénase	25
Figure 11 : Décollement cutané superficiel.	27
Figure 12 : Mode d'action d'un superantigène	27
Figure 13 : Toxine du choc toxique staphylococcique.....	28
Figure 14 : Entérotoxine B	28
Figure 15 : Furoncle	29
Figure 16 : Panaris	29
Figure 17 : Cellulite	29
Figure 18 : Endocardite bactérienne sur valve mitrale	30
Figure 19 : Ostéomyélite du genou au niveau de la flèche	30

Figure 20 : Impétigo bulleux	31
Figure 21 : Syndrome d'exfoliation généralisée	31
Figure 22 : Érythème scarlatiniforme dans le syndrome de choc toxique staphylococcique.	32
Figure 23 : Antibiotogramme d'un staphylocoque sauvage.	34
Figure 24 : Phénomène d'induction de la synthèse de pénicillinase par les β -lactamines	35
Figure 25 : Phénotypes de résistance à l'érythromycine et à la lincomycine	37
Figure 26 : Distribution mondiale des souches de SARM-Co	40
Figure 27 : Souches de <i>S. aureus</i> prédominantes en Asie	42
Figure 28 : Clones SARM-Co prédominants en Asie	43
Figure 29 : Pourcentage d'infections invasives à SARM en Europe	44
Figure 30 : Évolution du pourcentage de résistance à la méticilline chez <i>S. aureus</i>	45
Figure 31 : Cocci à Gram positif en courte chaînette	47
Figure 32 : Culture d' <i>Enterococcus faecalis</i> (non hémolytique) sur gélose au sang.....	47
Figure 33 : Virulence d' <i>E. faecalis</i>	48
Figure 34 : Culture d' <i>E. faecalis</i> après une nuit d'incubation : adhérence à la surface latérale de l'entérocyte	49
Figure 35 : Colonisation par <i>E. faecalis</i> d'une valve cardiaque après 30 minutes (A), 2h (B) et 4h (C) d'incubation en comparaison à une valve non infectée (D)	49
Figure 36 : Opéron VanA	54
Figure 37 : Taux d'incidence des infections à ERV au Canada.....	56
Figure 38 : Répartition des gènes <i>vanA</i> et <i>vanB</i> dans les bactériémies à ERV.....	56
Figure 39 : Pourcentage de résistance à la vancomycine dans les infections profondes à <i>E. faecium</i>	57
Figure 40 : Structure chimique du noyau oxazolidinone.	58
Figure 41 : Structure chimique du linézolide.	58
Figure 42 : Mécanisme d'action du linézolide	59
Figure 43 : Points de fixation du linézolide (cercles bleus) sur la structure secondaire du PTC d' <i>E. coli</i>	60
Figure 44 : Mutations retrouvées sur le PTC provoquant la résistance aux oxazolidinones	65
Figure 45 : Positionnement du linézolide vis à vis des protéines ribosomales L3 et L4.	67
Figure 46 : Pourcentage de sensibilité au linézolide de 2004 à 2012	69
Figure 47 : Position du linézolide dans le PTC	75
Figure 48 : Méthodes de routine utilisées par les laboratoires participants.	91
Figure 49 : Répartition des CMI obtenues par les laboratoires pour la souche <i>S. aureus</i> ATCC 29213.	92
Figure 50 : Répartition des CMI obtenues par les laboratoires pour la souche <i>E. faecalis</i> ATCC 29212.....	92
Figure 51 : Services d'isolement des souches.....	93
Figure 52 : Évolution de la consommation des antibiotiques à visée antistaphylococcique entre 2008 et 2013 ...	96
Figure 53 : Évolution de la technique de routine utilisée entre 2006 et 2014.	104

Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché	SAg : SuperAntigène
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé	SARM : <i>Staphylococcus aureus</i> Résistant à la Méricilline
ARN : Acide RiboNucléique	SARM-Co : <i>Staphylococcus aureus</i> Résistant à la Méricilline d'origine Communautaire
ATCC : American Type Culture Collection	SCN : Staphylocoque à coagulase négative
AUC : Aire sous la courbe	SCTS : Syndrome de Choc Toxique
BMR : Bactéries MultiRésistantes	Staphylococcique
BORSA : Borderline Oxacillin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	SEE : Syndrome de la peau ébouillantée
CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie	SSSS : Syndrome d'exfoliation généralisée
CH : Centre Hospitalier	TCR : T Cell Receptor
CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire	TSST-1 : Toxic Shock Syndrom Toxin 1
C _{max} : Concentration maximum	UFC : Unité formant une colonie
CMH II : Complexe Majeure d'Histocompatibilité de classe II	V _d : Volume de disctribution
CMI : Concentration minimale inhibitrice	VP : Test de Voges Proskauer
CNR : Centre National de Référence	VISA : <i>S.aureus</i> intermédiaire à la vancomycine
C _{ss} : Concentration à l'équilibre	VRSA : <i>S.aureus</i> Résistant à la vancomycine
DDJ/1000JH : Dose définie journalière pour 1000 journées d'hospitalisation	
DNase : Thermonucléase	
ERV : Entérocoque Résistant à la Vancomycine	
ET : Exfoliatine	
EUCAST : <i>EUropean Comitee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>	
FDA : <i>Food and Drug Administratino</i>	
GISA : Glycopeptide Intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>	
h-GISA : Heterogenous-GISA	
I : Intermédiaire	
IN : Infection Nosocomiale	
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien	
Méti-R : Résistant à la Méricilline	
MODSA : <i>Modified Staphylococcus aureus</i>	
MSCRAMM : <i>Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules</i>	
PCR : Polymerase Chain Reaction	
PLP : Protéine de Liaison aux Pénicillines	
PTC : Centre de la peptidyltranférase	
PVL : Leucocidine de Pantón-Valentine	
PYR : Pyrrolidonyl arylamidase	
R : Résistant	
S : Sensible	

I. Introduction

L'émergence de bactéries multirésistantes (BMR) à l'hôpital, comme en ville, est un réel problème de santé publique. Il est du devoir des bactériologistes, non seulement de savoir les diagnostiquer, mais aussi de savoir donner des réponses aux cliniciens quant à un traitement alternatif.

Toute la problématique est relancée lorsque ces BMR mutent et deviennent résistantes à ces traitements alternatifs. L'exemple le plus approprié est celui des SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline). En effet, très rapidement après la mise sur le marché de la méticilline, des souches de l'espèce *Staphylococcus aureus* ont émergé avec l'acquisition d'une protéine liant les pénicilline (PLP) modifiée, la PLP2a, qui leur confère une résistance contre toutes les bêta-lactamines. Des antibiotiques à visée principale antistaphylococcique ont par la suite été développés. C'est le cas des glycopeptides, par exemple, qui ont pour but d'être efficaces contre les SARM. Mais, de nouveau, des résistances sont apparues et dans les années 90, les premières souches *Vancomycin-Intermediate Staphylococcus aureus* (VISA) ont été décrites. Cette facilité qu'ont les bactéries à muter afin de résister aux antibiotiques pose différentes problématiques : comment traiter ces bactéries hautement résistantes, comment endiguer la dissémination de ces souches et comment surveiller l'émergence de ces résistances ?

Le linézolide est le premier et aujourd'hui encore le seul représentant de la famille des oxazolidinones. C'est une molécule totalement synthétique, qui a pour cible principale les cocci à Gram positif tels que les staphylocoques, entérocoques et streptocoques. Son activité antibactérienne est due à l'inhibition de la synthèse protéique. Il a été commercialisé aux États-Unis en 1999 et en France en 2002 sous le nom de *Zyvoxid*®. Cette molécule a pour intérêt de rester active sur les souches résistantes, c'est-à-dire les staphylocoques résistants à la méticilline et aux glycopeptides, les entérocoques résistants à la vancomycine et les pneumocoques de sensibilité diminuée aux pénicillines. Mais, comme tout antibiotique, il n'est pas exempt d'émergence de mécanismes de résistance. Et effectivement, quelques mois après son autorisation de mise sur le marché aux États-Unis par la FDA (*Food and Drugs Administration*) ont été rapportés les premiers cas de résistance au linézolide [1].

Cette résistance s'acquiert par différents mécanismes : lorsque qu'apparaissent des mutations dans le domaine V de l'ARN23S ou dans les protéines ribosomales L3 et/ou L4 ou bien après acquisition d'un gène de résistance : le gène *cfr*.

Une première étude Focus a été initiée en 2006 afin de connaître l'état de la sensibilité des cocci à Gram positif vis-à-vis du linézolide. A cette époque, aucune résistance chez les bactéries à Gram positif n'a été observée à cette époque.

Sachant que cette résistance s'est développée assez rapidement après le début de son utilisation, il est intéressant de connaître l'épidémiologie de la résistance à cet antibiotique plus de 10 ans après son autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. L'étude Focus-2 a donc été instaurée à cet effet en ciblant cette fois les germes retrouvés dans les infections profondes.

II. Généralités

1. *Rappels concernant les bactéries*

a. *Staphylococcus spp.*

i. Taxonomie

Le genre *Staphylococcus* appartient à la famille des *Staphylococcaceae*. Il comprend 6 groupes qui englobent plus de 40 espèces. Les espèces les plus couramment isolées au laboratoire sont :

- *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) qui est le plus pathogène. Cette forte pathogénicité est due à l'expression de facteurs de virulence retrouvés uniquement chez cette espèce.
- *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) qui est considéré comme une bactérie opportuniste.

Staphylococcus aureus est un commensal de la flore cutanéomuqueuse et est responsable d'infections pyogènes et de syndromes secondaires à la synthèse de toxines. Les staphylocoques à coagulase négative (SCN) sont des commensaux de la peau et sont plutôt responsables d'infections sur matériel étranger grâce à leur production de biofilm.

ii. Caractéristiques bactériologiques

Morphologie et structure

Les staphylocoques sont des cocci à Gram positif disposés en amas ou en tétrade à l'examen direct microscopique (Figure 1). Ce sont des bactéries immobiles, asporulées et acapsulées.

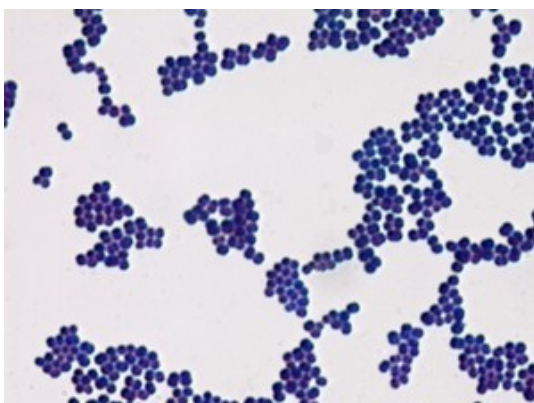


Figure 1 : Cocci à Gram positif en amas [2].

Culture

Ils cultivent sur milieux ordinaires en aérobiose et en anaérobiose et forment des colonies rondes, lisses et bombées, de 2 à 3 mm de diamètre. *S. aureus* est producteur d'un pigment jaune (Figure 2) et une bêta-hémolyse est visible sur gélose au sang de mouton (Figure 3). Les SCN forment des colonies blanches (Figure 2).

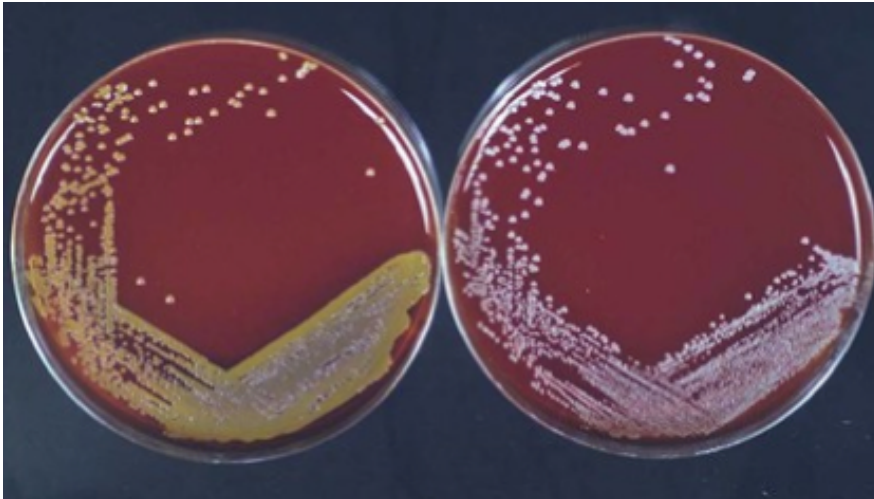


Figure 2 : À gauche, *Staphylococcus aureus* ; à droite, staphylocoque à coagulase négative [3].



Figure 3 : Bêta hémolyse de *Staphylococcus aureus* sur gélose au sang [4].

Biochimie

Les staphylocoques sont catalase + et oxydase -. Ils fermentent les sucres tels que le glucose, le saccharose et le lactose. Certains critères permettent de faire un diagnostic différentiel entre les différentes espèces (Tableau 1).

Tableau 1 Diagnostic différentiel de certains staphylocoques (Bactériologie médicale [5]).

	Clumping factor = Coagulase liée	Coagulase libre	DNase	PYR
<i>S. aureus</i>	+	+	+	-
<i>S. epidermidis</i>	-	-	-	-
<i>S. haemolyticus</i>	-	-	-	+
<i>S. saprophyticus</i>	-	-	-	variable
Autres SCN	-	-	variable	variable

iii. Facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus*

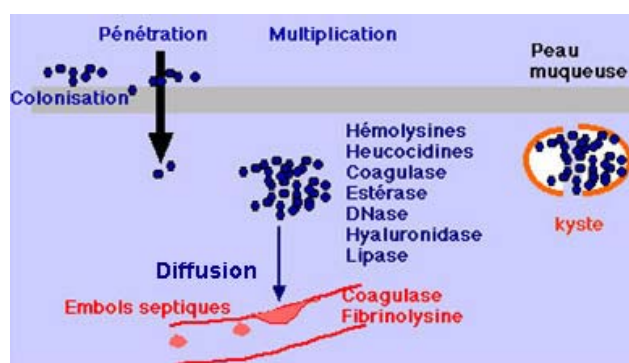


Figure 4 : Physiopathologie de l'infection à *Staphylococcus aureus* [6].

Protéines de surface : colonisation

Les adhésines de surface ou MSCRAMMs (*Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules*) sont des protéines qui reconnaissent, dans un premier temps, les molécules de la matrice extracellulaire et permettent l'adhésion des bactéries aux cellules hôtes. Elles participeront, dans un second temps, à la colonisation des tissus.

- La protéine A se lie aux fragments Fc et Fab des immunoglobulines (Figure 5). En se fixant au fragment Fc, elle bloque l'opsonisation dépendante des anticorps et en se fixant au fragment Fab, elle provoque une activation polyclonale des lymphocytes B puis leur apoptose (effet superantigène (SAg)) [7].

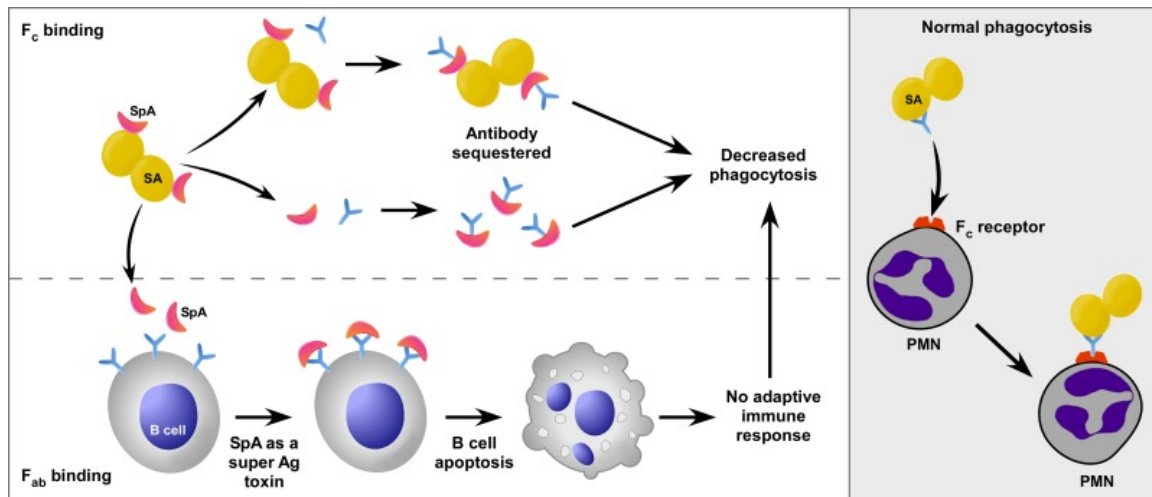


Figure 5 : Mécanisme de virulence de la protéine A [7].

- Le clumping factor (ClfA et B), protéine de liaison au fibrinogène, provoque l'agrégation des bactéries en présence de plasma.

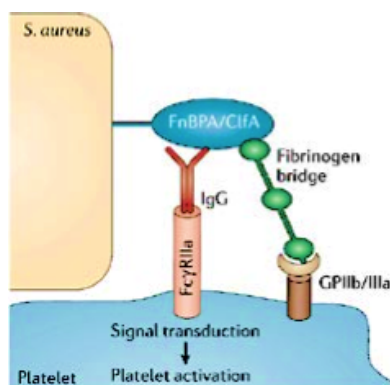


Figure 6 : Mécanisme d'action du clumping factor [8].

- La protéine de liaison au collagène de type I, II et IV a un rôle dans les infections ostéo-articulaires.
- La protéine de liaison à la fibronectine permet la liaison des bactéries aux caillots plasmatiques mais également aux biomatériaux. Elle a donc un rôle important dans l'initiation des infections sur corps étrangers.

Protection contre la phagocytose

La capsule ainsi que la protéine A protègent la bactérie de la phagocytose (Figure 5). La coagulase se lie à la prothrombine, formant le complexe staphylothrombinique. Ce complexe active la polymérisation du fibrinogène en fibrine. Un thrombus est alors formé autour de la bactérie ce qui la protège de la phagocytose.

Extension de l'infection

Extension locale :

Les cytotoxines staphylococciques ciblent les membranes cellulaires dans lesquelles elles forment des pores.

- L'hémolysine α a une action lytique sur les globules rouges, les lymphocytes T, les plaquettes et les cellules endothéliales [9]. Cette action est en faveur de la dissémination des bactéries et des embolus septiques (Figure 7).
- L'hémolysine β est produite à moindre taux que la précédente et elle est active préférentiellement sur les monocytes.
- L'hémolysine δ lyse de nombreuses cellules sanguines et a une activité détergente.

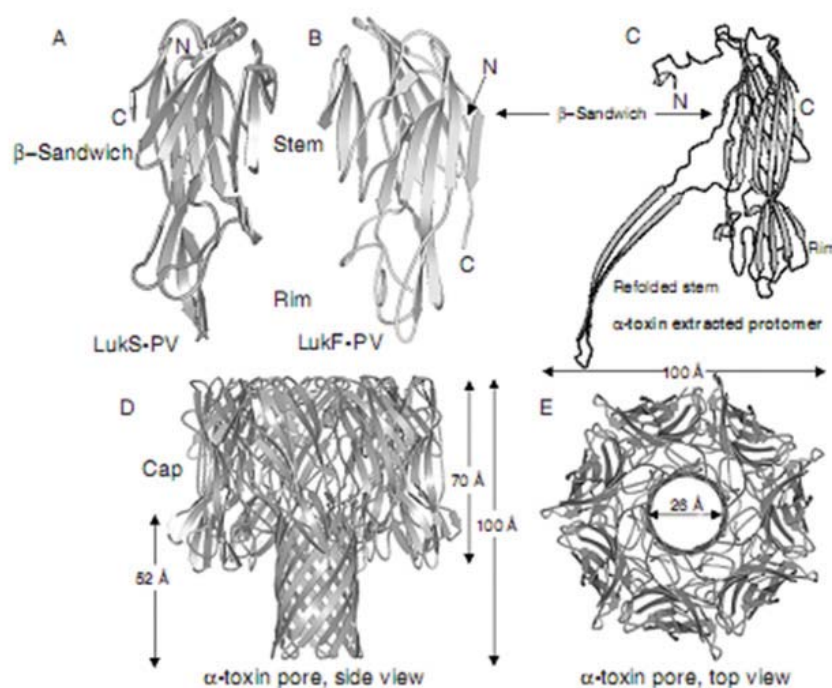


Figure 7 : Structure des toxines formant des pores (hémolysine α (C, D et E) et PVL (A et B)) [9].

Les toxines synergohyménotropes sont représentées par la leucocidine de Pantón-Valentine (PVL) et l'hémolysine γ (Figure 7) [9]. Elles sont constituées de deux protéines ayant une activité synergique qui conduit à la formation d'un pore actif à travers la membrane de la cellule cible : une protéine S (pour Slow eluted) et une protéine F (pour Fast eluted). La protéine S se fixe en premier à la membrane et la protéine F vient s'y lier, puis une oligomérisation permet la formation d'un pore octamérique (Figure 8). Ces toxines ont pour cible les polynucléaires neutrophiles, les monocytes et les macrophages, elles ont une action

dermonécrotique et leucotoxique. Les souches PVL+ sont retrouvées essentiellement dans les infections des tissus mous et les pneumopathies nécrosantes.

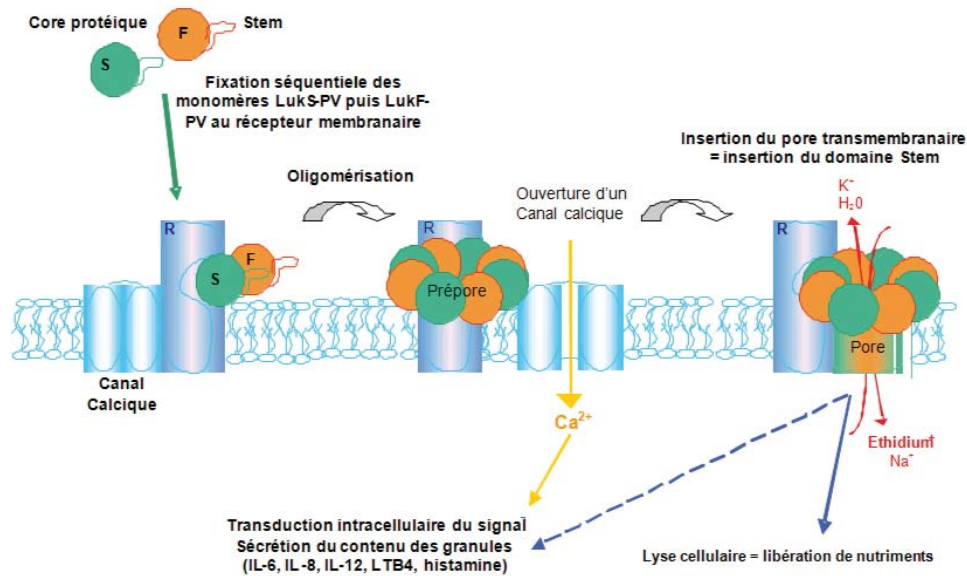


Figure 8 : Mode d'action de la leucocidine de Panton-Valentine [9].

Les gènes *lukS-PV* et *lukF-PV* sont présents chez 2 % des souches de *S. aureus* [10], mais cette proportion augmente considérablement chez les SARM d'origine communautaire (SARM-Co). En effet, une étude française a montré que les souches PVL+ représentent 1,3 % des SARM de toutes origines, mais chez les SARM-Co, cette proportion est de 97 % pour les clones ST80 [11].

Des protéines de clivage à type de lipase, hyaluronidase et protéase peuvent dégrader le tissu conjonctif et favoriser l'extension bactérienne (Figure 9).

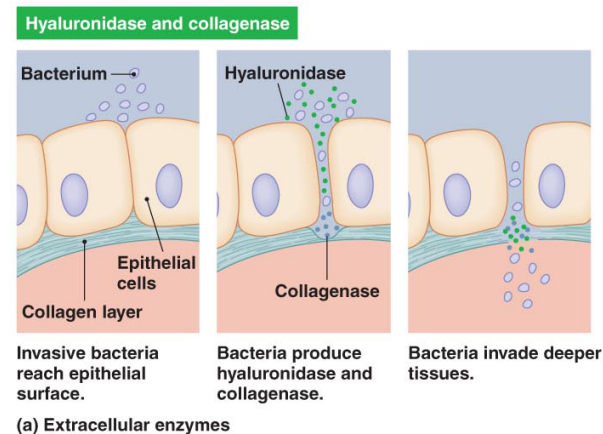


Figure 9 : Activité de la hyaluronidase et de la collagénase [12].

Diffusion hématogène (Figure 10) :

- La staphylokinase est une enzyme fibrinolytique (elle active le plasminogène en plasmine) qui provoque l'émission de microembolus septiques ce qui aboutit à des localisations secondaires du germe.
- La coagulase a un rôle opposé à celui de la staphylokinase : elle provoque la formation de caillot autour des bactéries.

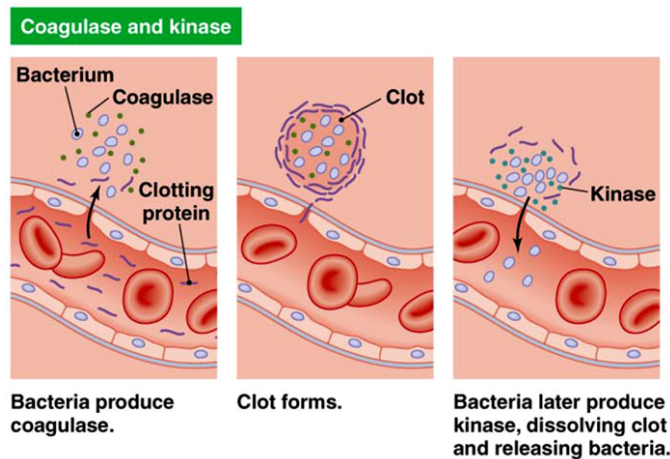


Figure 10 : Activités de la coagulase et de la staphylokinase [12].

Les exfoliatines ou épidermolysines

Environ 5 % des souches de *Staphylococcus aureus* possèdent les gènes *eta* et/ou *etb* codant respectivement pour l'épidermolysine A et l'épidermolysine B. Ce sont des toxines à activité sérine-protéase. 4 sérotypes ont été observés : l'épidermolysine A à D (ETA à ETD). Les ETA et ETB sont les deux toxines rencontrées principalement dans les infections humaines. La première a un support bactériophagique et la seconde plasmidique. Leur cible est une protéine de jonction (la desmoglérine-1) du *stratum granulosum* des épithéliums kératinisés qu'elles atteignent par diffusion à travers les capillaires du derme. Cette action a pour conséquence une perte de l'adhérence, entre l'épithélium du *stratum spinosum* et du *stratum granulosum*, à l'origine du décollement de peau (Figure 11) observé dans le syndrome « de la peau ébouillantée » (SEE) et dans l'impétigo bulleux. La perte d'adhérence facilite d'ailleurs l'invasion bactérienne. Ces toxines auraient également une activité superantigénique [9,10]. L'épidermolysine A serait plus souvent rencontrée dans le syndrome d'exfoliation généralisée et épidermolysine B dans l'impétigo bulleux [13].

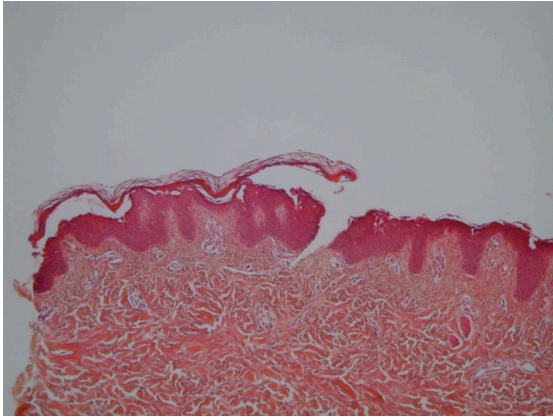


Figure 11 : Décollement cutané superficiel [14].

Les superantigènes (Figure 12)

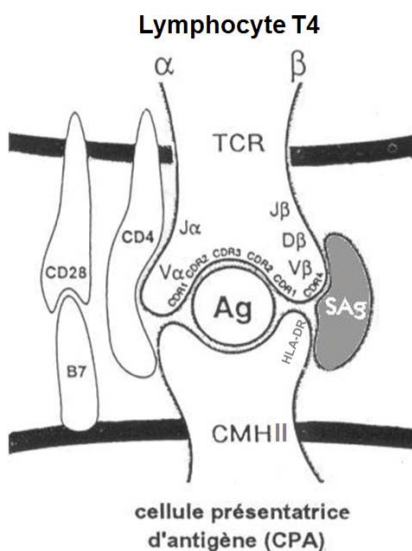


Figure 12 : Mode d'action d'un superantigène (SAg) [9].

Les SAg sont des molécules qui activent directement les lymphocytes T. Elles établissent une interaction directe entre le complexe d'histocompatibilité de classe II (CMH II) du macrophage et le récepteur cellulaire du lymphocyte T (TCR). Cette interaction induit une prolifération cellulaire importante des lymphocytes T CD4+ ainsi qu'une activation massive et non spécifique du système immunitaire responsable d'une « tempête cytokinique » entraînant une vasodilatation majeure, jusqu'à l'état de choc [9,10].

- La toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1) est portée par environ 80 % des *S. aureus*.

- Les entérotoxines (A à E et G à V) sont pourvues d'une activité émétique (ce n'est pas le cas de la TSST-1). Elles sont thermostables et insensibles aux enzymes digestives [9,10].

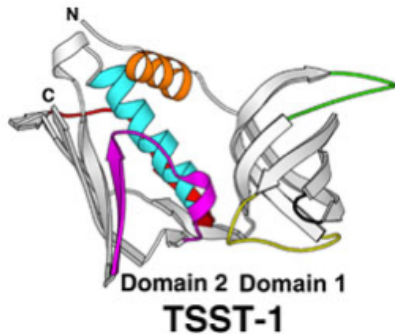


Figure 13 : Toxine du choc toxique staphylococcique [15].

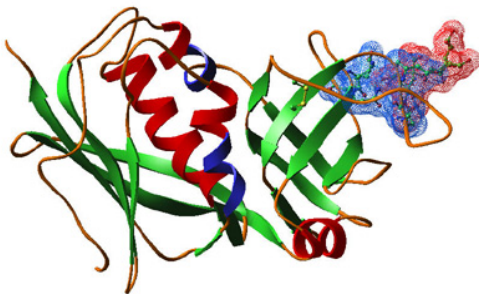


Figure 14 : Entérotoxine B [16].

iv. Pouvoir pathogène de *Staphylococcus aureus*

Infections suppuratives

S. aureus est une bactérie pyogène par excellence. Il va donc par chimiotactisme provoquer un afflux de leucocytes qui vont être détruits par les enzymes staphylococciques énumérées plus haut. Les tissus environnants vont aussi être détruits, une réponse inflammatoire locale et systémique est alors observée.

Superficielles :

Elles regroupent un large éventail d'infections cutanéomuqueuses : folliculite, furoncle (Figure 15), périonyxis, panaris (Figure 16), anthrax, cellulite (Figure 17), surinfection des plaies, otite et sinusite.

Ces infections peuvent engendrer une dissémination hémotogène de la bactérie à l'origine d'une extension locorégionale et aboutir à des localisations secondaires viscérales profondes.



Figure 15 : Furoncle [17].



Figure 16 : Panaris [18].



Figure 17 : Cellulite [19].

Profondes :

Après dissémination systémique du germe, des septicémies, endocardites, pneumopathies, ostéomyélites, méningites ou infections urinaires pourront être observées.

La gravité des septicémies est liée à l'apparition d'un choc septique staphylococcique mais aussi à l'apparition de métastases septiques secondaires.

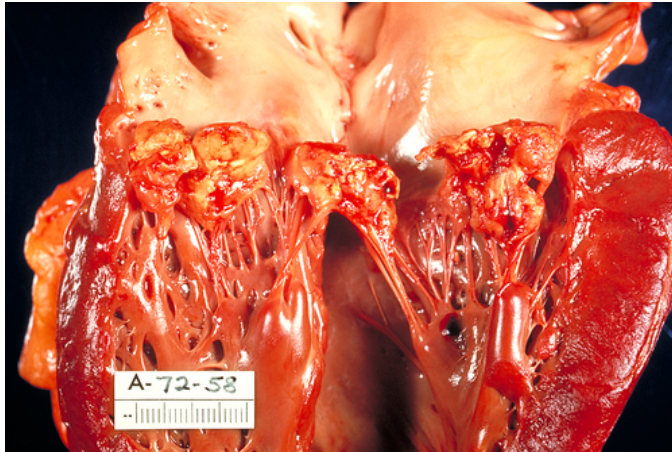


Figure 18 : Endocardite bactérienne sur valve mitrale [20].

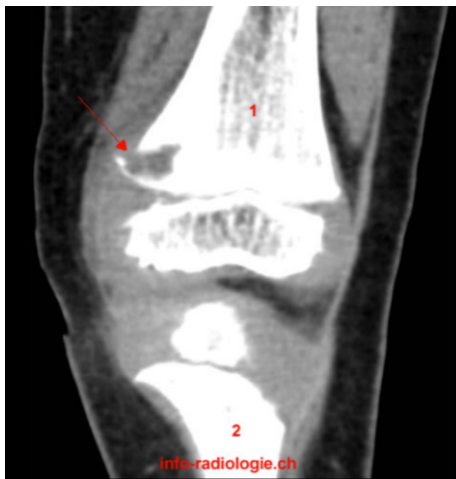


Figure 19 : Ostéomyélite du genou au niveau de la flèche [21].

Infections non suppuratives : toxémies staphylococciques

Ce type d'infections n'est retrouvé qu'avec *S. aureus* (seul producteur de toxines). Elles sont dues à la diffusion systémique de certaines toxines à partir du foyer infectieux. Dans le cas des intoxications alimentaires, les symptômes sont dus à l'ingestion de toxines déjà synthétisées par la bactérie dans l'aliment.

Impétigo bulleux (Figure 20)

C'est la forme mineure localisée du syndrome d'exfoliation. Les lésions ne sont visibles qu'au lieu de production de l'exfoliatine B, elles contiennent la souche de *Staphylococcus aureus*

[9]. Elles sont retrouvées au niveau des extrémités. Le point de départ de ce type d'infection est souvent cutané ou par surinfection d'une plaie.



Figure 20 : Impétigo bulleux [22].

Syndrome d'exfoliation généralisée (ou *Staphylococcal Scalded Skin Syndrom* = SSSS)

Également connu sous le nom de syndrome « de la peau ébouillantée », ou encore syndrome de Ritter von Rittershain chez le nouveau-né (Figure 21). Il se rencontre principalement chez le nourrisson et le jeune enfant mais peut être observé chez l'adulte immunodéprimé ou l'insuffisant rénal. Ce syndrome est dû à la libération par *S. aureus* d'épidermolysine A et/ou B dans la circulation sanguine avec un point de départ ORL (colonisation par *S. aureus*) ou d'un foyer infectieux. Il est caractérisé par une érythrodermie bulleuse avec fièvre. L'exfoliation touche surtout le visage et les plis. Les muqueuses ne sont pas touchées (seules les couches kératinisées sont atteintes par les toxines). Le pathogène n'est pas présent dans les lésions bulleuses, mais aux sites de portage ou au niveau de lésions cutanées surinfectées. L'évolution est bénigne en cas de traitement précoce, mais il existe des formes sévères évoluant vers un choc septique ou une staphylococcie pleuro-pulmonaire, qui peuvent être mortelles en cas de retard de prise en charge thérapeutique.



Figure 21 : Syndrome d'exfoliation généralisée [23].

Syndrome de choc toxique staphylococcique (SCTS)

Il est provoqué par la diffusion systémique de la toxine TSST-1 et/ou de certaines entérotoxines. Le diagnostic est posé par les critères du *Center for Disease Control (CDC)* (Tableau 2). Les symptômes observés sont : une hyperthermie (supérieure à 39°C), une hypotension artérielle et une érythrodermie scarlatiniforme (Figure 22) suivie d'une desquamation intense une à deux semaines plus tard. Le point de départ peut être une infection suppurative chez l'enfant, une infection post-opératoire chez l'adulte ou l'utilisation d'un tampon hygiénique contaminé chez la femme en période menstruelle. Dans les formes sévères, l'hypotension peut évoluer jusqu'à un choc avec défaillance multiviscérale.



Figure 22 : Érythème scarlatiniforme dans le syndrome de choc toxique staphylococcique [24].

Tableau 2 : Critères diagnostiques de syndrome de choc toxique staphylococcique (CDC).

Critères cliniques
Fièvre $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$
Éruption : érythrodermie maculaire diffuse
Desquamation 1 à 2 semaines après le début de l'éruption
Hypotension artérielle ou hypotension orthostatique
Défaillance d'au moins 3 organes parmi :
Gastro-intestinale : vomissements, diarrhées profuses au début de la maladie
Musculaires : myalgies sévères ou $\text{CPK} \geq 2 \text{ N}$
Muqueuse : hyperhémie vaginale, pharyngée ou conjonctivale
Rénale : urémie ou créatininémie $\geq 2 \text{ N}$ ou culot urinaire avec pyurie stérile (≥ 5 leucocytes par champ à fort grossissement)
Hépatique : bilirubine totale ou transaminases $\geq 2 \text{ N}$
Hématologiques : plaquettes $< 100\,000/\text{mm}^3$
Système nerveux central : désorientation ou altération de la conscience sans signe neurologique focalisé en l'absence de fièvre et d'hypotension
Critères de laboratoire
Cultures bactériennes négatives dans le sang et le LCR (les hémocultures peuvent être positives à <i>S. aureus</i>)
Sérologies négatives pour la rougeole, la leptospirose et la fièvre pourprée des montagnes rocheuses
Classification des cas
Cas confirmé : 2 critères biologiques et 5 critères cliniques sauf la desquamation si le patient décède avant son apparition
Cas probable : 2 critères biologiques et 4/5 critères cliniques

N : multiple de la valeur normale.

Intoxications alimentaires

L'incubation est rapide : de 1 à 6h, avant apparition des signes cliniques. Ceux-ci associent : douleurs abdominales, vomissements et diarrhées. L'apparition des signes cliniques est rapide car ils sont dus à l'ingestion de toxines produites préalablement par *S. aureus*, donc déjà présentes dans l'aliment. L'évolution est favorable spontanément en 24 à 48h. Un SCTS peut être observé en cas d'intoxication massive.

v. Facteurs de virulence et pouvoir pathogène des staphylocoques à coagulase négative

Les SCN ont peu de facteurs de virulence, c'est essentiellement la synthèse de biofilm qui est à l'origine de leur pathogénie. En effet, il permet l'adhérence et la persistance sur des corps étrangers et il protège les bactéries contre les défenses immunitaires de l'hôte (en particulier contre les neutrophiles et le système du complément) [25].

Les SCN sont des germes opportunistes et sont essentiellement impliqués dans les infections nosocomiales. Celles-ci sont favorisées par l'immunodépression du patient, la présence de matériels étrangers (cathéter, prothèses...) et la résistance aux antibiotiques. C'est la souche *Staphylococcus epidermidis* qui est majoritairement retrouvée dans ce type d'infections.

Les SCN peuvent être à l'origine d'infections profondes et potentiellement graves comme des septicémies, endocardites, pyélonéphrites, méningites et ostéomyélites. De façon notable, *Staphylococcus saprophyticus* est fréquemment retrouvé dans les infections urinaires de la jeune femme car cette bactérie sécrète une hémagglutinine ayant un tropisme pour les cellules uro-génitales [26].

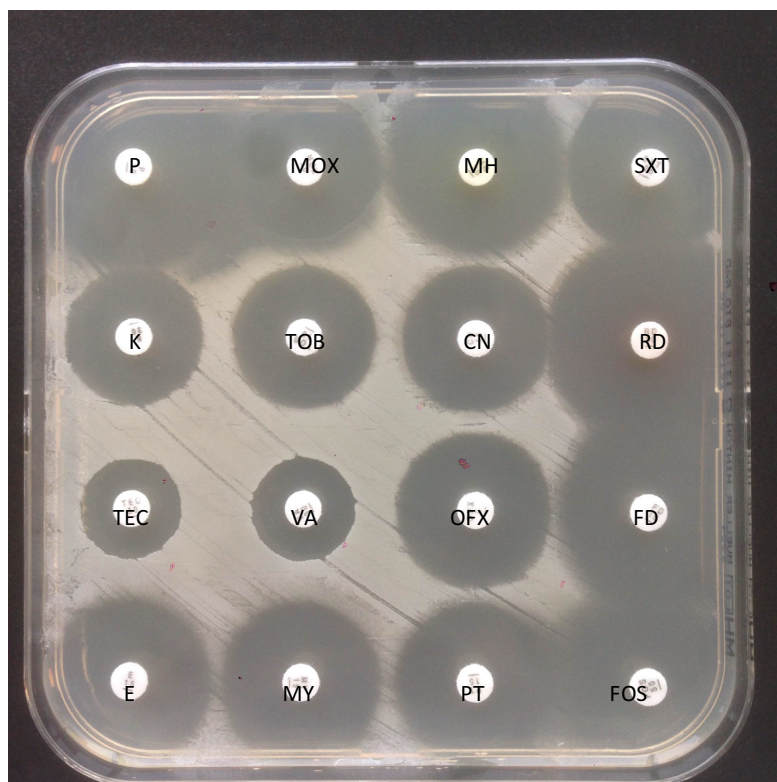
vi. Sensibilité aux antibiotiques

La sensibilité aux antibiotiques et les mécanismes de résistance sont les mêmes chez *S. aureus* et chez les SCN. En revanche, la fréquence des résistances est plus élevée chez les SCN (en particulier *S. epidermidis* et *S. haemolyticus*) [27].

Phénotype sauvage [28]

Les staphylocoques sont sensibles aux β -lactamines, aux aminosides, aux macrolides, lincosamides, streptogramines, aux glycopeptides, aux fluoroquinolones et aux cyclines. Ils sont aussi sensibles à la rifampicine, au cotrimoxazole, au linézolide et à la daptomycine. Les

staphylocoques sont naturellement résistants à l'aztréonam, à l'acide nalidixique et à la colistine (Figure 23).



P : Pénicilline G
 MOX : Moxalactam
 MH : Minocycline
 SXT : Cotrimoxazole
 K : Kanamicine
 TOB : Tobramicine
 CN : Gentamicine
 RD : Rifampicine
 TEC : Tétracycline
 VA : Vancomycine
 OFX : Ofloxacine
 FD : Acide fucidique
 E : Érythromycine
 MY : Lincosamide
 PT : Pristinamycine
 FOS : Fosfomycine

Figure 23 : Antibiogramme d'un staphylocoque sauvage (photographie personnelle).

S. saprophyticus est résistant à la fosfomycine.

Phénotypes de résistance [27–30]

Résistance aux β -lactamines (Tableau 4)

- Résistance enzymatique par production d'une pénicillinase

Cette enzyme hydrolyse le cycle lactame des pénicillines rendant les antibiotiques de cette famille inactifs. Elle est synthétisée en présence de β -lactamines qui induisent directement sa production. Ce mécanisme est rencontré chez 80 à 95 % des souches de staphylocoque et il est plasmidique. Il est porté par le gène *blaZ* (Figure 24). Cette pénicillinase est détectable par le test de la céfinase sur les souches sensibles à la pénicilline G. Il est idéalement réalisé autour du disque de céfoxitine qui induit cette résistance.

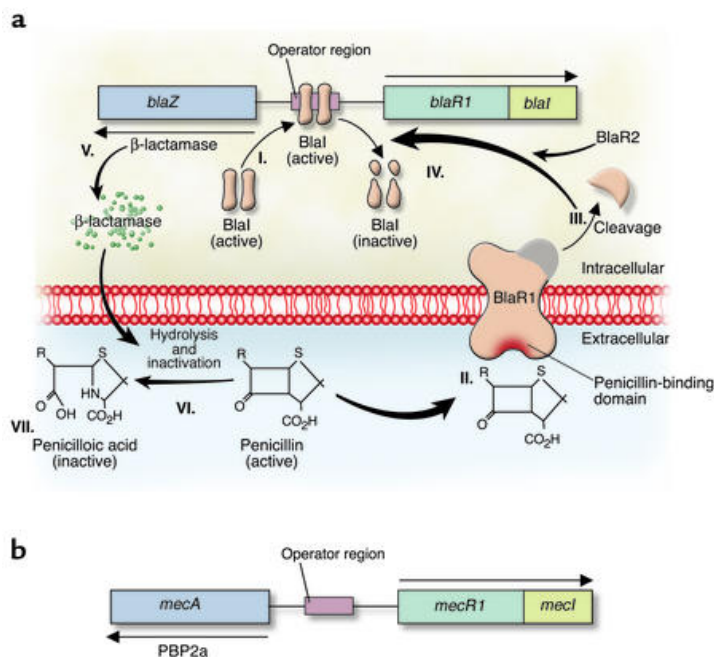


Figure 24 : Phénomène d'induction de la synthèse de pénicilline par les β -lactamines [31].

- Résistance par modification de la cible

C'est une résistance chromosomique codée par le gène *mecA*. La protéine de liaison aux pénicillines est modifiée, c'est la PLP2a qui la remplace alors. L'affinité des β -lactamines pour leur cible est diminuée, ce qui rend les staphylocoques insensibles à cette famille d'antibiotiques : ce sont les SARM.

Cette résistance est détectable par diffusion : mise en évidence d'une diminution du diamètre d'inhibition autour d'un disque de céfoxitine chargé à 30 μ g. Les diamètres critiques sont établis par le comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) (Tableau 3). Si le diamètre est diminué, il faut rechercher soit l'expression de la PLP2a (technique immunoenzymatique) après induction par une β -lactamine, soit la présence du gène *mecA* (technique PCR). Au laboratoire, cette résistance est mise en évidence par une diminution du diamètre autour de l'oxacilline et/ou du moxalactam.

Depuis quelques années, une nouvelle PLP modifiée a été identifiée chez *S. aureus* : la PLP2c, qui est codée par le gène *mecC*. La protéine est similaire à 63 % à la PLP2a et, comme cette dernière, elle confère à la bactérie une résistance à toutes les bêta-lactamines [32]. Une souche rendue résistante à la céfoxitine mais sensible à l'oxacilline par le Vitek2®

est évocatrice d'un SARM ayant acquis le gène *mecC*. Il est cependant nécessaire de confirmer par PCR la présence du gène [33]. Les SARM sont le plus souvent résistants à d'autres classes d'antibiotiques ce qui n'est pas le cas pour les souches produisant une PLP2c.

Tableau 3 : Diamètres critiques des staphylocoques pour l'oxacilline (CA-SFM [34]).

	Diamètre critique (mm)	
	S ≥	R <
Céfoxitine (<i>S. aureus</i> , <i>S. lugdunensis</i> , <i>S. saprophyticus</i>)	25	22
Céfoxitine (autres staphylocoques)	26	24

- Résistances de bas niveau (rares) :

BORSA (= *Borderline Oxacillin Resistant Staphylococcus aureus*)

La pénicillinase est hyperproduite, elle hydrolyse partiellement les pénicillines M (oxacilline et méticilline). Les inhibiteurs de β -lactamases permettent une restauration de leur activité.

MODSA (= *Modified Staphylococcus aureus*)

Elle confère un bas niveau de résistance à la méticilline par la modification des PLP. L'affinité de la pénicilline pour les PLP est diminuée.

Tableau 4 : Phénotypes de résistance aux β -lactamines des staphylocoques.

Mécanisme de résistance	Pénicilline G Pénicilline A Carboxypénicillines Urédopénicillines	Pénicillines + inhibiteurs de β - lactamase	Oxacilline Méticilline	Céphalosporines Carbapénèmes
Sauvage	S	S	S	S
Pénicillinase	R	S	S	S
Modification des PLP	R	R	R	S
BORSA	R	R / S	R	S
MODSA	S	S	R	S

Résistance aux aminosides (Tableau 5)

C'est une résistance enzymatique qui inactive les antibiotiques de cette famille. Les enzymes hydrolysent de manière différente les aminosides, ce qui se traduit par des phénotypes de résistance spécifique en fonction des enzymes produites [30]. L'utilisation des aminosides se fait en association à un inhibiteur de la synthèse de la paroi (β -lactamines ou glycopeptides). Cette association est bactéricide et synergique.

Tableau 5 : Phénotypes de résistance aux aminosides des staphylocoques.

Phénotype	Enzyme	Amikacine	Tobramycine	Gentamicine	Nétilmicine
K	Phosphotransférase (3')-III = APH (3')-III	R	S	S	S
KT	Nucléotidyltransférase (4') = ANT (4')	R	R	S	S
KTG	Acétyltransférase (6') - phosphotransférase (2'') = AAC (6') - APH (2'')	R	R	R	R

Résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines (Tableau 6)

La résistance est souvent croisée entre les différents antibiotiques de ce groupe car ils ont le même site de fixation. C'est une résistance enzymatique plasmidique.

- Le phénotype MLS_B est celui qui est le plus souvent rencontré et confère une résistance par production d'une méthylase qui modifie la cible ribosomale. Quand la résistance est dite inductible (Figure 25 en B), la méthylase n'est produite qu'en présence d'un macrolide inducteur (macrolide à 14 et 15 atomes de carbone) et quand elle est dite constitutive, elle est produite en permanence (Figure 25 en C).
- L'efflux par une pompe ATP-dépendante est le second phénotype de résistance rencontré chez *S. aureus* (Figure 25 en D)
- Le phénotype L est une résistance par inactivation enzymatique.
- Pour le phénotype LSA, le mécanisme n'est pas complètement élucidé. La résistance serait due à la présence d'une pompe à efflux.

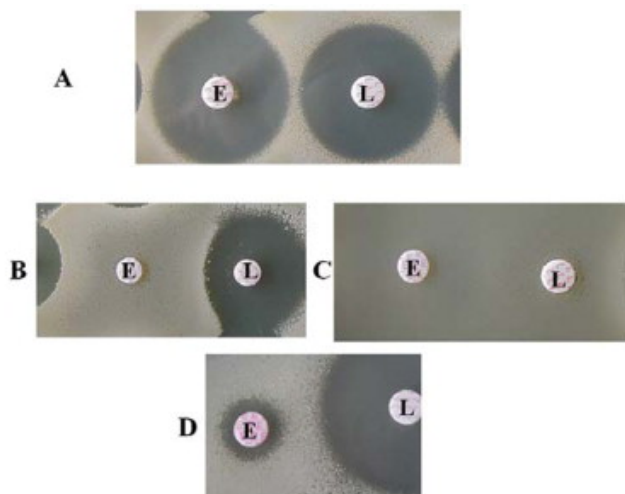


Figure 25 : Phénotypes de résistance à l'érythromycine et à la lincomycine [30].

A : Phénotype sauvage : sensible aux macrolides
 B : Phénotype MLS_B inductible : résistance à l'érythromycine et aplatissement du diamètre d'inhibition autour de la lincomycine.
 C : Phénotype MLS_B constitutive : résistance aux macrolides.
 D : Phénotype MS_B par efflux : résistance à l'érythromycine.

Tableau 6 : Phénotypes de résistance aux macrolides, lincosamides, streptogramines.

Phénotype	Mécanisme de résistance	Éry	Spi	L	SA	SB	SA + SB
Sauvage		S	S	S	S	S	S
MLS _B inducible	Modification de la cible (erm)	R	S	S	S	S	S
MLS _B constitutionnelle		R	R	R	S	R	S
MS _B	Efflux actif (msr)	R	S	S	S	S	S
L	Inactivation (lnu)	S	S	R	S	S	S
SA + SB	Inactivation (vat vgb)	S	S	S	R	R	R
LSA	Efflux ? (vga)	S	S	I / R	R	S	S

Résistances aux glycopeptides [27–30,35–38]

Les cas de résistance aux glycopeptides restent extrêmement rares. Il existe plusieurs phénotypes. Ces résistances sont dues à une accumulation de mutations :

- la paroi des bactéries est épaissie, elles relarguent des débris de peptidoglycanes qui consomment la vancomycine,
- une diminution de l'amidation du mucopeptide augmentant aussi la consommation de l'antibiotique.

Il y a une réorganisation complexe du métabolisme du peptidoglycane liée à des mutations dans les gènes gouvernant ce métabolisme. Ces mécanismes empêchent les glycopeptides d'atteindre leur cible.

Les souches *Glycopeptide Intermediate S. aureus* (GISA) sont intermédiaires ou résistantes à la téicoplanine et sont sensibles ou intermédiaires à la vancomycine.

Les souches hétéro-VISA (*hetero-Vancomycine Intermediate S. aureus*) sont quant à elles décrites comme des SARM sensibles à la vancomycine mais avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) presque intermédiaires et avec des sous-populations intermédiaires à la vancomycine. Ces souches seront intermédiaires à la téicoplanine, voire résistantes. Ce phénotype n'est pas détectable par les techniques habituelles.

Un nouveau phénotype a été récemment décrit : le phénotype VRSA pour *S. aureus* résistant à la vancomycine. Ce sont des souches de *S. aureus* ayant acquis l'opéron VanA (opéron à l'origine de la résistance aux glycopeptides des entérocoques). Elles seront alors résistantes à la téicoplanine et à la vancomycine. Cette résistance n'a été rencontrée qu'aux États-Unis pour le moment.

Pour les SCN, la résistance à la vancomycine est rare, mais elle est plus fréquente pour la téicoplanine.

Résistance aux autres classes d'antibiotiques

- Sulfaméthoxazole-Triméthoprine

La synergie obtenue par les deux molécules est maintenue s'il existe une résistance au sulfaméthoxazole mais pas en cas de résistance au triméthoprine. Chacune des résistances est due à une modification de la cible.

- Acide fusidique

Une mutation du gène *fusA* (codant pour un facteur d'élongation) ou une diminution de la perméabilité entraînent la résistance des staphylocoques à l'acide fusidique.

- Rifampicine

Les différents niveaux de résistance à la rifampicine sont obtenus par mutations du gène *rpoB* codant pour l'ARN polymérase de *S. aureus*.

- Linézolide

Les résistances à cet antibiotique seront vues ultérieurement dans le chapitre concernant le linézolide.

- Daptomycine [36]

Le mécanisme de résistance à cet antibiotique n'a pas été encore totalement élucidé. Plusieurs hypothèses ont été évoquées : (i) l'augmentation des charges positives à la surface de la membrane bactérienne provoquant la répulsion du complexe daptomycine-calcium, (ii) la diminution du stress imposé sur la membrane lors d'un changement d'environnement et (iii) le changement des acides aminés des cardiolipines (lipides de la membrane bactérienne). Il est à noter que le dernier mécanisme serait régulièrement associé à une augmentation des charges positives de la membrane. L'épaississement de la membrane observé chez les souches GISA diminuerait le passage de l'antibiotique au travers de la membrane.

- Tétracycline

Deux mécanismes ont été identifiés : un mécanisme d'efflux actif de l'antibiotique par l'acquisition de gènes d'origine plasmidique *tetK* et *tetL* et une protection du ribosome médiée par le gène *tetM* ou *tetO* [39].

- vii. Épidémiologie de la résistance à la méticilline

S. aureus est un pathogène majeur de l'homme, sa prévalence de colonisation est estimée à 1/3 de la population saine [23].

En 1961, la méticilline a été mise sur le marché et, 1 an plus tard, apparaissait déjà la résistance à cet antibiotique portée par la cassette *SCCmec* - un élément génétique mobile chromosomique codant pour la synthèse de la PLP2a et entraînant une résistance aux bêta-lactamines. C'est l'apparition de *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méticilline. Jusqu'en 1993, le SARM n'est retrouvé qu'en milieu hospitalier mais sa dissémination est mondiale et 5 clones sont les principaux représentants de cette résistance. De 1993 à 2000, émergent les premières infections à SARM-Co. Ces clones sont indépendants des clones hospitaliers [40].

Dans le monde

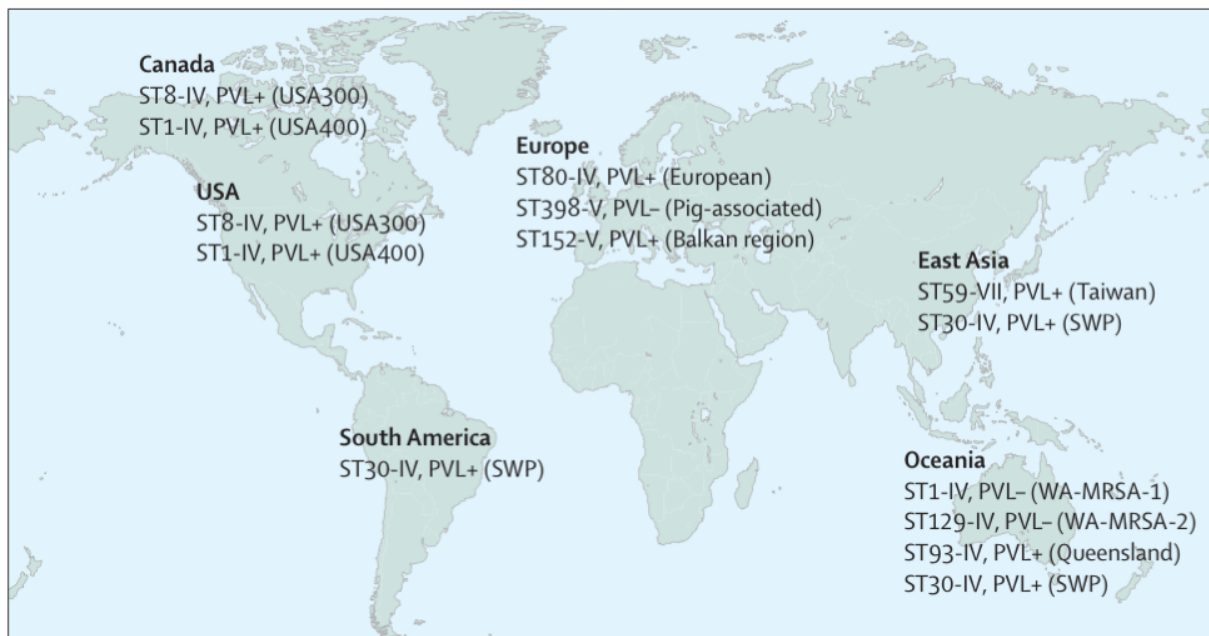


Figure 26 : Distribution mondiale des souches de SARM-Co [41].

Aux États-Unis, le *National Healthcare Safety Network* (NHSN) publie tous les 2 ans des statistiques concernant les résistances des bactéries responsables d'infections nosocomiales (IN). 15,6 % d'entre elles sont dues à *S. aureus*. Les IN à SARM voient leur pourcentage diminuer, mais cette étude ne donne pas d'informations sur les dispositions mises en place afin de les faire reculer [42].

Tableau 7 : Prévalence des résistances à l'oxacilline chez *S. aureus* selon le type d'infection (NHSN [42])

Type d'infection / Années	2007/2008	2009/2010
Bactériémies sur cathéters intravasculaires	55,5 %	54,6 %
Infections urinaires sur sonde	65,3 %	58,7 %
Pneumonies du ventilé	51,9 %	48,4 %
Infections du site opératoire	48,0 %	43,7 %

A la fin des années 90 aux États-Unis, 4 enfants décèdent d'infection à SARM-Co. Les 4 souches présentent un profil identique en PFGE mais sont différentes des souches retrouvées dans les infections nosocomiales car elles restent sensibles aux antibiotiques antistaphylococciques. C'est l'émergence du groupe clonal USA400 (ou Midwest2). Puis un nouveau clone apparaît en 2000 : le clone USA300. Depuis, environ 57 % des infections cutanées communautaires sont dues à des SARM-Co, dont 97 % d'USA300 (Figure 26). Ce clone aurait fait, entre 2000 et 2010, plus de morts que le VIH, la tuberculose et les hépatites virales réunis [43]. Il devient difficile de différencier les infections à SARM-Co et les IN à SARM aux États-Unis pour deux raisons : d'une part, le clone USA300 devient prédominant dans les infections nosocomiales et d'autre part, sa sensibilité aux antibiotiques diminue [43].

En Australie, le *Australian Group on Antimicrobial Resistance* (AGAR) surveille annuellement la résistance de *S. aureus* aux antibiotiques.

S. aureus est à l'origine de 30,3 % des IN selon le VICNISS (*Victorian Hospital-Acquired Infection Surveillance System*). Le SARM est quant à lui responsable de 18,2 % des IN [44].

En 2011, 70,5 % des infections cutanées et des tissus mous sont dues à *S. aureus* pour seulement 6,5 % de bactériémies. Dans 30,3 % des infections à *S. aureus*, une résistance à la méticilline est retrouvée. 11,7 % des infections à SARM sont étiquetées à SARM-Co. Deux clones sont régulièrement retrouvés : ST1-IV et ST93-IV (Figure 26).

Au Canada, l'Agence de la santé publique recueille les données concernant les infections à SARM. Depuis 2009, le taux d'incidence des infections à SARM a diminué, il est

passé de 3,8 à 2,8 (pour 10 000 jours-patients). La même tendance a été observée pour les infections nosocomiales, elles sont passées de 2,6 à 1,7 [45]. Les infections cutanées et des tissus mous sont aussi les plus souvent observées (environ 40 % des infections). La souche de SARM hospitalière la plus souvent retrouvée est la souche USA100/800 représentant environ 50 % des infections à SARM. En ce qui concerne les infections à SARM-Co, la souche USA300 est à l'origine d'environ 30 % des infections et la souche USA400 moins de 10 % [45]. La proportion de souche USA300 augmente constamment depuis 2008 (Figure 26). Dans le pays, des différences interrégionales sont observées : par exemple, dans la région ouest, les SARM-Co ont remplacé les souches habituellement associées aux infections nosocomiales et sont maintenant prédominants [45].

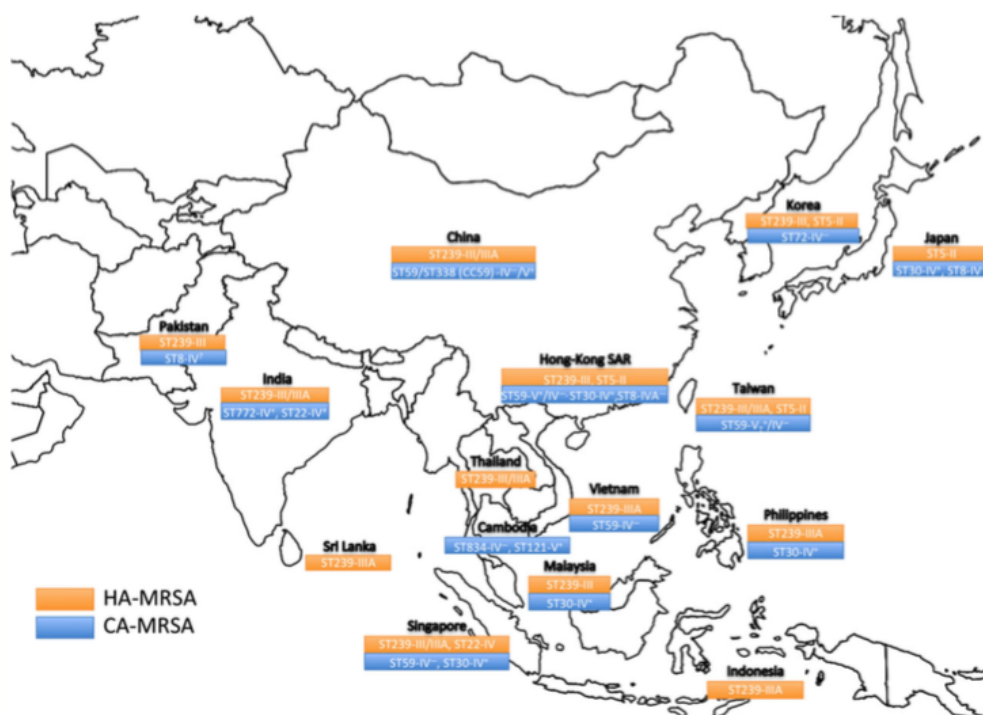


Figure 27 : Souches de *S. aureus* prédominantes en Asie [46].

En Asie, les données sont assez compliquées à récupérer mais certaines études internationales permettent de connaître l'épidémiologie de *S. aureus* dans cette partie du monde.

En 2011, la prévalence d'infections à SARM-Co oscille entre 2,5 % et 39 %. Le Vietnam, Les Philippines, le Sri Lanka et Taiwan ont une prévalence supérieure à 30 % [47].

La proportion d'IN à SARM peut être très importante dans certains pays. Par exemple, en Corée, au Vietnam, en Inde et au Sri Lanka elle dépasse les 70 % en 2004-2006 [46]. Des études plus récentes montrent que ces proportions diminuent d'année en année. À Hong-Kong, le pourcentage de *S. aureus* résistants à la méticilline est passé de 56,8 % en 2004-2006 à 28 % en 2011 [46].

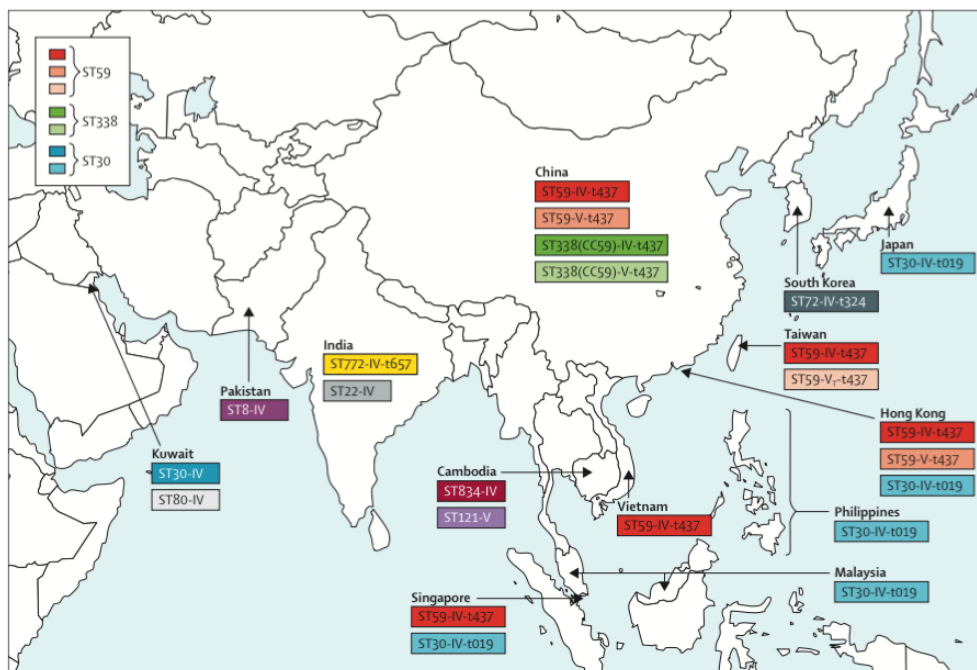


Figure 28 : Clones SARM-Co prédominants en Asie [47].

Il existe encore peu d'études concernant les infections à SARM-Co, mais l'Asie n'est pas épargnée. Les souches isolées dans les prélèvements sont très variables d'un pays à l'autre (Figure 27 et Figure 28). Deux clones sont toutefois plus souvent mis en évidence : ST30 et ST59 (Figure 28).

Le clone ST30 (appelé *southwest Pacific clone*) est une souche qui s'adapte et se propage facilement [46]. C'est un pathogène retrouvé fréquemment en Australie (Figure 26). Il a une forte prévalence à Singapour, à Hong-Kong, aux Philippines et au Japon. Cette souche n'est pas seulement présente en Asie, des cas ont été rapportés aux États-Unis et en Europe [47].

Le clone ST59 (appelé USA1000) est prédominant à Taiwan, mais est retrouvé à Hong-Kong, en Chine, au Vietnam et au Japon. Aux États-Unis, cette souche touche tout particulièrement les VIH positifs, les utilisateurs de drogue en intraveineuse et les SDF de San Francisco [46].

En Corée du Sud, le clone ST72 est prédominant mais il est différent de ceux qui se propagent en Asie et dans le monde. Il est moins résistant que les SARM nosocomiaux du pays, mais plus résistant que les SARM-Co rencontrés dans les autres pays [47].

En Europe

Il existe une grande variabilité du pourcentage d'infections à SARM entre les pays d'Europe. Il va de 0 % en Islande à 64,5 % en Roumanie (Figure 29). La moyenne européenne se trouve à 18 % d'infections invasives à SARM [48].

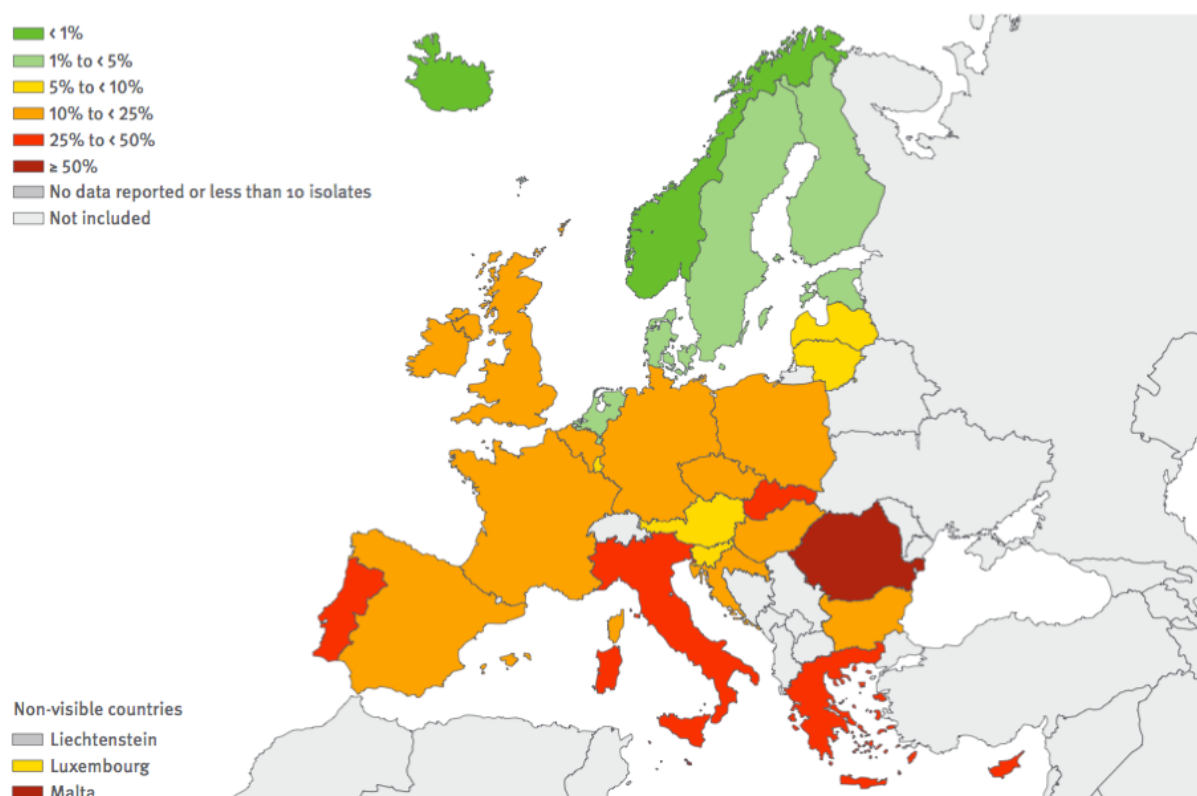


Figure 29 : Pourcentage d'infections invasives à SARM en Europe (données 2013) [49].

Depuis 2010, certains pays ont vu leur pourcentage d'infections à SARM augmenter (Autriche, Estonie, Roumanie et Suède) alors que d'autres ont réussi à commencer à endiguer l'épidémie (Belgique, France, Allemagne, Hongrie, Irlande, Luxembourg, Portugal, Lettonie, Royaume-Uni) [48]. Globalement, en Europe, le pourcentage d'infections invasives à SARM a significativement diminué en passant de 22,2 % en 2010 à 18 % en 2013.

La distribution des SARM-Co n'est pas uniforme (Figure 29). Il y a, par exemple, une prévalence de 55 % en Grèce, alors qu'elle n'est que de 2 % au Royaume-Uni [48]. Les souches ne sont pas les mêmes non plus : le clone USA300 est prédominant en Espagne, il l'a

été en Autriche mais c'est aujourd'hui le clone ST80 prédomine (les souches USA300 sont très probablement importées des États-Unis et de l'Amérique du Sud). Le clone ST80 est retrouvé en plus forte proportion dans le reste de l'Europe. Au Pays-Bas, un nouveau clone a émergé il y a quelques années : le clone ST398-V. Il colonisait en particulier les éleveurs de porcs au moment de son identification, mais est maintenant à l'origine de plus de 20 % des infections à SARM-Co. Les clones ST80 et ST398-V commencent à émerger dans le reste du monde [41].

En France

En France, la prévalence des IN à *S. aureus* est de 0,7 %. L'ONERBA surveille les infections causées par les BMR. Depuis 2001, le pourcentage de résistance à la méticilline chez *S. aureus* ne cesse de diminuer (Figure 30) [50].

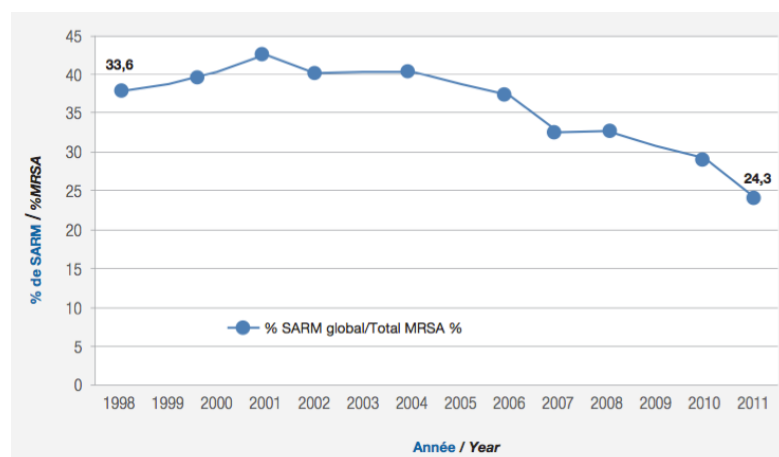


Figure 30 : Évolution du pourcentage de résistance à la méticilline chez *S. aureus* [50].

Entre 2006 et 2012, la prévalence des IN à SARM est passée de 0,4 % à 0,2 % alors que celle des IN à SASM reste stable dans le temps à 0,4 %. La diminution de la prévalence des IN à SARM est essentiellement due à un lavage des mains plus rigoureux et à l'utilisation des solutions hydroalcooliques par le personnel soignant. Les SARM vancomycine I ou R représentent 1,5 % des IN ce qui correspond à une prévalence <0,1 %.

En milieu hospitalier, *S. aureus* est principalement retrouvé dans les infections du site opératoire (31,5 %), dans les bactériémies (16 %) et dans les infections de la peau et des tissus mous (15,5 %) [51]. Les SARM-Co isolés à l'hôpital sont encore assez minoritaires et ont une proportion de seulement 3,6 % des SARM (en 2006, elle était de 1,4 % [11]). Deux clones ont été observés pour le moment : ST80 (*European clone*) et ST5 (*Geraldine clone*). Le

clone ST5 représente 0,54 % des souches de *S. aureus* et 2,61 % des SARM, le clone ST80 représente quant à lui 0,26 % des souches de *S. aureus* et 1,25 % des SARM [11].

Mondialement, les stratégies communes mises en place afin de diminuer la dissémination de souches résistantes associent : un lavage consciencieux des mains et des surfaces, une meilleure utilisation des antibiotiques, un dépistage des patients à risque et des réseaux de surveillance qui recensent les cas d'infections à BMR.

b. Enterococcus spp.

i. Taxonomie

Ils font partie de la famille des *Enterococcaceae*. Le genre *Enterococcus* a été créé en 1984, afin de le différencier du genre *Streptococcus* duquel il est très proche morphologiquement. Il rassemble les cocci à Gram positif formant des chaînettes, pour la plupart, groupant en D selon la classification de Lancefield [52] et capables d'être cultivés dans des conditions hostiles : 10°C et 40°C, en présence de NaCl à 6,5 % ou encore à pH=9,6. Il existe une trentaine d'espèces dont 2 sont particulièrement retrouvées dans les infections humaines :

- *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) à 85 %,
- *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) à 10 %.

D'autres espèces sont retrouvées dans les pathologies humaines mais en moindre proportion : *E. avium*, *E. casseliflavus*, *E. durans*, *E. gallinarum*.

Les entérocoques sont des bactéries commensales de l'intestin de l'Homme et des animaux. Ils sont assez résistants, c'est pourquoi ils sont retrouvés dans le sol, l'eau et les aliments contaminés par les fèces. En milieu hospitalier, ils colonisent la peau et les surfaces.

Ils ont un faible pouvoir pathogène mais peuvent être responsables de bactériémies, d'infections urinaires, biliaires et intra-abdominales.

ii. Caractéristiques bactériologiques

Morphologie et structure

Les entérocoques sont des cocci à Gram positif disposés en courtes chaînettes ou par paires. Ce sont des bactéries ovoïdes, non sporulées et non capsulées (Figure 31). Elles sont immobiles.

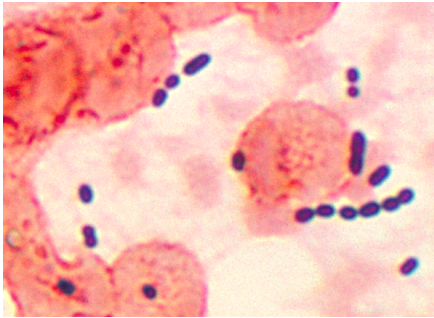


Figure 31 : Cocci à Gram positif en courte chaînette [53].

Culture

Les entérocoques se cultivent sur milieu ordinaire (gélose au sang), ce sont des bactéries aéro-anaérobies facultatives mais sont anaérobies préférentielles. Ils poussent sur milieu hypersalé ce qui est un des critères d'identification du genre *Enterococcus*. Ils forment de petites colonies opalescentes n'excédant pas 1,5 mm de diamètre. Ils ne produisent pas de pigments. Ils peuvent être non hémolytiques (*E. faecalis* Figure 32), α -hémolytique (*E. faecium*) ou β -hémolytique (*E. faecalis*).

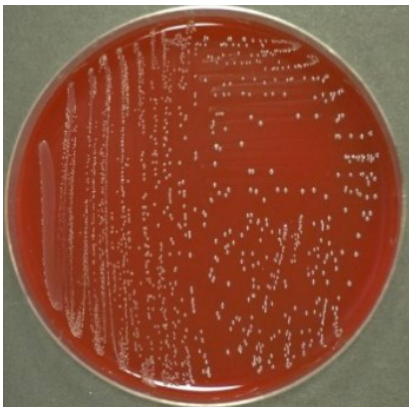


Figure 32 : Culture d'*Enterococcus faecalis* (non hémolytique) sur gélose au sang [54].

Biochimie

Ils sont oxydase et catalase -, hydrolysent l'esculine et la L-pyrrolidonyl-3-naphtylamide (test PYR +). Les deux espèces qui nous intéressent particulièrement (*E. faecalis* et *E. faecium*)

peuvent être différenciées grâce à certains caractères biochimiques et aux résistances naturelles à des antibiotiques ci-dessous.

Tableau 8 : Caractères d'*E. faecalis* et *E. faecium* (Bactériologie médicale[5]).

	Furanes	Sorbitol	Ara	Groupe D
<i>E. faecalis</i>	S	+	-	+
<i>E. faecium</i>	R	-	+	Variable

iii. Facteurs de virulence

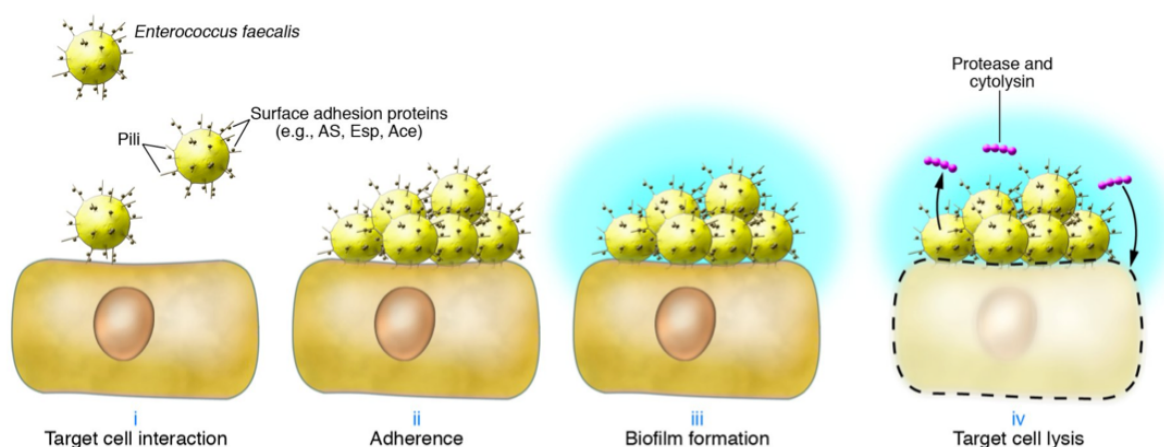


Figure 33 : Virulence d'*E. faecalis* [55].

Il est à noter que la plupart des facteurs de virulence énoncés ci-dessous ne sont retrouvés que chez *E. faecalis*.

Adhésines

Aggregation substance (AS)

L'AS est une glycoprotéine codée par un gène plasmidique (*asa1*) régulé par des phéromones sexuelles. Elle favorise le transfert conjugatif de plasmide via la formation d'agrégats entre les cellules hôtes et réceptrices.

Elle augmente l'hydrophobie de la membrane bactérienne ce qui ralentirait la fusion avec les lysosomes [56]. Elle permet de multiplier par 8 l'adhérence de la bactérie à la fibronectine, par 4 à la thrombospondine et par 2 au collagène [57]. Elle augmente ainsi l'internalisation des entérocoques aux macrophages, cellules tubulaires rénales, entérocytes (Figure 34) et cellules myocardiques [58]. Elle diminue la formation de dérivés réactifs de l'oxygène, ainsi la cellule hôte perd de sa bactéricidie [59]. Elle accélère la formation de biofilm et la

colonisation des valves cardiaques. Dans le cas des endocardites, cette protéine augmente la taille des végétations (Figure 35) [60].

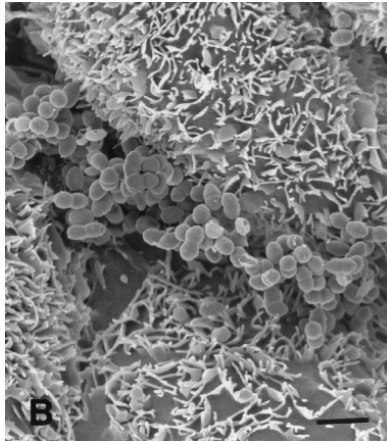


Figure 34 : Culture d'*E.faecalis* après une nuit d'incubation : adhérence à la surface latérale de l'entérocyte [61].

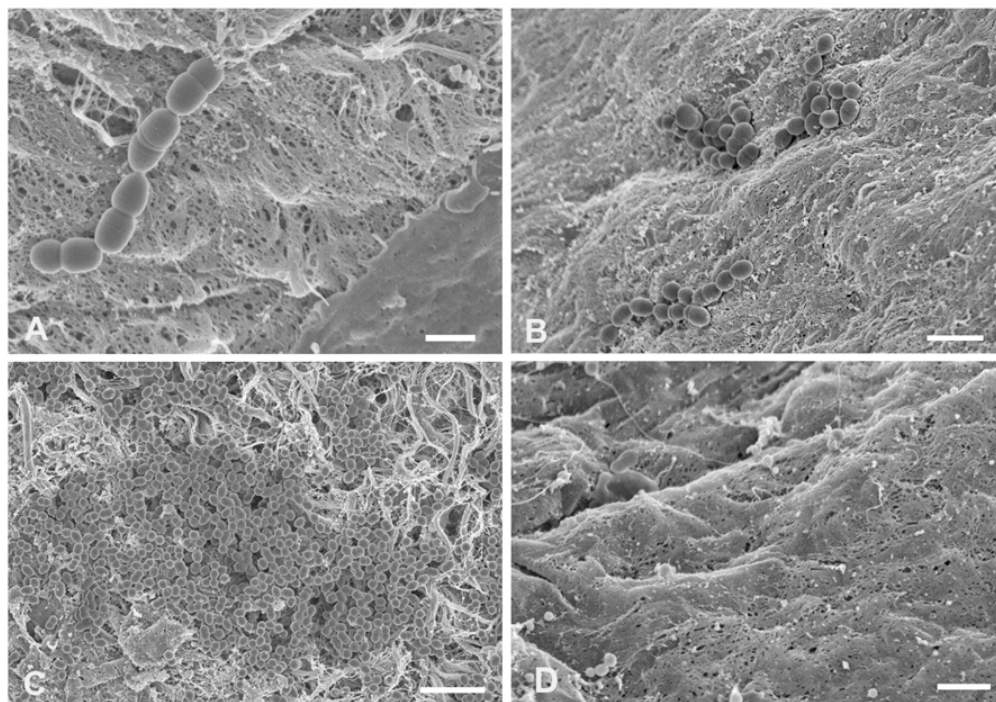


Figure 35 : Colonisation par *E.faecalis* d'une valve cardiaque après 30 minutes (A), 2h (B) et 4h (C) d'incubation en comparaison à une valve non infectée (D) [60].

Enterococcal surface protein (esp)

C'est une protéine de surface retrouvée chez *E. faecalis*. Elle permet la persistance et l'adhérence de la bactérie dans la vessie [62]. Elle contribue à la formation du biofilm ce qui permet la résistance aux contraintes environnementales, mais aussi à l'adhérence aux

cellules du tractus urinaire [56]. Esp jouerait un rôle dans la résistance aux antibiotiques [63].

Endocarditis- and Biofilm-associated Pili (ebp)

La formation de pili est nécessaire à la production de biofilm causant des infections endodontiques et urinaires [56].

Enterococcus faecalis antigen A (EfaA)

Il facilite l'adhésion de la bactérie au cours des endocardites.

Adhesion of collagen from E. faecalis (Ace)

C'est une protéine de liaison au collagène, elle fait partie de la famille des MSCRAMM vue précédemment chez les staphylocoques. Elle joue un rôle pathogène au cours des endocardites [56].

Cytolysine et enzymes protéolytiques

La bactérie capte des nutriments via la destruction des tissus de l'hôte à l'aide de ces enzymes [56].

Hémolysine (ou cytolysine)

C'est une toxine plasmidique sécrétée aux propriétés β -hémolytique chez l'homme et bactéricide envers les autres bactéries à Gram positif [56]. Elle est souvent associée à la sévérité des endocardites [64].

Gélatinase

C'est une métalloprotéase à zinc, extracellulaire, capable d'hydrolyser la gélatine, le collagène, l'hémoglobine, des polymères de fibrine et d'autres protéines [65], ainsi elle fournit à la bactérie des nutriments [56]. Elle est capable de dégrader l'AS anormale à la surface des bactérie [66], mais participe également à la formation du biofilm [56]. Elle contribue à la virulence de la bactérie dans les endocardites [67] et est retrouvée lors des bactériémies, infections urinaires et dentaires dues à *E. faecalis* [65].

Hyaluronidase

Cette enzyme dégrade l'acide hyaluronique. Elle dépolymérise les mucopolysacchariques ce qui détruit l'intégrité des tissus conjonctifs et facilite ainsi la dissémination de la bactérie et de ses toxines dans l'organisme [56].

Polysaccharides de la membrane bactérienne et capsule

La capsule est retrouvée chez *E. faecalis* et *E. faecium* et elle diminue l'efficacité des anticorps contre ces bactéries [67].

iv. Pouvoir pathogène

L'entérocoque est souvent considéré comme un germe d'accompagnement ou de contamination. Il peut cependant être responsable d'infections urinaires basses et de pyélonéphrites ainsi que de surinfections de plaies. Chez les sujets fragilisés (patients neutropéniques), des bactériémies peuvent être rencontrées. Il est le 3^e agent étiologique des endocardites et est à l'origine de 10 % des endocardites sur valve native et de 5 % à 7 % des infections sur prothèse valvulaire. La porte d'entrée est alors urinaire ou digestive. La mortalité dans ces infections est assez élevée avec 20 % de décès.

Son pouvoir pathogène reste encore discuté et est néanmoins bien moins élevé dans les suppurations intra-abdominales (péritonites, infections des voies biliaires) et pelviennes par comparaison aux germes l'accompagnant classiquement (entérobactéries et germes anaérobies). Dans ce type d'infection, l'entérocoque est considéré comme un co-pathogène.

v. Sensibilité aux antibiotiques [28,29,64,68]

Phénotype sauvage

β-lactamines

Les entérocoques sont sensibles à l'amoxicilline, la pipéracilline et aux carbapénèmes (sauf à l'ertapénème) et sont résistants à la ticarcilline et aux céphalosporines. Cette résistance est due à la présence chez la bactérie d'une PLP₅ ayant une affinité moindre pour les β-lactamines. Les CMI des pénicillines et de l'imipénème sont plus élevées chez *E. faecalis* que chez les streptocoques et elles le sont encore plus chez *E. faecium*.

Chez les entérocoques, les β-lactamines ont en monothérapie une activité bactériostatique.

Aminosides

Les entérobactéries expriment naturellement une résistance de bas niveau aux aminosides, mais la synergie avec les β-lactamines et les glycopeptides est conservée. Cette résistance est le reflet d'un transport actif peu efficace de ces antibiotiques à travers la membrane cytoplasmique qui ne possède pas de chaîne respiratoire. *E. faecium* produit une

acétyltransférase (AAC(6')) qui hydrolyse la kanamycine, la tobramycine et la nétilmicine, l'amikacine est aussi touché mais plus faiblement. C'est une résistance de haut niveau : la synergie est abolie avec ces antibiotiques. Elle reste possible avec la gentamicine.

Macrolides-Lincosamides-Streptogramines

E. faecium est naturellement sensible aux macrolides, lincosamides et à la pristinamycine mais sont assez peu actifs alors qu'*E. faecalis* n'est sensible qu'à l'érythromycine et est résistant aux lincosamides et à la pristinamycine (phénotype LSA).

Glycopeptides

Les entérocoques sont naturellement sensibles aux glycopeptides. Ils sont bactéricides mais lentement, l'association à un aminoside permet d'accélérer la vitesse de bactéricidie.

Autres antibiotiques

Ils sont sensibles au linézolide et à la daptomycine.

Les fluoroquinolones ont une activité médiocre. Les molécules plus récentes (lévofloxacine et moxifloxacine) semblent avoir une meilleure activité, mais il n'y a pas d'indications à utiliser cette famille d'antibiotiques dans les infections à entérocoques.

Ils sont naturellement résistants à la fosfomycine (résistance de bas niveau), au chloramphénicol, aux quinolones de première génération et aux sulfamides. *E. faecium* est, en outre, résistant aux furanes.

Phénotypes de résistance

Résistance aux β -lactamines

- Production d'une β -lactamase

Ce mécanisme est rare et récent, il n'a été décrit qu'aux États-Unis, en Amérique du Sud et au Liban. Ces souches produisent une pénicillinase plasmidique, identique à celle produite par le staphylocoque doré (codée par le gène *blaZ*). Une différence réside dans le fait qu'elle est produite de manière constitutive chez les entérocoques alors qu'elle est inductible chez *S. aureus* [69]. La pénicillinase est assez difficile à identifier car la CMI de ces souches reste basse. Cette résistance est associée à un haut niveau de résistance envers la gentamicine [28].

- Hyperproduction ou modification des PLP

Ces mécanismes sont rencontrés chez *E. faecium* principalement (il n'y a pas de résistance à l'ampicilline chez *E. faecalis* en France [70]). L'affinité des PLP₅ est naturellement basse pour les pénicillines, mais des mutations supplémentaires sur le gène codant pour cette protéine sont à l'origine d'une diminution encore plus importante de l'affinité de ces PLP pour les pénicillines. Une hyperproduction des PLP₅ provoque un haut niveau de résistance qui est croisée à l'ensemble des pénicillines [71]. Une modification des PLP₄ a cependant été observée chez *E. faecalis*, plus l'affinité des PLP est basse plus la CMI de ces souches est élevée. Elle est, d'ailleurs, à l'origine de la résistance d'*E. faecalis* à l'imipénème [72].

Résistance aux aminosides

Elle est due à la production d'enzymes inactivatrices par la bactérie, codées par un gène plasmidique semblable à celui rencontré chez les staphylocoques. Ces enzymes confèrent un haut niveau de résistance aux aminosides (Tableau 9) et elles annulent la synergie bactéricide avec les β -lactamines et les glycopeptides. Le phénotype KT est exceptionnellement retrouvé chez les entérocoques.

Un autre mécanisme peut être rencontré : la mutation chromosomique de la cible ribosomale qui confère à la bactérie une résistance à la streptomycine.

Tableau 9 : Phénotypes de résistance aux aminosides.

Phénotype	Mécanisme	Streptomycine	Kanamycine	Amikacine	Tobramycine	Gentamicine	Nétilmicine
S	Mutation de la cible ribosomale	R	S	S	S	S	S
K	Phosphotransférase (3') = APH 3'	S	R	R	S	S	S
KT	Nucléotidyltransférase (4') = ANT 4'	S	R	S/R	R	R	S
KG	Acétyltransférase (6') - phosphotransférase (2'') = AAC (6') - APH (2'')	R	R	S/R	R	R	R

Il existe un troisième mécanisme, extrêmement rare : la modification du transporteur au niveau de la membrane.

Résistance aux macrolides-lincosamides-streptogramines

La modification de la cible ribosomale par une méthylase produite par la bactérie confère une résistance croisée à tous les macrolides, lincosamides et streptogramines (phénotype MLS_B). Cette méthylase greffe sur les adénines sur l'ARNr 23S des fonctions diméthyles. L'ARN change alors de conformation et il en découle une réduction de l'affinité des antibiotiques pour le ribosome. C'est le gène *ermB* qui code pour cette résistance.

Le gène *mefA* codant pour des protéines d'efflux a aussi été retrouvé chez les entérocoques résistants à l'érythromycine, il est responsable d'une résistance modérée [28,70,71].

Résistance aux glycopeptides

Cette résistance, inducible, est due à la production d'un précurseur du peptidoglycane modifié, organisée sous forme d'un opéron : VanA (Figure 36), codé par un transposon (Tn1526). Au lieu d'avoir en position N-ter un motif D-Ala-D-Ala, il y aura un motif D-Ala-D-Lac. Cette modification est à l'origine d'une diminution de l'affinité des glycopeptides pour le peptidoglycane. Quand l'opéron VanA est exprimé, la vancomycine et le téicoplanine sont inutilisables.

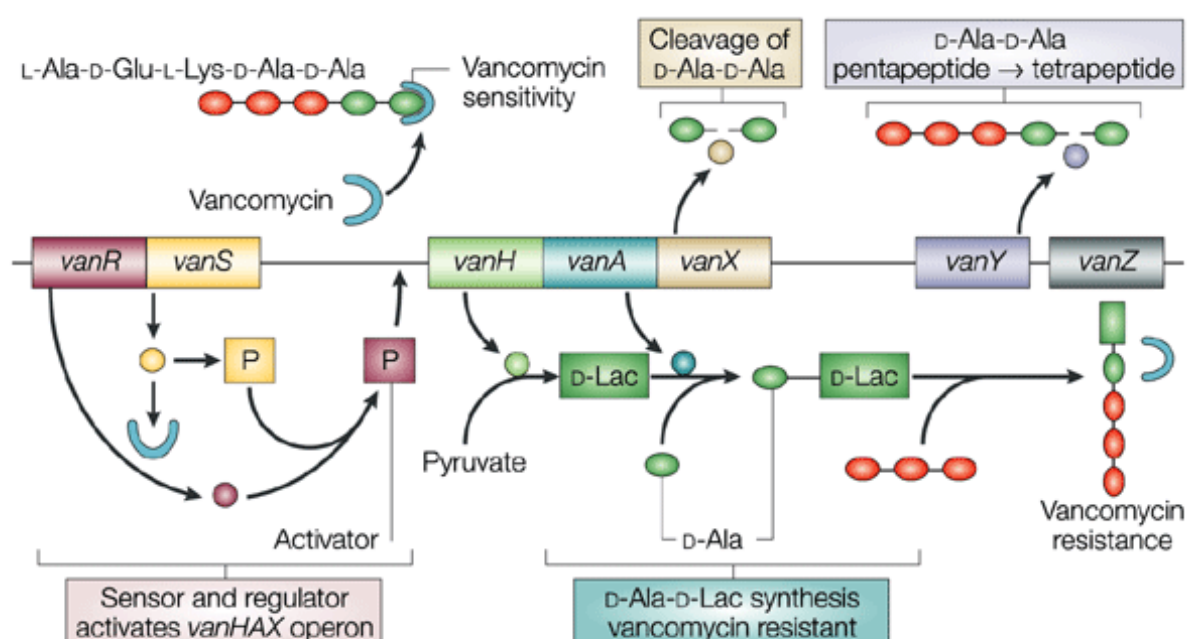


Figure 36 : Opéron VanA [73]. Les protéines VanR et VanS sont responsables de la régulation. VanH est une lactate déshydrogénase, VanA une ligase et VanX une peptidase.

Il existe 5 phénotypes de résistance acquise : VanA, VanB, VanD, VanE et VanG (Tableau 10). VanD et VanE sont extrêmement rares. VanC est le mécanisme de résistance naturelle aux glycopeptides d'*E. gallinarum*, *E. flavescens* et *E. casseliflavus*.

Tableau 10 : Phénotypes de résistance aux glycopeptides.

Phénotype	VanA	VanB	VanD	VanE
Précurseur	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser
CMI de la vancomycine (mg/l)	64 - >1024	4 - 1000	64	16
CMI du téicoplanine (mg/l)	16 - 512	0,5 - 1	4	0,5
Expression	inductible	inductible	constitutive	inductible
Localisation	plasmidique +++ Transposon Tn1546	chromosomique +++	chromosomique	chromosomique
Transférable par conjugaison	oui	oui	non	non
Espèces d'entérocoques exprimant le phénotype	<i>E.faecium</i> , <i>E.faecalis</i> , <i>E.avium</i> ...	<i>E.faecium</i> , <i>E.faecalis</i> .	<i>E.faecium</i> (1 souche)	<i>E.faecalis</i> (rare)

Résistance aux autres antibiotiques

Certaines souches d'entérocoques sont résistantes aux cyclines, deux mécanismes sont communément rencontrés. Le premier est codé par le gène *tetL* qui permet un mécanisme d'efflux de la tétracycline hors de la bactérie. Le second est codé par *tetM* ou *tetN* qui protègent le ribosome de l'inhibition provoquée par la tétracycline [69].

La résistance à la daptomycine peut être observée chez les entérocoques. Le mécanisme n'est pas encore totalement élucidé mais l'étude du génome de ces souches montre que des délétions au niveau de 3 gènes en sont à l'origine. Deux de ces gènes codent pour des enzymes du métabolisme des phospholipides et le dernier code pour une protéine de membrane [74,75]. Les souches mutées ont des changements dans la structure de leur enveloppe cellulaire et la perméabilité membranaire sera altérée.

La résistance au linézolide sera expliquée ultérieurement.

vi. Épidémiologie de la résistance

Les entérocoques font partie de la flore intestinale de l'homme et d'autres mammifères, ils ne sont *a priori* que commensaux. Cependant certaines souches peuvent être hautement pathogènes. Depuis une vingtaine d'années, ce genre a été décrit comme causant des infections nosocomiales.

Le clone CC17 chez *E. faecium* et les clones CC2 et CC9 chez *E. faecalis* sont connus pour être des agents d'IN. L'émergence de ces clones est parallèle à l'augmentation de la résistance des entérocoques aux glycopeptides [48].

Dans le monde

Aux États-Unis, les entérocoques sont à l'origine de 13,9 % des IN. L'étude de la NHSN a montré que 82,6 % de ces souches d'*E. faecium* étaient résistantes à la vancomycine contre seulement 9,5 % des souches d'*E. faecalis* [42]. Globalement, depuis 4 ans, la proportion d'entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) est en augmentation constante [42]. Cette augmentation s'explique par l'utilisation intensive de la vancomycine ayant pour effet une forte pression de sélection sur ces souches, les rendant résistantes.

En Australie, l'AGAR surveille les résistances des entérocoques depuis 1995. En 2013, ce sont les bactériémies qui ont été observées : 56,1 % étaient dues à *E. faecalis* dont 0,2 % étaient résistants à la vancomycine. *E. faecium* était à l'origine de 38,5 % des bactériémies et plus de

40 % exprimaient une résistance à la vancomycine [76]. Contrairement, aux souches retrouvées en Europe, la résistance est codée par l'opéron VanB [76].

Au Canada, l'Agence de la santé publique du Canada annonce que 93 % des infections à ERV sont nosocomiales. Même si l'incidence de ces infections reste faible, elle est en constante augmentation depuis 2008 [77]. Sur 382 souches résistantes à la vancomycine testées seulement 4 étaient *E. faecalis*.

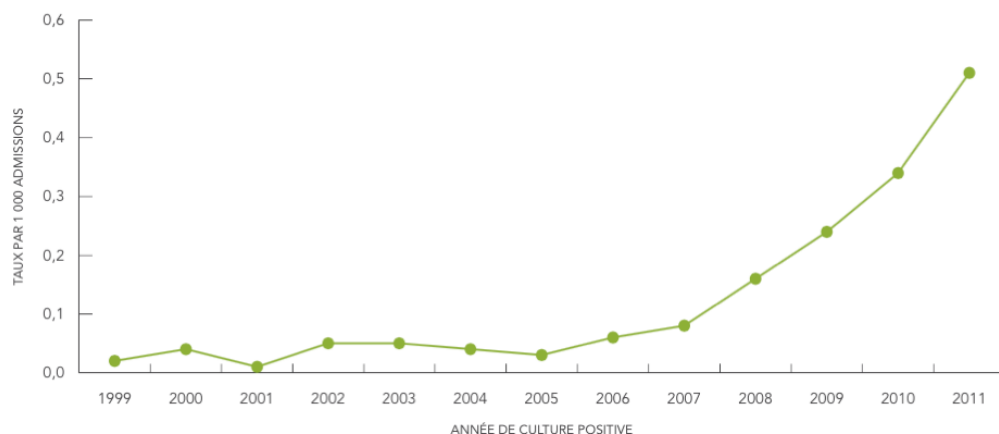


Figure 37 : Taux d'incidence des infections à ERV au Canada [77].

L'opéron VanA est retrouvé chez 93 % des *E. faecium* résistants à la vancomycine, VanB chez 7 % d'entre eux et moins de 1 % (2 souches sur 382) comprennent à la fois VanA et VanB [77].

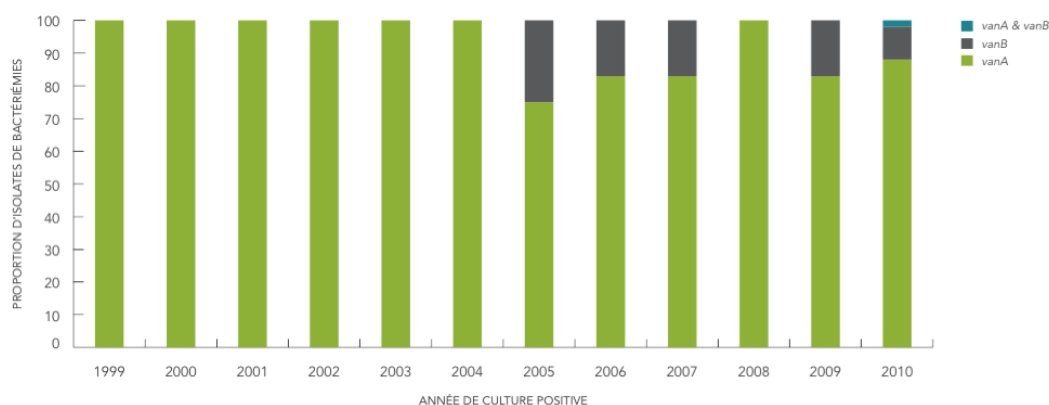


Figure 38 : Répartition des gènes *vanA* et *vanB* dans les bactériémies à ERV [77].

En Europe

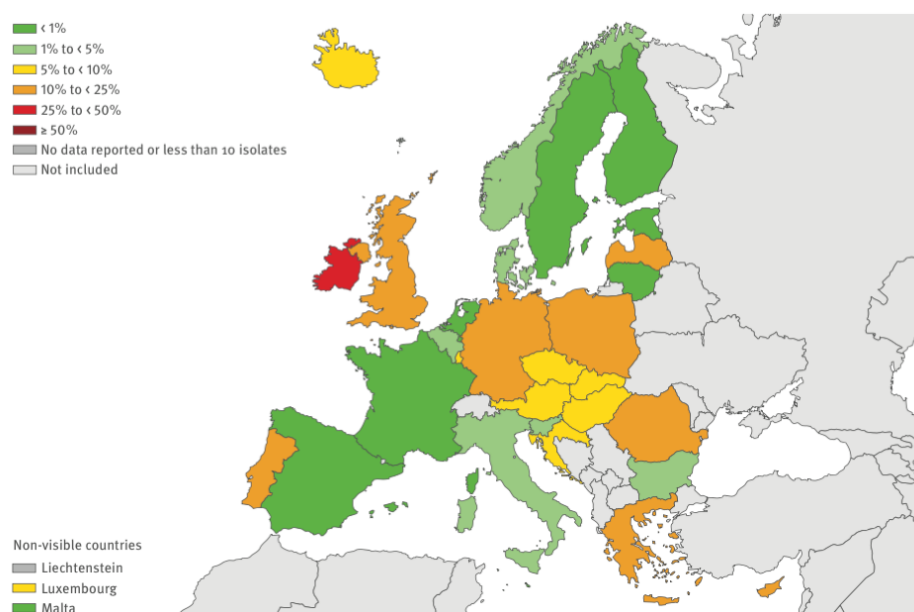


Figure 39 : Pourcentage de résistance à la vancomycine en 2013 dans les infections profondes à *E. faecium* [48].

En Europe, la résistance d'*E. faecalis* à la vancomycine est extrêmement rare, mais il existe environ 8,9 % d'*E. faecium* résistant à cet antibiotique en 2013 (contre 5,6 % en 2010) [48]. Ces pourcentages vont de 0 % (en Estonie, en Lituanie, à Malte et en Suède) jusqu'à 42,7 % en Irlande. Ils ont significativement augmenté au Danemark, en Allemagne, en Hongrie et au Royaume-Uni depuis 3 ans [48].

En France

L'ONERBA (via le réseau REUSSIR) n'a recensé en 2010 aucune souche d'*E. faecalis* résistant à la vancomycine et seulement 2 souches d'*E. faecium* sur 452 (soit 0,4 %) y sont résistantes.

2. Linézolide

a. Famille et structure chimique [78–82]

Le linézolide est le premier et, pour le moment, seul représentant de la famille des oxazolidinones à être commercialisé et à avoir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Les oxazolidinones sont formées d'un cycle saturé à 5 liaisons (noyau 2-oxazénécolidinyle) contenant un groupement N-aryl (en position 3 du cycle), un atome d'oxygène (en position 1) et d'une fonction cétone (en position 2) (Figure 40).

Le linézolide est le (S)-N-[[3-(3-fluoro-4-morpholinylphényl)-2-oxo-oxazolodiny]méthyl]acétamide (Figure 41). C'est une molécule de bas poids moléculaire (Masse moléculaire = 337,35Da). Elle est amphiphile.

Le linézolide se présente sous la forme d'une poudre blanche cristallisée.

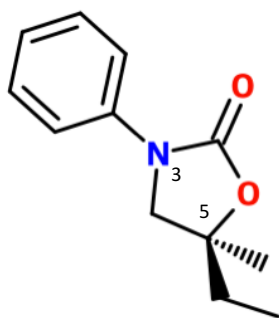


Figure 40 : Structure chimique du noyau oxazolidinone.

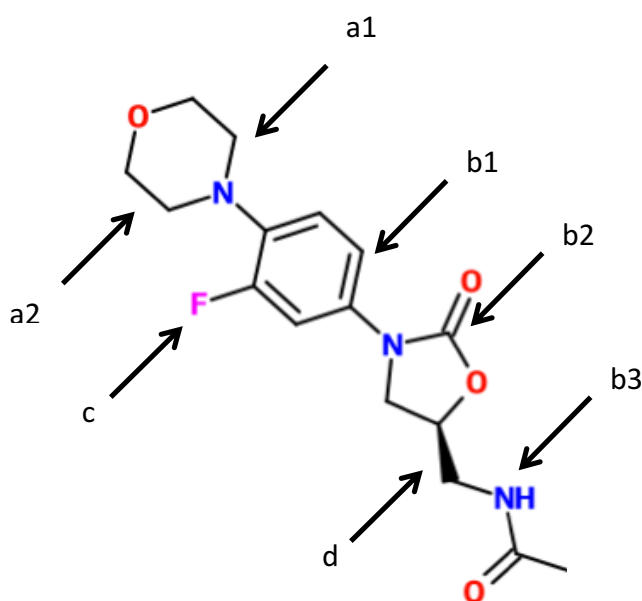


Figure 41 : Structure chimique du linézolide.

b. Relation structure-activité

Sur la Figure 41 sont représentés les groupements essentiels à l'activité et l'efficacité antibactérienne, ainsi qu'aux propriétés pharmacocinétiques.

L'amine tertiaire (**en a1**) est un donneur d'électron qui permet une meilleure tolérance (versus le DuP-721 : précurseur de la famille). Il permet aussi d'augmenter l'activité antibactérienne. C'est aussi l'intérêt de la fluoration en position 3 du cycle phényl (**en c**) et de la substitution en C5 par l'acylamino-méthyle (**en b3**). Le groupement N-aryl (**en b1**) est nécessaire à l'activité antibactérienne de la molécule. Le groupe morpholino (**en a2**) augmente les propriétés pharmacocinétiques et la solubilité dans l'eau.

c. Mécanisme d'action

Les oxazolidinones inhibent la synthèse protéique bactérienne. Ils ont pour cible le ribosome et plus précisément le centre de la peptidyltransférase (PTC) du domaine V de l'ARN 23S. Il se fixe à la sous-unité 50S et empêche son attachement à la sous-unité 30S.

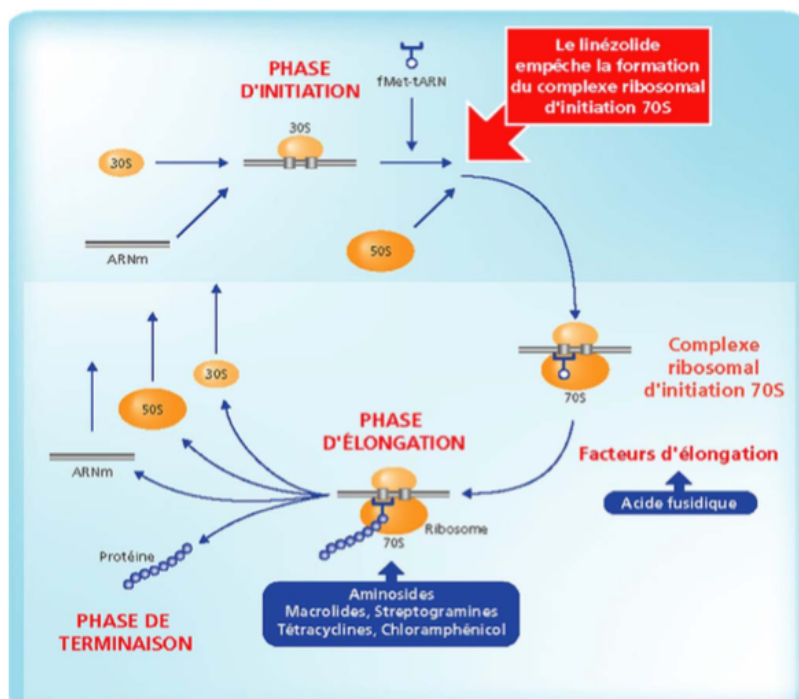


Figure 42 : Mécanisme d'action du linézolide [81].

S'en suit un défaut de formation du complexe ribosomale 70S, qui aboutit à une inhibition de la synthèse protéique. Son site de fixation est différent de celui du chloramphénicol et de

la lincomycine mais en est assez proche pour que le linézolide entre en compétition avec ces deux antibiotiques [83]. Le linézolide se fixe par liaison de Van der Waals sur les nucléotides en position 2503, 2504, 2506 et 2451 et par liaison hydrogène avec l'uracile en position 2585 (Figure 43). Il bloque alors la formation d'un complexe ternaire composé du N-formylméthionyl-ARNt, le ribosome et l'ARNm. La traduction est alors bloquée en phase d'initiation.

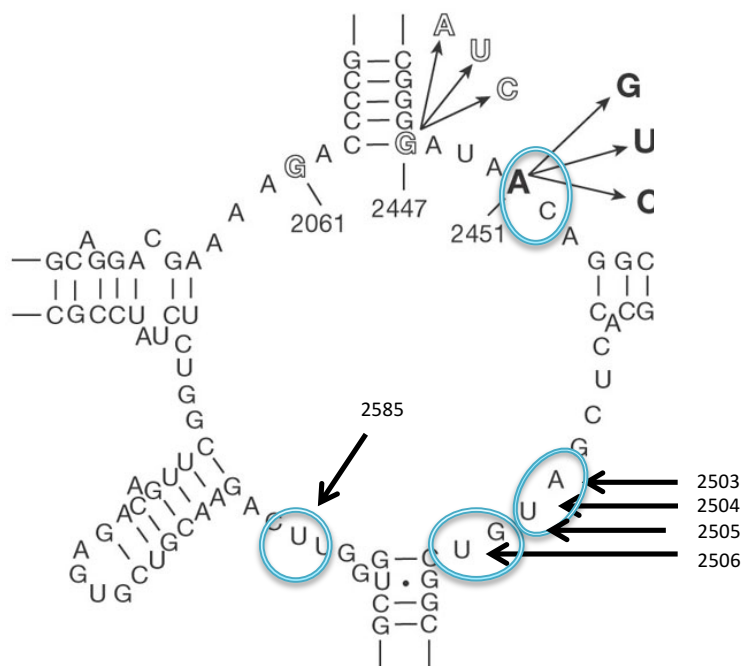


Figure 43 : Points de fixation du linézolide (cercles bleus) sur la structure secondaire du PTC d'*E. coli* [84].

Le linézolide a aussi une activité antitoxinique, il diminue de façon dose-dépendante la sécrétion des exotoxines staphylococciques. Il inhibe la synthèse protéique des toxines. Son utilisation permet une diminution de la sécrétion de PVL dans le poumon, une réduction des lésions pulmonaires est observée [85].

d. Activité antibactérienne

Son spectre d'action comprend principalement les cocci à Gram positif. Les valeurs critiques proposées en France par le CA-SFM et l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) sont reportées dans le tableau ci-dessous. La charge des disques est de 10µg pour toutes les bactéries répertoriées dans le tableau, à l'exception des « autres streptocoques » dont la charge est de 30µg [34].

Tableau 11 : Concentrations et diamètres critiques pour le linézolide d'après le CASFM et l'EUCAST 2015 [34].

Espèce bactérienne	Concentration critique (mg/L)		Diamètre critique (mm)	
	S	R	S	R
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 4	> 4	≤ 19	> 19
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4	> 4	≤ 19	> 19
<i>S.pneumoniae</i>	≤ 2	> 4	≤ 22	> 19
Streptocoques du groupe A, B, C ou G	≤ 2	> 4	≤ 19	> 16
Autres streptocoques	≤ 2	> 4	≤ 28	> 24
<i>Corynebacterium spp.</i>	≤ 2	> 2	≤ 25	> 25

i. Cocci à Gram positif

Le linézolide a un effet bactériostatique contre les staphylocoques et les entérocoques et il a un effet temps dépendant mais il est bactéricide contre les streptocoques.

S. aureus et les staphylocoques à coagulase négative sont sensibles au linézolide indépendamment de leur sensibilité à la méticilline. Le linézolide reste utilisable sur les souches de sensibilité diminuée aux glycopeptides (GISA et VISA) ainsi que sur les souches résistantes à la vancomycine (VRSA) qui ont été isolées dernièrement aux États-Unis.

Les souches d'entérocoques sont, elles aussi, sensibles au linézolide qu'elles soient résistantes ou non à la vancomycine.

Il en est de même pour les streptocoques : le linézolide a une bonne activité sur l'ensemble des souches testées avec des CMI ≤4 mg/L que les souches soient ou non résistantes à l'érythromycine [86].

Pour le pneumocoque, l'activité du linézolide est toujours excellente que les souches soient sensibles, intermédiaires ou résistantes à la ceftriaxone, ou quel que soit leur phénotype de résistance avec des CMI qui vont de ≤ 0,06 à 2 mg/L. Ces CMI sont observées indifféremment chez les souches résistantes à l'érythromycine, la tétracycline, la clindamycine ou le chloramphénicol [78,87].

Les CMI observées de ces souches restent ≤4 mg/L ce qui reste bien en deçà des concentrations sanguines observées après l'administration *per os* du linézolide aux posologies habituelles de 600 mg toutes les 12h (concentrations observées : 6,15 à 21,2 mg/L) [88]. Les CMI des différentes espèces en fonction de leurs phénotypes de résistance sont répertoriées dans le tableau ci-dessous (Tableau 12).

ii. Bacilles à Gram positif

Le linézolide a aussi prouvé son efficacité contre les bactéries à Gram positif comme *Bacillus species*, *Corynebacterium species*, *Lactobacillus species*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Listeria species* et *Nocardia asteroides*. Les CMI restent inférieure au breakpoint établi à 4 mg/L [87,89,90]. Il est d'ailleurs le seul antibiotique actif sur toutes les espèces de *Nocardia* [83].

iii. Anaérobies

Le linézolide est actif sur les bactéries anaérobies à Gram positif telles que les *Clostridium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, mais aussi sur les Gram négatif comme *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium spp.* et *Prevotella spp.* [78,83,91]. L'étude faite sur 265 bactéries anaérobies (toutes confondues) faite par Behra-Miellet *et al.* [91] montre que la croissance de toutes les souches est inhibée par le linézolide avec des CMI ≤ 8 mg/L.

iv. Mycobactéries

Que ce soit pour les espèces de mycobactéries non tuberculeuses à croissance rapide ou à croissance lente, les souches sont considérées comme sensibles pour des CMI ≤ 8 mg/L et résistantes pour des CMI ≥ 32 . Les différentes espèces de mycobactéries ont des CMI < 8 , elles sont donc sensibles. En revanche, il a été montré que *Mycoacterium avium complex* sont peu sensibles à la molécule [92]. Sur *Mycobacterium tuberculosis*, le linézolide est actif et son activité a été démontrée, par ailleurs, sur des souches multirésistantes [83].

v. Espèces résistantes

Le linézolide n'est pas actif sur les bactéries aérobies à Gram négatif telles que les entérobactéries, *Pseudomonas*, *Neisseria* ou encore *Haemophilus*. Les entérobactéries sont résistantes par un phénomène d'efflux membranaire, l'antibiotique est expulsé hors de la bactérie par une pompe à efflux membranaire (*AcrAB*) associée à une porine (*TolC*) [93].

Tableau 12 : Activité in vitro du linézolide (CMI en mg/L) vis-à-vis de diverses espèces de bactéries [83].

Espèce	Dispersion de CMI (mg/L)	CMI ₅₀	CMI ₉₀
<u>Cocci à Gram positif</u>			
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,12-4	2	2-4
Sensible à la méticilline	1-4	2	2-4
Résistant à la méticilline	0,5-4	2	2-4
Intermédiaire aux glycopeptides	0,5-4	2	2
Résistant à la vancomycine	1-2	NA	NA
Staphylocoque à coagulase négative	0,06-4	1-2	2-4
Sensible à la méticilline	≤ 0,5-4	1	2
Résistant à la méticilline	≤ 0,5-4	0,5-2	2-4
Intermédiaire aux glycopeptides	1-2	2	2
<i>Enterococcus spp.</i>	0,06- ≥8	1-2	2-4
Sensible à la vancomycine	0,5-2	1	2
Résistant à la vancomycine	1-4	2	4
<i>Enterococcus faecalis</i>	0,5-4	2	2-4
Sensible à la vancomycine	1-32	2	2
Résistant à la vancomycine	1-2	1-2	2
<i>Enterococcus faecium</i>	1-4	2	2-4
Sensible à la vancomycine	1-4	2	2
Résistant à la vancomycine	1-4	1-4	2-4
<i>Enterococcus avium</i>	1-2	1	2
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	2-4	2	4
<i>Streptocoques bêta-hémolytiques</i>	≤ 0,06-2	0,5-1	1-2
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,25-2	1	2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,12-2	0,5	1-2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,03-4	≤ 0,5-2	1-2
<i>Streptococcus anginosus</i>	0,25-2	1	1
<i>Streptococcus constellatus</i>	≤ 0,12-1	1	1
<i>Streptococcus intermedius</i>	≤ 0,12-2	1	1
<u>Bacilles à Gram positif</u>			
<i>Bacillus spp.</i>	0,25-2	1	2
<i>Corynebacterium spp.</i>	< 0,06-4	0,25	0,5-4
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	≤ 0,125	NA	NA
<i>Listeria spp.</i>	2	2	2
<i>Nocardia asteroides</i>	1-4	2	4

Espèce	Dispersion de CMI (mg/L)	CMI ₅₀	CMI ₉₀
<u>Anaérobies</u>			
<i>Bacteriodes spp.</i>	2-4	4	4
<i>Prevotella spp.</i>	≤ 0,06-8	2	4
<i>Fusobacterium spp.</i>	≤ 0,06-2	0,5	1
<i>Fusobacterium varium</i>	1-2	1	2
<i>Clostridium spp.</i>	≤ 0,06-8	2	4-8
<i>Clostridium difficile</i>	1-16	2	2-8
<i>Propionibacterium spp.</i>	0,25-1	0,5	0,5-1
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	0,5-2	1	2
<i>Aerococcus spp.</i>	≤ 0,03-2	0,5	1
<u>Mycobactéries</u>			
<i>Mycobacterium abscessus</i>	0,5-128	8	16
<i>Mycobacterium avium complex</i>	≤ 0,2 - ≥ 32	32	64
<i>Mycobacterium chelonae</i>	1-64	8	16
<i>Mycobacterium fortuitum</i> (groupe)	1-32	4	16
<i>Mycobacterium kansasii</i>	0,125-4	0,5- ≤ 2	1 - ≤ 2
<i>Mycobacterium marinum</i>	1-2	2	2
<i>Mycobacterium szulgai</i>	≤ 0,2-4	≤ 2	4
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	≤ 0,125-1	0,5	0,5-1
<u>Bacilles à Gram négatif</u>			
<i>Escherichia coli</i>	> 8	NA	NA
<i>Eikenella corrodens</i>	8-16	8	8
<i>Haemophilus influenzae</i>	2-32	16	16
<i>Helicobacter pylori</i>	4-64	8-16	8-32
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	> 8	NA	NA
<i>Legionella spp.</i>	1-8	2-4	4-8
<i>Pasteurella multocida</i>	1-2	2	2
<u>Cocci à Gram négatif</u>			
<i>Branhamella catarrhalis</i>	4-8	8	8

e. Résistances acquises

Lors des études précliniques du linézolide, aucune souche résistante n'a été isolée. Mais peu de temps après sa mise sur le marché, les premières résistances à cet antibiotique ont été observées. Cependant, cette résistance reste rare. Au fil des années, différents mécanismes ont été mis en évidence.

i. Modification de la cible

Mutation du gène *rrl*

Le PTC, situé dans le domaine V de l'ARNr 23s, est le site de fixation du linézolide. Cet ARN est codé par le gène *rrl* et la mutation d'un simple nucléotide peut provoquer une diminution de la sensibilité à cet antibiotique.

En clinique, la mutation la plus fréquemment retrouvée est la substitution G₂₅₇₆T (selon la numérotation de *Escherichia coli*) (Figure 44). Elle est observée chez les staphylocoques et les entérocoques. Plus rarement, une mutation d'une thymine en adénine en position 2500 peut également être retrouvée.

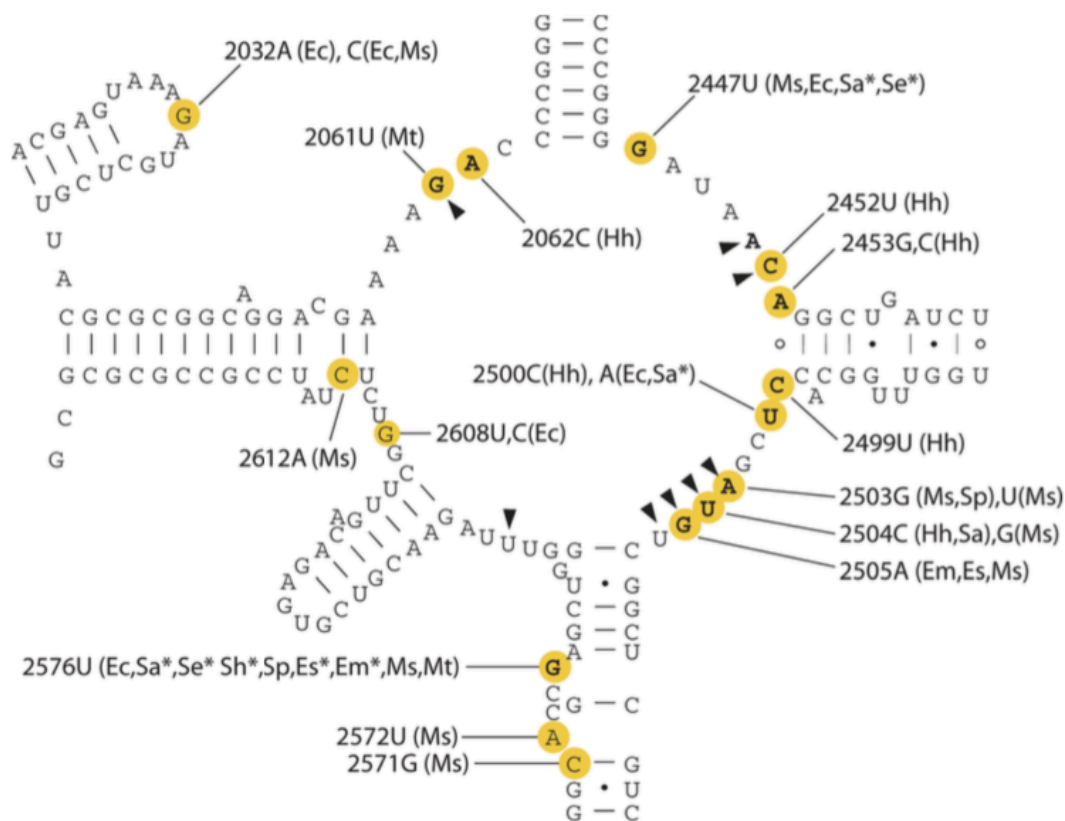


Figure 44 : Mutations retrouvées sur le PTC provoquant la résistance aux oxazolidinones [94].

Les points de fixation du linézolide sont indiqués par les triangles. Les mutations provoquant la résistance au linézolide sont entourées en jaune. (Sa = *S.aureus* ; Se = *S.epidermidis* ; Sh = *S.haemolyticus* ; Es = *E.faecalis* ; Em = *E.faecium*).

La fréquence de mutation est très faible (10^{-9} à 10^{-11}) [82] et diffère selon les espèces bactériennes. En effet, les bactéries possèdent plusieurs allèles du gène *rrl* (6 pour *E. faecium*, 4 pour *E. faecalis* et 5 à 6 chez *S. aureus*) et il faut compter des mutations sur

plusieurs copies afin d’observer une résistance. L’accumulation de mutations provoque une augmentation du niveau de résistance [83].

La résistance peut donc émerger suite à des mutations successives de copies du gène *rrl* ou par recombinaison homologue consécutive à la mutation de copie. L’utilisation prolongée du linézolide et/ou une administration répétée de cet antibiotique favorise l’émergence de souches résistantes [95,96]. Mais des souches résistantes ont été trouvées chez des patients n’ayant jamais reçu de linézolide [97,98].

Ce mécanisme ne provoque pas de résistance croisée avec les macrolides, les tétracyclines ou les aminosides (qui agissent eux aussi sur le ribosome), mais en fonction de la position de la mutation, la résistance au linézolide peut être croisée à une résistance aux phénicolés, lincosamides et aux streptogramines (A ou B) [82,84].

Tableau 13 : Nucléotides impliqués dans la résistance au linézolide et une corésistance avec soit les phénicolés, les lincosamides ou les streptogramines.

Nucléotide	Phénicolés	Lincosamides	Streptogramines
2032	+	+	-
2062	+	-	+
2503	+	+	+
2504	+	-	-

La CMI des souches résistances s’étale entre 16 et 128 mg/L.

Méthylation de l’adénine en position 2503 de l’ARNr 23

Cette mutation est due à la présence du gène *cfr* (*chloramphenicol flofenicol resistance*). C’est un gène plasmidique transférable [99]. Il code pour une méthyltransférase qui va méthyler l’adénine en position 2503 [99]. Cette méthylation induit une résistance croisée et de haut niveau aux phénicolés, aux lincosamides, aux oxazolidinones, aux pleuromutilines et aux streptogramines A. Ce phénotype est appelé : PhMPOPSA [84]. La CMI des mutants oscille entre 4 et 256 mg/L. Ce gène a été sporadiquement détecté en Europe, en Amérique et en Asie lors d’épidémies. Mais il reste relativement rare et souvent associé à d’autres résistances [84].

Cette mutation a été retrouvée sur des souches de patients n’ayant jamais reçu de linézolide.

ii. Mutation du gène codant pour les protéines ribosomales L3 et L4

Les protéines ribosomales L3 et L4 sont codées, respectivement, par les gènes *rplC* et *rplD*. Ces protéines sont en contact très étroit avec le PTC. Les mutations induisent des modifications de conformation de ces protéines qui, à leur tour, provoquent des changements de conformation de l'ARN 23S [84].

F

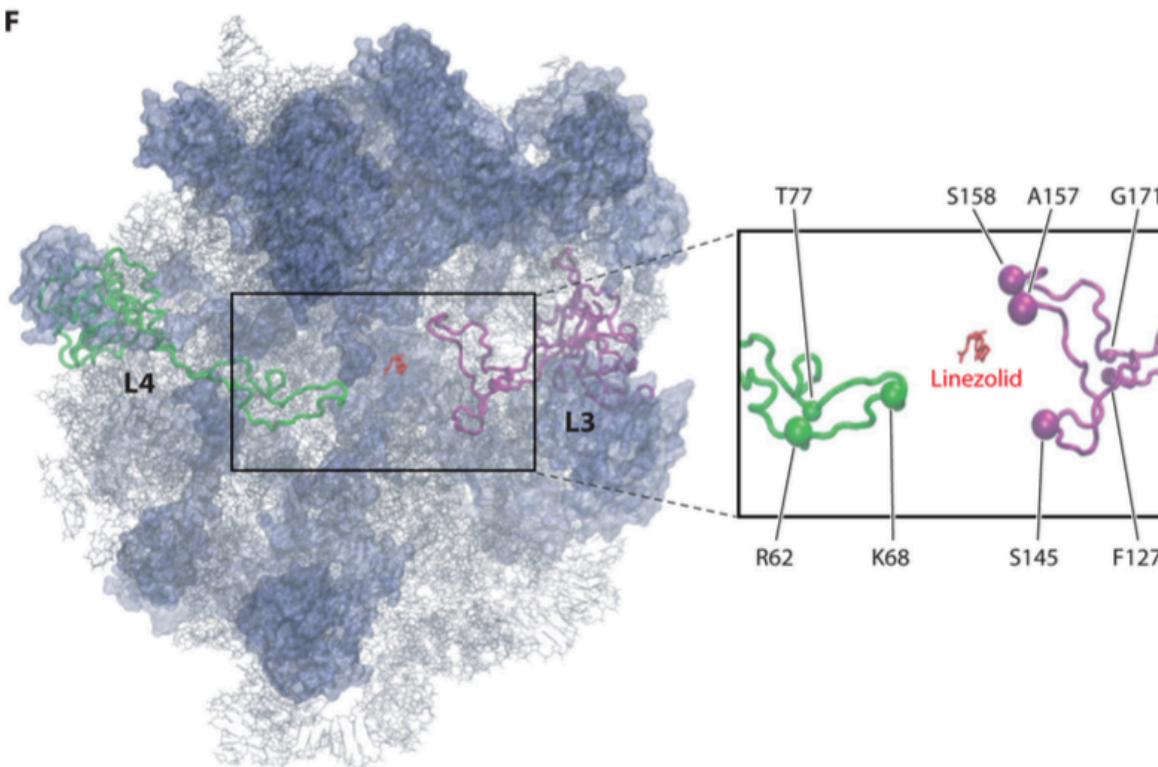


Figure 45 : Positionnement du linézolide vis à vis des protéines ribosomales L3 et L4 [94].

Le gène *rplC* peut subir des substitutions, une délétion d'un ou de plusieurs acides aminés [100]. Ces mutations entraînent une modification de la protéine ribosomale L3, la CMI du linézolide est alors doublée voire quadruplée.

La substitution Lys68Gln de la protéine L4 va entraîner une modification de la répartition des charges et un changement de conformation au niveau du PTC empêchant ainsi la fixation du linézolide [84]. Il a été décrit une délétion de 6 paires de bases dans le gène *rplD* (uniquement chez le pneumocoque) responsable d'une résistance de bas niveau au linézolide avec une CMI limite à 4 mg/L ainsi que de corésistances avec les macrolides et le chloramphénicol.

iii. Quelques données épidémiologiques sur la résistance

Le programme Zyvox® *Annual Appraisal of Potency and Spectrum* (ZAAPS) a publié en 2012 un rapport sur les résistances des cocci à Gram positif au linézolide. Trente-trois pays autres que les États-Unis participent à ce programme et envoient des souches pour qu'elles soient travaillées et analysées. Depuis 2004, le pourcentage de souches résistantes a augmenté, mais il reste encore très faible (Figure 46)[101]. Sur 7972 souches, seulement 13 souches étaient résistantes (3 *S. aureus*, 6 *S. epidermidis*, 2 autres SCN, 1 *E. faecalis* et 1 *E. faecium*), leurs CMI varient entre 8 et 32 mg/L.

Le programme *Linezolid Experience and Accurate Determination of Resistance* (LEADER) publie tous les ans les données concernant la résistance au linézolide aux États-Unis. En 2012, il retrouvait 99,83 % de sensibilité à cet antibiotique (Figure 46). En 2013, 7183 souches de bactéries Gram positif ont été envoyées au programme, seulement 11 d'entre elles étaient résistantes au linézolide (2 *S. aureus*, 3 *S. epidermidis*, 5 *E. faecium* et 1 *E. faecalis*) avec des CMI allant de 8 à 128 mg/L.

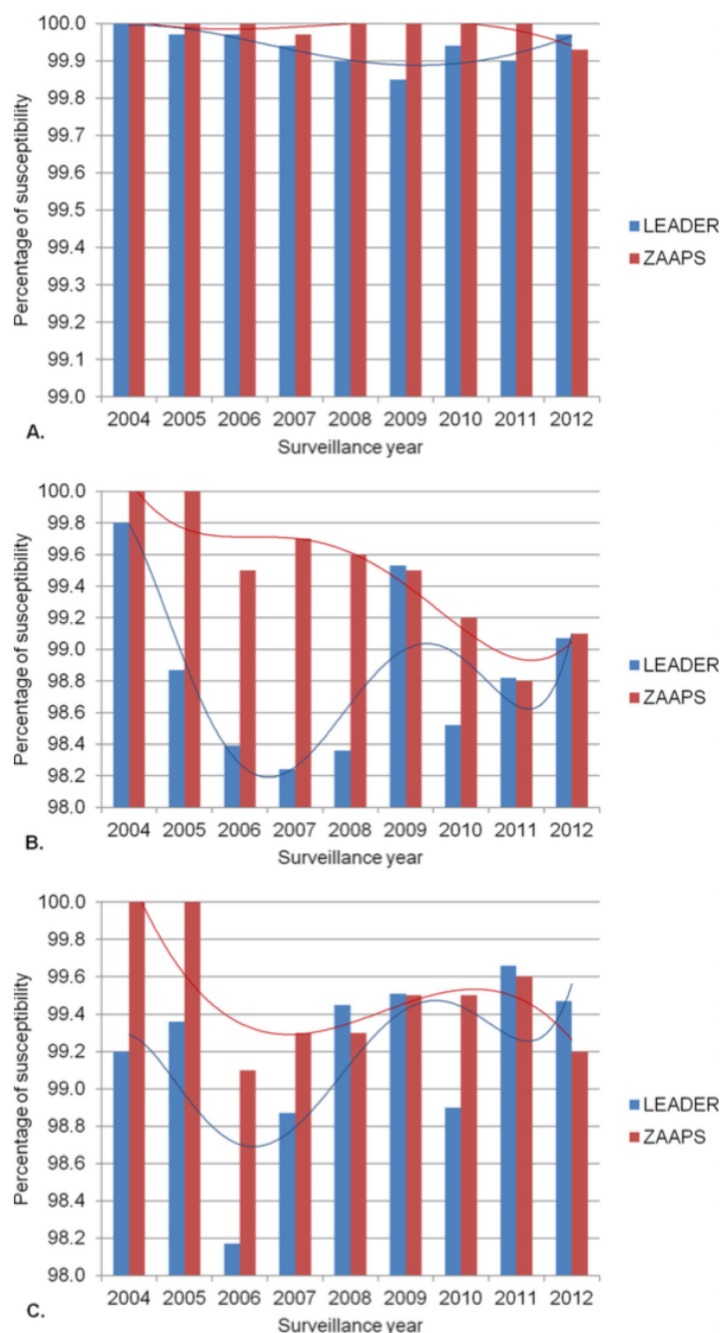


Figure 46 : Pourcentage de sensibilité au linézolide de 2004 à 2012 (A : *S. aureus* ; B : SCN ; C : Entérocoques) [99].

f. Paramètres pharmacocinétiques [82,88]

i. Pharmacocinétique

Le linézolide existe sous 3 formes galéniques : des comprimés pelliculés dosés à 600 mg, des granulés pour suspension buvable dosés à 100 mg/5mL et une solution pour perfusion dosée à 2 mg/mL. Ces trois formes contiennent essentiellement le (s)-linézolide biologiquement actif et métabolisé en métabolismes inactifs.

Absorption

Le linézolide est absorbé rapidement et complètement après administration orale. Les concentrations maximales (C_{max}) sont obtenues en 2h et la biodisponibilité orale absolue est d'environ 100 %, donc complète. La concentration à l'équilibre (C_{ss}) est de 15 à 20 mg/L après 2 prises de 600 mg par jour, l'équilibre est atteint lors du second jour d'administration.

Distribution

Le volume de distribution (V_d) est compris entre 40 et 50 L. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 31 % et il est indépendant de la concentration. Cet antibiotique diffuse dans les tissus pulmonaire, cutané, dans le système nerveux central et dans l'os.

L'aire sous la courbe (AUC) n'est pas modifiée chez les insuffisants rénaux et les insuffisants hépatiques. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie dans ces populations.

Métabolisme

Il est métabolisé par oxydation non enzymatique du noyau morpholine en 2 composés inactifs. Il n'interfère pas avec le cytochrome P450, mais inhibe compétitivement la monoamine-oxydase A.

Elimination

Le linézolide est principalement éliminé dans les urines (85 %) sous forme de deux métabolites et sous forme inchangée (30 %). La demi-vie d'élimination du linézolide est de 5 à 7h.

ii. Pharmacodynamie

L'efficacité du linézolide est liée la durée pendant laquelle sa concentration plasmatique est supérieure à la CMI du germe. L'effet post-antibiotique a été mesuré sur des modèles animaux, il est de 3,6h pour *S.aureus* et de 3,9h pour *S. pneumoniae*. Il a été démontré que sur les souches de SARM et d'ERV, l'effet post-antibiotique est considérablement diminué : il passe à 1h.

Comme mentionné plus tôt, le linézolide est majoritairement bactériostatique contre les germes sensibles. Mais il a montré une activité bactéricide *in vitro* sur *Streptococcus pneumoniae*, *Bacteroides fragilis* et *Clostridium perfringens*. Comme cet antibiotique a une

activité temps-dépendante et une activité bactériostatique, il paraît préférable d'utiliser une association pour pouvoir stériliser le foyer infectieux ainsi que de limiter l'émergence de mutants résistants.

g. Indications thérapeutiques

L'AMM a été donnée en 2002 en France et 2 ans plus tôt aux États-Unis. La posologie est de 600 mg 2 fois par jour. En France, il n'est pas recommandé de l'utiliser chez les enfants et les adolescents de moins de 18ans au vu du peu d'études faites à ce sujet. Il est cependant utilisé aux États-Unis, chez les adolescents de plus de 12ans à la posologie de 600 mg 2 fois par jour et chez les enfants de moins de 12ans, à la posologie de 10 mg/kg toutes les 8h.

Il est soumis à la prescription hospitalière. Sa durée de traitement ne doit pas dépasser, dans l'idéal, 28 jours. Au-delà de cette période, une incidence plus élevée d'anémies graves a été observée ainsi que des acidoses lactiques et des neuropathies optiques.

i. Dans l'AMM

Pneumonies nosocomiales et communautaires

Ces pathologies doivent être documentées ou suspectées à bactéries à Gram positif sensibles. Comme le linézolide est inactif sur les bactéries à Gram négatif, il est nécessaire de débiter un traitement contre ces bactéries si elles sont retrouvées de façon concomitante.

Bien qu'une des indications du linézolide soit la pneumopathie communautaire, il n'est pas le traitement de choix car sa supériorité par rapport aux céphalosporines de 3^e génération n'a pas été démontrée [81]. Il a cependant un meilleur taux de réussite chez les patients bactériémiques.

Dans les pneumonies nosocomiales, le linézolide n'a pas démontré une activité supérieure par rapport à la vancomycine, mais une activité supérieure pour le linézolide dans le cas d'infection à SARM a été observée, sans doute dû au fait qu'il se retrouve en grande concentration dans le liquide bordant l'épithélium bronchique.

Infections compliquées de la peau et des tissus mous

Encore une fois, l'infection doit être documentée comme étant due à bactéries à Gram positif sensibles. Son utilisation n'est pas recommandée si l'infection est due à une association de bactéries à Gram positif et négatif.

Comparé à l'oxacilline, le linézolide a une efficacité équivalente dans ces indications, mais il est plus efficace que la vancomycine. Pour les infections cutanées à aérobies et anaérobies provoquées par des morsures d'animaux, l'activité du linézolide est comparable à celle des macrolides.

ii. Hors AMM

Comme le linézolide diffuse aussi dans l'os, le muscle et le liquide céphalo-rachidien (LCR), il est parfois utilisé hors AMM avec succès.

C'est le cas dans des endocardites, où son efficacité a pu être démontrée. Mais des échecs ont été rapportés dans des endocardites sur valve native à SARM et *E. faecalis*, et sur valve prothétique à SARM intermédiaire aux glycopeptides.

Dans le LCR, les concentrations en linézolide, après son administration à la posologie usuelle, oscillaient entre 2 et 7 mg/L ; ce qui reste au-dessus des CMI des bactéries pouvant infecter les méninges. Il a montré son efficacité dans différentes infections du système nerveux central, en monothérapie ou en association.

La concentration osseuse du linézolide après administration à la posologie usuelle est d'environ 8,6 mg/L ; soit 60 % de la concentration plasmatique. Plusieurs études ont montré l'efficacité du linézolide en cas d'infections ostéoarticulaires superficielles ou profondes, mais les effets secondaires de l'antibiotique ont provoqué l'arrêt du traitement chez 19 % des patients dans l'une de ces études.

h. Effets indésirables

Les effets indésirables imputables au linézolide les plus fréquemment (≥ 1 cas sur 100 et < 1 cas sur 10) rapportés et qui ont entraîné un arrêt de traitement sont : des céphalées, des diarrhées et des nausées. Des candidoses ont fréquemment été rapportées mais n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement.

Le linézolide est connu depuis son AMM pour induire une toxicité hématologique. Elles ont été observées principalement lors d'une utilisation prolongée de cet antibiotique. Il est donc recommandé de suivre la numération sanguine ainsi que le taux de plaquettes lors de traitement dépassant les 10 jours. En cas d'atteinte de l'une des lignées, le traitement devra être arrêté.

Une élévation des enzymes hépatiques a fréquemment été observée mais n'a pas conduit à l'arrêt du traitement.

Des cas d'acidose lactique ont été observés lors de l'utilisation du linézolide. La poursuite du traitement devra être décidée en fonction de la balance bénéfice/risque pour le patient.

i. Contre-indications

Le linézolide étant un inhibiteur réversible, non sélectif de la monoamine oxydase, il ne doit pas être utilisé en association à un antidépresseur de la classe des inhibiteurs de la monoamine oxydase A ou B car il y existe des risques de poussée hypertensive [102].

III. Émergence de résistance au linézolide

Depuis plusieurs décennies, très peu de nouveaux antibiotiques ont été développés et approuvés par les autorités compétentes (par exemple l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en France). Certaines molécules font partie de classes d'antibiotiques existantes mais d'autres, comme le linézolide ou la daptomycine, sont les premiers-nés de nouvelles familles d'antibiotiques. À l'ère des bactéries multirésistantes, ces deux antibiotiques ont l'avantage non négligeable d'être actifs sur les souches de SARM, VRSA, ERV mais aussi sur les pneumocoques multirésistants [101,103]. Sa biodisponibilité par voie orale (proche de 100 %) facilite l'éventualité d'un relais *per os* [88].

1. *Staphylococcus spp.*

a. *Mutation de l'ARNr 23S et des protéines ribosomales L3 et L4.*

Avant son autorisation de mise sur le marché, la résistance au linézolide chez les staphylocoques a été mise en évidence *in vitro* et ce sont les mutations de l'ARN 23S qui en sont à l'origine.

In vivo, le premier cas de résistance au linézolide a été observé chez un patient traité par la molécule pendant plus de 28 jours. La souche de *S. aureus* résistante a été isolée dans le liquide péritonéal et une étude de son génome a permis de mettre en évidence un premier mécanisme de résistance : la mutation de l'ARN 23S. Ce mécanisme est le plus fréquemment rencontré (Tableau 14). À l'origine de cette diminution de sensibilité : la substitution d'une guanine par une thymine en position 2576 [1]. De nombreuses publications ont été rédigées depuis 2001, un résumé non exhaustif en est fait ci-dessous.

Tout d'abord concernant les staphylocoques dorés ; bien qu'ils aient été les premiers décrits comme résistants à l'antibiotique, la proportion de souches résistantes est bien inférieure à celle de *S. epidermidis* : un cinquième des souches décrites contre 2 tiers pour *S.*

epidermidis. On remarque que chez *S. aureus* les mutations de l'ARNr 23S ne sont pas très nombreuses : seules les substitutions G2576T et T2500A ont été décrites.

Plus récemment, les mutations des protéines ribosomales L3 et L4 ont été associées à l'augmentation de la CMI du linézolide. Ces mutations sont aussi rarement vues chez *S. aureus*. Pour la protéine L3, une seule souche possédant une substitution d'une glycine par une arginine en position 139 a été décrite. Pour la protéine L4, de nouveau une seule souche renfermant deux substitutions a été isolée : le remplacement d'une glycine par une arginine et d'une thréonine par une proline en positions 69 et 70, respectivement.

On peut imaginer que la plupart des mutations accédant à une résistance au linézolide sont pour le staphylocoque doré trop désavantageuses à sa survie [94].

Concernant les staphylocoques à coagulase négative et tout particulièrement *S. epidermidis*, on retrouve une plus grande variété de mutations.

La mutation identifiée le plus souvent reste la substitution G2576T, mais contrairement à ce que l'on remarque chez *S. aureus*, une pléiade d'autres substitutions sont également observées. Ces mutations sont répertoriées ci-dessous. Elles restent pour la plupart sur une zone très restreinte du gène, non loin, voire au niveau des points de fixation du linézolide à l'ARN23S (Figure 43 et Figure 44). Il est étonnant de voir que la mutation la plus fréquente (G2576T) est finalement l'une des plus éloignées des sites de liaison du linézolide (ci-dessous).

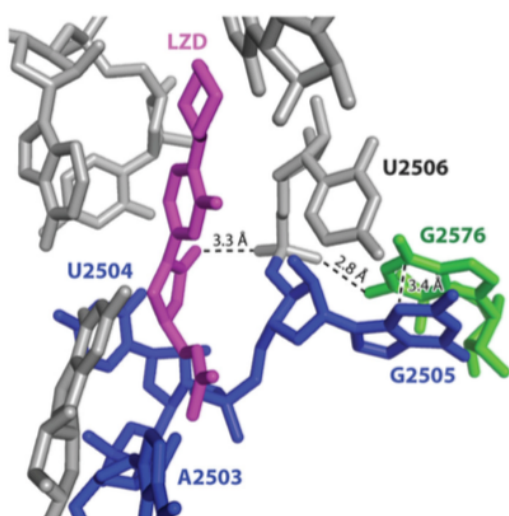


Figure 47 : Position du linézolide dans le PTC [94].

Ceci semble démontrer que le degré de résistance ne dépend pas de la distance entre le linézolide et le ou les nucléotides mutés.

Les substitutions retrouvées dans la protéine ribosomale L3 sont toutes assez proches les unes des autres. Elles concernent presque toutes les acides aminés 146 et 160, c'est cette partie de la protéine qui est la plus proche du linézolide lorsque ce dernier est placé dans le PTC (Figure 45). Les mêmes remarques sont à faire pour les mutations de la protéine ribosomale L4. On constate aussi que lorsque ces mutations sont retrouvées seules (sans mutation de l'ARNr 23S ni acquisition du gène *cfr*), les CMI ne sont jamais très élevées [97,104–107]. Les CMI sont effectivement plus hautes (allant au-delà de 256 mg/L) lorsque sont associées des mutations de l'ARNr 23S à celles des protéines L3 et/ou L4 [106,108–111]. Autre fait notable, il n'a pour l'instant pas été décrit de résistances causées uniquement par mutation de la protéine L4. Son implication dans la résistance au linézolide reste encore à prouver. Certaines mutations des protéines L3 et L4 ont d'ailleurs été observées chez des souches sensibles au linézolide. On peut donc assurer qu'elles n'impliquent pas de diminution de sensibilité. Il s'agit des substitutions des acides aminés Leu94 et Leu101 pour la protéine L3 et Asp158 pour la protéine L4 [97,112,113].

L'émergence de mutation sur le gène codant l'ARNr 23S est clairement corrélé à l'utilisation prolongée de linézolide (supérieure aux préconisations de l'AMM) [114], mais aussi à l'augmentation de son utilisation au sein des services de soins [104]. Le rôle de l'antibiotique dans le maintien et la sélection de souches mutantes est indéniable [115].

L'étude du génotype des souches résistantes par mutation de l'ARNr 23S a permis d'établir une relation entre le nombre d'allèles mutés et le degré de résistance. Les souches n'ayant qu'un allèle muté restent sensibles au linézolide, alors qu'avec 2 allèles portant la substitution G2576T la CMI est supérieure à 4 mg/L [95,111].

Cette résistance est réversible à l'arrêt du traitement. Les mutations du gène *rrl* ne sont pas avantageuses à la survie de la bactérie et en l'absence de pression par l'antibiotique, la sensibilité est restaurée [95]. Une diminution du nombre d'allèles mutés est observée, mais l'un des allèles resterait muté, expliquant la rapidité du retour de la résistance lors d'une nouvelle administration du linézolide [108,115,116].

b. Acquisition du gène cfr

Le gène *cfr* est porté par un plasmide et il est transférable. Son acquisition permet un gain de fonction pour la bactérie : il code une méthyltransférase qui va méthyler l'ARNr 23S en position 2503. Cette mutation est observée chez un grand nombre d'espèces de staphylocoque et induit chez ces derniers une résistance de haut niveau au linézolide. Ce gène a été mis en évidence avant l'utilisation de cet antibiotique chez des souches de staphylocoques d'origine animale car il provoque, entre autres, une résistance au florfénicol. Il a été décrit pour la première fois chez des souches humaines en 2005 [117].

Le fait que ce gène soit porté sur un plasmide transférable est inquiétant car il est très probable qu'il puisse facilement se répandre au sein de l'espèce. De plus, il ne provoque pas un grand désavantage pour la survie de la bactérie, il peut donc facilement être conservé et disséminé.

Tableau 14 : Récapitulatif des cas de staphylocoques résistants au linézolid décrits dans la littérature (page 1 sur 5).

Pays	Année	Espèce	Mécanisme de résistance			Gène <i>cfr</i>	Réf
			Mutation du domaine V	Mutation de L3	Mutation de L4		
Allemagne	2014	<i>S.aureus</i> (1)	?	?	?	+	[118]
	2012-2013	<i>S.epidermidis</i> (1)	Absence	Absence	Absence	+	[119]
	2012-2013	<i>S.epidermidis</i> (1)	G2576T	Absence	Absence	+	[119]
	2012-2013	<i>S.epidermidis</i> (1)	Absence	His146Gln/Val154Leu/Ala157Arg	Absence	-	[119]
	2012-2013	<i>S.epidermidis</i> (1)	Absence	Ala157Arg	Absence	+	[119]
	2012-2013	<i>S.epidermidis</i> (1)	T2502A/C2532T	Gly152Asp/Asp159Tyr	Glu128Ala/Gln174Arg/Arg182Gln/Ins His138	-	[119]
	2012-2013	<i>S.epidermidis</i> (1)	Absence	Absence	Glu128Ala/Gln174Arg/Arg182Gln	+	[119]
	2012-2013	<i>S.epidermidis</i> (17)	T2502A/C2532T	Gly152Asp/Asp159Tyr	Glu128Ala/Gln174Arg/Arg182Gln	-	[119]
	2012-2013	<i>S.epidermidis</i> (2)	G2576T	Absence	InsHis138	+	[119]
	2012-2013	<i>S.epidermidis</i> (3)	Absence	His146Gln/Val154Leu/Ala157Arg	Glu128Ala/Gln174Arg/Arg182Gln/Ins His138	-	[119]
	2012-2013	<i>S.epidermidis</i> (8)	G2576T	Absence	InsHis138	-	[119]
	2014	<i>S.haemolyticus</i> (1)	?	?	?	+	[118]
Brésil	2002	<i>S.aureus</i> (1)	G2576T	?	?	?	[120]
	2012	<i>S.epidermidis</i> (2)	C2190T/G2603T	?	?	-	[121]
	2009-2010	<i>S.haemolyticus</i> (1)	G2603T	?	?	-	[122]
	2009-2010	<i>S.hominis</i> (3)	C2190T/G2603T	?	?	-	[122]
	2012	<i>S.hominis</i> (3)	C2190T/G2603T	?	?	-	[121]
Chine	2014	<i>S.aureus</i> (1)	Absence	Absence	Absence	-	[123]
	2014	<i>S.aureus</i> (1)	Absence	Ala130Gly	Absence	-	[123]
	2014	<i>S.aureus</i> (1)	Absence	Absence	Absence	+	[123]
	2014	<i>SCN</i> (12)	Absence	?	?	+	[124]
	2014	<i>SCN</i> (26)	G2576T	?	?	+	[124]
	2014	<i>SCN</i> (5)	G2576T	?	?	-	[124]
	2012	<i>S.capitis</i> (1)	C2190T/C2561Y	?	?	+	[125]
	2014	<i>S.capitis</i> (2)	C2131T/G2603T	Absence	Arg106Cys	+	[123]
	2014	<i>S.capitis</i> (5)	C2131T/G2603T	Absence	Absence	-	[123]
	2012-2014	<i>S.capitis</i> (5)	G2603T	Absence	Absence	+	[126]
	2014	<i>S.capitis</i> (7)	C2131T/G2603T	Absence	Absence	+	[123]
	2012-2013	<i>S.cohnii</i> (2)	Absence	Ser158Tyr/Asp159Tyr	Absence	+	[107]
	2013	<i>S.cohnii</i> (3)	Absence	Tyr158Phe	Absence	+	[105]
	2012	<i>S.cohnii</i> (3)	G2576T	Leu205Gln	Absence	+	[110]
	2012-2013	<i>S.cohnii</i> (3)	Absence	Ser158Tyr/Asp159Tyr	Absence	+	[107]

Tableau 14 : page 2 sur 5

Pays	Année	Espèce	Mécanisme de résistance			Gène <i>cfr</i>	Réf
			Mutation du domaine V	Mutation de L3	Mutation de L4		
	2013	<i>S.haemolyticus</i> (1)	Absence	Gly152Asp	Absence	+	[105]
Colombie	2005	<i>S.aureus</i> (1)	Absence	?	Absence	+	[117]
	2007	<i>S.aureus</i> (1)	Absence	?	?	+	[127]
Corée du Sud	2011	<i>S.aureus</i> (4)	G2576T	?	?	?	[128]
Espagne	2011	<i>S.aureus</i> (1)	G2576T	Absence	Absence	-	[98]
	2012	<i>S.aureus</i> (1)	G2576T	Absence	Gly69Ala/Thr70Pro	-	[129]
	2009	<i>S.aureus</i> (1)	?	?	?	+	[130]
	2008	<i>S.aureus</i> (12)	Absence	?	?	+	[131]
	2008	<i>S.aureus</i> (15)	Absence	?	?	+	[132]
	2011	<i>S.epidermidis</i> (1)	?	?	?	?	[133]
	2008-2011	<i>S.epidermidis</i> (1)	G2576T	Gly157Asp	Absence	+	[104]
	2008-2011	<i>S.epidermidis</i> (15)	Absence	Gly157Asp	Absence	-	[104]
	2008-2009	<i>S.epidermidis</i> (21)	G2603T	?	?	-	[134]
	2008-2011	<i>S.epidermidis</i> (22)	G2576T	Absence	Absence	-	[104]
	2008-2011	<i>S.epidermidis</i> (4)	Absence	Gly157Asp	Absence	+	[104]
	2008-2011	<i>S.epidermidis</i> (44)	G2576T	Absence	Absence	+	[104]
	2008-2011	<i>S.epidermidis</i> (5)	G2576T	Gly157Asp	Absence	-	[104]
	2008-2009	<i>S.epidermidis</i> (6)	G2474T	?	?	-	[134]
	2013	<i>S.epidermidis</i> (9)	Absence	Absence	Absence	+	[104]
	2005-2007	<i>S.haemolyticus</i> (15)	G2576T	?	?	?	[135]
	2006	<i>S.haemolyticus</i> (4)	G2576T	?	?	?	[136]
France	2013	<i>S.aureus</i> (2)	G2576T	?	?	-	[137]
	2006-2012	<i>S.epidermidis</i> (29)	T2504A	?	?	?	[138]
	2007-2010	<i>S.epidermidis</i> (9)	G2534T	Phe147Leu/Ala157Arg	Lys68Arg	-	[139]
	2007-2010	<i>S.pettenkoferi</i> (9)	G2576T	Absence	Absence	-	[139]
Grèce	2008-2010	<i>S.epidermidis</i> (23)	T2504A/C2534T	Gly152Asp/Asp159Tyr	Absence	-	[140]
	2008-2010	<i>S.epidermidis</i> (3)	G2576T/C2534T	Absence	Absence	-	[140]
	2008-2010	<i>S.epidermidis</i> (1)	G2576T/C2534T ou T2334C	Absence	Absence	-	[140]
	2008	<i>S.epidermidis</i> (1)	T2504A	?	Absence	-	[141]
Inde	2012	<i>S.aureus</i> (12)	?	?	?	?	[142]

Tableau 14 : page 3 sur 5

Pays	Année	Espèce	Mécanisme de résistance			Gène <i>cfr</i>	Réf
			Mutation du domaine V	Mutation de L3	Mutation de L4		
	2013	<i>S.aureus</i> (1)	G2576T	?	?	?	[143]
	2011	<i>S.cohnii</i> (1)	?	?	?	?	[144]
	2011	<i>S.haemolyticus</i> (1)	?	?	?	?	[145]
	2012	<i>S.haemolyticus</i> (1)	G2576T	Met156Thr	Absence	+	[109]
	2011	<i>S.kloosii</i> (1)	?	?	?	?	[144]
Irlande	2013	<i>S.epidermidis</i> (8)	G2576T	?	?	+	[146]
	2013	<i>S.epidermidis</i> (1)	Absence	?	?	+	[146]
Italie	2010-2011	<i>S.aureus</i> (1)	G2576T	Absence	Absence	-	[97]
	2012-2013	<i>S.aureus</i> (1)	G2576T	Absence	Absence	-	[115]
	2010-2011	<i>S.capitis</i> (1)	G2576T	Absence	Absence	-	[97]
	2006-2007	<i>S.epidermidis</i> (1)	Absence	Phe147Leu/Ala157Arg	Absence	+	[113]
	2012-2013	<i>S.epidermidis</i> (1)	Absence	His146Gln	Ins 71Gly	+	[115]
	2006-2007	<i>S.epidermidis</i> (10)	Absence	Phe147Leu/Ala157Arg	Lys68Arg	-	[113]
	2010-2011	<i>S.epidermidis</i> (10)	G2576T	Absence	Absence	-	[97]
	2010-2011	<i>S.epidermidis</i> (15)	Absence	Absence	Absence	+	[97]
	2010-2011	<i>S.epidermidis</i> (2)	G2447T	Absence	Absence	+	[97]
	2010-2011	<i>S.epidermidis</i> (2)	G2576T	Gly137Ala	Absence	-	[97]
	2010-2011	<i>S.epidermidis</i> (2)	Absence	Phe147Leu	Absence	-	[97]
	2012-2013	<i>S.epidermidis</i> (22)	G2576T	Absence	Absence	-	[115]
	2010-2011	<i>S.epidermidis</i> (3)	Absence	His146Gln	Ins 71Gly	-	[97]
	2010-2011	<i>S.epidermidis</i> (4)	Absence	Phe147Leu	Gly71Asp	+	[97]
	2010-2011	<i>S.epidermidis</i> (6)	G2447T	Absence	Absence	-	[97]
	2008-2009	<i>S.epidermidis</i> (7)	G2576T	Absence	Absence	-	[115]
	2014	<i>S.epidermidis</i> (7)	?	?	?	?	[115]
	2008-2009	<i>S.epidermidis</i> (8)	Absence	Absence	Absence	-	[147]
	2008-2009	<i>S.epidermidis</i> (9)	Absence	Absence	Absence	+	[147]
	2006-2007	<i>S.haemolyticus</i> (11)	G2576T	Absence	Absence	-	[148]
	2012-2013	<i>S.haemolyticus</i> (4)	G2576T	Absence	Absence	-	[115]

Tableau 14 : page 4 sur 5

Pays	Année	Espèce	Mécanisme de résistance			Gène <i>cfr</i>	Réf
			Mutation du domaine V	Mutation de L3	Mutation de L4		
	2012-2013	<i>S.haemolyticus</i> (4)	?	?	?	?	[115]
	2010-2011	<i>S.hominis</i> (1)	Absence	Absence	Absence	+	[97]
	2010-2011	<i>S.hominis</i> (2)	G2576T	Absence	Absence	-	[97]
	2008-2009	<i>S.hominis</i> (5)	G2576T	Absence	Absence	-	[147]
	2008-2009	<i>S.simulans</i> (4)	G2576T	Absence	Absence	-	[147]
Japon	2009	<i>S.aureus</i> (1)	G2576T	?	?	?	[149]
	2006-2008	<i>S.aureus</i> (11)	G2576T	?	?	?	[150]
	2012-2014	<i>S.capitis</i> (5)	G2576T/del 3018pb	Ala142Thr	Absence	-	[151]
Mexique	2009	<i>S.epidermidis</i> (2)	Absence	Ser158Tyr/Asp159Tyr	Absence	+	[152]
	2009	<i>S.cohnii</i> (1)	Absence	Ser158Tyr/Asp159Tyr	Asn20Ser/Ala133Thr/Val155Ile	+	[152]
Portugal	2012	<i>S.epidermidis</i> (5)	T2530A	Gly152Asp/Asp159Glu/Ala160Pro	Absence	-	[116]
Royaume-Uni	2003	<i>S.aureus</i> (2)	G2576T	?	?	?	[153]
	2010	<i>S.aureus</i> (2)	G2576T	?	?	?	[114]
Turquie	2007-2011	<i>S.aureus</i> (1)	?	?	?	?	[154]
	2007-2011	<i>S.capitis</i> (2)	?	?	?	?	[154]
	2007-2011	<i>S.cohnii</i> (4)	?	?	?	?	[154]
	2007-2011	<i>S.hominis</i> (1)	?	?	?	?	[154]
	2007-2011	<i>S.hyicus</i> (1)	?	?	?	?	[154]
	2007-2011	<i>S.kloosii</i> (5)	?	?	?	?	[154]
	2007-2011	<i>S.schleiferi</i> (1)	?	?	?	?	[154]
USA	2001	<i>S.aureus</i> (1)	G2576T	?	?	?	[1]
	2004	<i>S.aureus</i> (1)	T2500A	?	?	?	[95]
	2004-2006	<i>S.aureus</i> (1)	G2576T	Gly139Arg	Absence	-	[111]
	2004-2006	<i>S.aureus</i> (1)	Absence	Gly152Asp	Absence	-	[111]
	2004-2006	<i>S.aureus</i> (1)	G2576T/C2461T	Absence	Absence	-	[111]
	2004-2006	<i>S.aureus</i> (5)	G2576T	Absence	Absence	-	[111]
	2006	<i>S.epidermidis</i> (1)	G2576T	?	?	?	[155]
	2007-2011	<i>S.epidermidis</i> (1)	Absence	Asp159Leu	Lys68Arg	-	[106]

Tableau 14 : page 5 sur 5

Pays	Année	Espèce	Mécanisme de résistance			Gène <i>cfr</i>	Réf
			Mutation du domaine V	Mutation de L3	Mutation de L4		
	2007-2011	<i>S.epidermidis</i> (1)	Absence	Asp159Leu	Absence	-	[106]
	2007-2011	<i>S.epidermidis</i> (1)	G2576T/C2534T	Absence	Absence	-	[106]
	2007-2011	<i>S.epidermidis</i> (1)	G2576T	Absence	Absence	-	[106]
	2007-2011	<i>S.epidermidis</i> (1)	G2447T	Ala157Arg	Absence	-	[106]
	2007-2009	<i>S.epidermidis</i> (6)	G2576T	?	?	-	[96]
	2007	<i>S.epidermidis</i> (2)	Absence	His146Gln/Val154Leu/ Ala157Arg	Ins 70Gly	-	[108]
	2007-2011	<i>S.epidermidis</i> (2)	C2534T	His146Gln/Val154Leu/ Ala157Arg	Ins 71Asn	-	[106]
	2007-2011	<i>S.epidermidis</i> (2)	C2534T	His146Gln/Val154Leu/ Ala157Arg	Ins 71Asn	+	[106]
	2007	<i>S.epidermidis</i> (3)	G2576T	Phe147Ile	Absence	-	[108]
	2007-2011	<i>S.epidermidis</i> (3)	C2534T	His146Gln/Val154Leu/ Ala157Arg	Ins 71Asn	+	[106]
	2007-2011	<i>S.epidermidis</i> (4)	C2534T	His146Gln/Val154Leu/ Ala157Arg	Ins 71Asn	-	[106]
	2007-2011	<i>S.epidermidis</i> (5)	Absence	Asp159Leu	Absence	+	[106]
	2007	<i>S.epidermidis</i> (8)	G2576T/G2215A	His146Arg/Met156Thr	Ins 70Gly	-	[108]
	2007	<i>S.haemolyticus</i> (1)	Absence	Absence	Absence	-	[108]
	2007-2011	<i>S.haemolyticus</i> (7)	G2576T/C2534T/ G2447T/T2504A	Gly139Arg	Absence	-	[106]

2. *Enterococcus spp.*

a. *Mutation de l'ARNr 23S et des protéines ribosomales L3 et L4.*

Contrairement aux staphylocoques, les entérocoques ne comptent pas une grande diversité de mutations (Tableau 15). En effet, seule la mutation G2576T a été décrite dans la littérature, à l'exception de la mutation G2424T retrouvée en association à la mutation G2576T [156]. Son implication dans la résistance au linézolide n'est donc pas nettement établie.

Comme la responsabilité des mutations de l'ARNr 23S dans la résistance au linézolide est clairement démontrée, elles sont quasi systématiquement recherchées lors d'émergence de résistance chez les bactéries. Ce n'est pas le cas pour les mutations des protéines ribosomales, on voit de ce fait qu'elles ne sont que très rarement explorées.

La substitution d'une thymine par une arginine en position 603 du gène codant pour la protéine L3 a cependant été observée chez une dizaine de souches, majoritairement *E. faecalis*. Seules 3 souches ont été décrites avec une mutation dans le gène codant pour la protéine L4. Dans cette étude de Chen *et al.*, aucune mutation, ou seulement des mutations de protéines ribosomales, n'ont été observées [110]. On peut donc imaginer que d'autres mécanismes de résistance sont à l'origine de l'augmentation de la CMI du linézolide.

De même que pour les staphylocoques, le nombre d'allèles mutés codant pour l'ARNr 23S provoque une augmentation parallèle de la CMI de la bactérie. Le retour à la sensibilité des souches résistantes n'a pas été étudié mais il est probable que le mécanisme soit similaire.

b. *Acquisition du gène cfr*

Ce mécanisme de résistance est lui aussi rarement recherché et donc rarement trouvé. Il n'a été décrit que 2 fois chez les entérocoques (une souche d'*E. faecalis* et une souche d'*E. faecium*). Pour ces deux souches, c'est le seul mécanisme de résistance rencontré, les CMI n'excèdent pas 32 mg/L [157,158].

Tableau 15 : Récapitulatif des cas d'entérocoques résistants au linézolide décrits dans la littérature (page 1 sur 2)

Pays	Année	Espèce	Mécanisme de résistance				Réf
			Mutation du domaine V	Mutation de L3	Mutation de L4	Gène <i>cfr</i>	
Allemagne	2002	<i>E.faecalis</i> (1)	G2576T	?	?	?	[159]
	2005	<i>E.faecium</i> (1)	G2576T	?	?	?	[160]
	2012	<i>E.faecium</i> (1)	?	?	?	?	[161]
	2002	<i>E.faecium</i> (1)	G2576T	?	?	?	[159]
	2006	<i>E.faecium</i> (1)	G2576T	?	?	?	[162]
	2004-2005	<i>E.faecium</i> (1)	G2576T	?	?	?	[163]
Autriche	2001	<i>E.faecalis</i> (1)	G2576T	?	?	?	[164]
	2001	<i>E.faecium</i> (1)	G2576T	?	?	?	[164]
Canada	2010-2012	<i>E.faecium</i> (1)	Absence	Absence	Absence	+	[157]
	2010-2012	<i>E.faecium</i> (8)	G2576T	Absence	Absence	-	[157]
	2010-2012	<i>E.faecium</i> (3)	Absence	Absence	Absence	-	[157]
Chine	2014	<i>E.faecalis</i> (1)	Absence	Absence	Absence	-	[165]
	2014	<i>E.faecalis</i> (1)	G2424T/G2576T	?	?	?	[156]
	2012	<i>E.faecalis</i> (1)	Absence	C291T/T603A	Absence	-	[110]
	2014	<i>E.faecalis</i> (14)	Absence	Absence	Absence	-	[123]
	2012	<i>E.faecalis</i> (3)	Absence	T603A	C348T	-	[110]
	2012	<i>E.faecalis</i> (5)	Absence	T603A	Absence	-	[110]
	2011-2013	<i>E.faecalis</i> (9)	Absence	Absence	Absence	-	[166]
	2014	<i>E.faecium</i> (1)	Absence	Absence	Absence	-	[123]
	2012	<i>E.faecium</i> (1)	Absence	A41C/T603A	Absence	-	[110]
Corée du Sud	2011	<i>E.faecium</i> (1)	G2576T	?	?	?	[128]
	2004	<i>E.faecium</i> (2)	G2576T	?	?	?	[167]
Danemark	2012-2013	<i>E.faecium</i> (3)	G2576T	?	?	-	[168]
Espagne	2005-2006	<i>E.faecalis</i> (12)	G2576T	?	?	?	[169]
	2005-2006	<i>E.faecalis</i> (3)	G2576T	?	?	?	[170]
	2012	<i>E.faecium</i> (1)	G2576T	?	?	-	[171]
Grèce	2007-2008	<i>E.faecalis</i> (7)	G2576T	?	?	?	[172]
	2007-2008	<i>E.faecium</i> (15)	G2576T	?	?	?	[172]
	2005	<i>E.faecium</i> (5)	G2576T	?	?	?	[173]
Inde	2014	<i>E.faecium</i> (1)	?	?	?	?	[174]
	2013	<i>E.faecium</i> (1)	Absence	?	?	?	[143]
Iran	2006	<i>E.faecium</i> (1)	?	?	?	?	[175]
Irlande	2014	<i>E.faecium</i> (15)	G2576T	?	?	-	[176]
	2002	<i>E.faecalis</i> (1)	?	?	?	?	[177]

Tableau 15 : page 2 sur 2

Pays	Année	Espèce	Mécanisme de résistance				Réf
			Mutation du domaine V	Mutation de L3	Mutation de L4	Gène <i>cfr</i>	
Italie	2004	<i>E.faecium</i> (8)	G2576T	?	?	?	[178]
Japon	2011	<i>E.faecalis</i> (1)	G2576T	?	?	?	[179]
	2011	<i>E.faecalis</i> (1)	G2576T	?	?	?	[179]
Norvège	2012	<i>E.faecalis</i> (1)	G2576T	?	?	-	[180]
Pologne	2003	<i>E.faecium</i> (1)	G2576T	?	?	?	[181]
Royaume-Uni	2002	<i>E.faecalis</i> (3)	G2576T	?	?	?	[182]
	2014	<i>E.faecium</i> (1)	G2576T	?	?	?	[183]
Thaïlande	2010	<i>E.faecalis</i> (1)	Absence	Absence	Absence	+	[158]
USA	2003	<i>E.faecalis</i> (2)	G2576T	?	?	?	[184]
	2008-2009	<i>E.faecalis</i> (20)	?	?	?	?	[185]
	2001-2002	<i>E.faecium</i> (2)	?	?	?	?	[186]
	2001	<i>E.faecium</i> (1)	G2576T	?	?	?	[187]
	2002	<i>E.faecalis</i> (1)	G2576T	?	?	?	[188]
	2002	<i>E.faecium</i> (2)	G2576T	?	?	?	[189]
	2000	<i>E.faecium</i> (4)	?	?	?	?	[190]
	2001	<i>E.faecium</i> (7)	G2576T	?	?	?	[191]

IV. Etude FOCUS 2 – Linézolide

1. Contexte et Objectifs

Le réseau des microbiologistes du Nord-Pas de Calais fédère les microbiologistes de 20 établissements de la région. Il effectue une surveillance épidémiologique bactériologique au sein de la région à l'aide des données des laboratoires participants. Cette surveillance est axée principalement sur les souches de *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli* productrices de bêta-lactamase à spectre étendu. Il est aussi à l'origine d'un grand nombre de travaux collaboratifs sur la résistance des bactéries aux antibiotiques. L'étude de la sensibilité des cocci à Gram positif au linézolide est un exemple de la surveillance effectuée par ce réseau.

L'étude FOCUS menée en 2006 (du 1^{er} avril au 30 septembre) avait pour objectif d'évaluer la sensibilité des souches consécutives de cocci à Gram positif (des genres *Staphylococcus*, *Enterococcus* et *Streptococcus*) par la méthode de routine de chaque laboratoire et cela quel que soit le type de prélèvement. Si la méthode de routine n'était pas la diffusion sur milieu gélosé, un disque de linézolide devait être ajouté. En cas de résistance, la souche était envoyée au centre coordinateur (CHRU de Lille) afin de vérifier la CMI selon la technique de référence. Elle est mesurée à l'aide de bandelettes E-test sur un inoculum de bactéries à la concentration de 0,5McFarland. À cette époque, les laboratoires de 20 établissements hospitaliers des régions Nord-Pas de Calais (17) et Picardie (3) avaient participé.

Au total, 7473 souches avaient pu être incluses.

	Méthode de diffusion			Méthode Vitek			Méthode de référence	
	Nombre de souches testées	Nombre de souches I ou R	% de souches I ou R	Nombre de souches testées	Nombre de souches R	% de souches R	CMI _{moy}	CMI _{max}
<i>S. aureus</i>	3457	0/8	0,2	1365	5	0,4	1,2	2
SCN	1395	0	0	594	5	0,8	1,1	2
<i>S. pyogenes</i>	90	4/0	4,4	nd			0,8	1
<i>S. agalactiae</i>	823	10/82	11,4	267	0	0	1	1
<i>S. pneumoniae</i>	413	12/0	2,9	93	0	0	1	1
<i>E. faecalis</i>	1152	0/28	2,4	421	0	0	1,5	2
<i>E. faecium</i>	143	0/1	0,7	55	0	0	1,5	2

Tableau 16 : Résultats de l'étude FOCUS de 2006.

L'étude FOCUS avait permis de mettre en évidence les difficultés d'interprétation de l'antibiogramme par la méthode de diffusion. En effet, 1,9 % et 0,3 % des souches avaient été rendues intermédiaire (I) ou résistante (R), respectivement, par la méthode de diffusion et par le Vitek2®, alors que selon la technique de référence aucune de ces souches n'était réellement résistante au linézolide. Toutes les souches avaient en réalité une CMI ≤ 2 mg/L pour le linézolide (CMI critique donnée par le CA-SFM en 2006 [192]).

Cette difficulté d'interprétation avait d'ailleurs été relevée très précocement lors du rendu des résultats du contrôle de qualité. Cinq souches avaient été fournies aux différents laboratoires participant (*S. aureus* ATCC 29 213, *E. faecalis* ATCC 29212, *S. pneumoniae* ATCC 49619, *E. faecium* ATCC 6558 et *E. faecalis* ATCC 6559, ces deux dernières étaient résistantes au linézolide). Trois laboratoires avaient rendu *S. pneumoniae* I au linézolide et pour *E. faecalis*, 2 avaient rendu I au linézolide.

La première version de l'étude FOCUS avait donc mis deux points en exergue :

- la subjectivité de la mesure du diamètre autour du disque de linézolide par la méthode de diffusion responsable de variabilité inter-laboratoire,
- l'absence de résistance au linézolide après contrôle par la technique de référence.

Huit ans après cette première étude et une utilisation clinique croissante de la molécule, il paraissait intéressant de connaître l'évolution de l'activité du linézolide sur les cocci à Gram positif, particulièrement sur les souches appartenant aux genres *Staphylococcus* (*S. aureus* et staphylocoques à coagulase négative) et *Enterococcus* (*E. faecalis* et *E. faecium*).

2. Matériel et méthodes

a. Centres participants

19 centres ont accepté de participer à l'étude :

- CHRU Amiens,
- CHRU Lille,
- CH Armentières,
- CH Arras,
- CH Béthune,
- CH Boulogne,
- CH Calais,
- CH Cambrai,
- GHICL Lomme,
- CH Maubeuge,
- CHAM Montreuil,
- CH Valenciennes,
- CH Douai,
- CH Dunkerque,
- CH Lens,
- CH Hénin-Beaumont,
- CH Roubaix,
- CH St Omer,
- CH Tourcoing.

b. Techniques utilisées et contrôle de qualité

Une « Fiche de recueil : Données établissements » (Annexe 1) et une « Fiche de recueil : Contrôle de Qualité » (Annexe 2) ont été distribuées à chaque centre, afin d'estimer leur activité (en nombre de lits et nombre de journées d'hospitalisation), la consommation en antibiotiques (en particulier les glycopeptides et le linézolide) en 2013 et de connaître la technique de routine utilisée pour mesurer la sensibilité des bactéries ainsi que le référentiel suivi au moment de l'étude.

Les souches *S. aureus* American Type Culture Collection (ATCC) 29 213 et *E. faecalis* ATCC 29212 ont été transmises à chaque laboratoire afin de réaliser un contrôle de qualité en début d'étude et de mesurer les CMI de ces deux souches par la méthode E-test® (BioMérieux).

c. Souches isolées et sites d'isolement

Une méthodologie plus simple a été employée : seule la CMI du linézolide avait été demandée pour toutes les souches retenues. Enfin, pour augmenter la pertinence et la

représentativité de l'étude, seules les souches responsables d'infections profondes ont été incluses, soient :

- les hémocultures (souches significatives, non contaminantes),
- les prélèvements profonds (liquides de ponction, biopsies osseuses, pus profonds),
- les prélèvements broncho-pulmonaires dans un contexte de pneumonies.

L'objectif était d'inclure 500 souches entre les mois de septembre et décembre 2014. Pour éviter un effet-centre des plus gros établissements, une limite de 25 souches par laboratoire, avec un maximum fixé à 40 souches au maximum. Idéalement, il était demandé aux centres participant de ne pas dépasser :

- 10 SASM,
- 10 SARM,
- 15 SCN,
- 5 *Enterococcus*.

Une dernière fiche : « Fiche de recueil : Souches bactériennes » (Annexe 3) a été distribuée, qui a permis de recenser différentes données épidémiologiques :

- l'espèce bactérienne isolée,
- le service d'hospitalisation,
- le site d'isolement de la souche,
- la date d'entrée à l'hôpital et dans le service où avait été isolée la souche,
- la sensibilité aux antibiotiques.

d. Antibiotiques testés

Les laboratoires étaient tenus d'indiquer, pour les souches de staphylocoques, la sensibilité à l'oxacilline, aux glycopeptides (vancomycine et téicoplanine) et au linézolide par la technique de routine. Pour les entérocoques, les sensibilités à la pénicilline et au linézolide étaient requises.

La CMI était systématiquement contrôlée par la méthode E-test® sur un inoculum de 0,5 McFarland soit $1 \text{ à } 2 \times 10^8$ UFC/mL (conformément aux recommandations du CA-SFM 2013).

3. Résultats

Au terme de 3 mois d'inclusion, 493 souches ont été adressées au laboratoire de microbiologie du Centre Hospitalier Claude Bernard à Valenciennes.

a. Activité et consommation en antibiotiques des différents centres hospitaliers

Le nombre de journées d'hospitalisation et le nombre de lits des établissements participant à l'étude soulignent la représentativité de l'étude. Au total, les centres hospitaliers avaient une activité de plus de 4 millions de journées d'hospitalisation avec un nombre de lits allant de plus de 300 à 3 000.

Ces données ont été compilées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 17 : Activité globale des hôpitaux participant à l'étude en 2013.

	Court séjour	Réanimation	Total
Nombre de lits	10 563	394	14 628
(min - max)	(243 - 2 432)	(0 - 134)	(303 - 2 999)
Nombre de journées d'hospitalisation	2 660 811	108 959	4 204 287

Concernant les consommations en antibiotiques, des écarts entre les établissements ont été constatés. C'est pour les glycopeptides que la différence était la plus flagrante, avec une dose définie journalière pour 1000 journées d'hospitalisation (DDJ/1000JH) moyenne pouvant être 40 fois plus élevée d'un établissement à l'autre (Tableau 19).

Tableau 18 : Consommation globale en linézolide et glycopeptides (vancomycine + téicoplanine) des hôpitaux participant à l'étude.

	Consommation en antibiotiques (DDJ/1000JH)	(min - max)
Linézolide	4,44	(1,2 - 16,08)
Glycopeptides	11,23	(1,45 - 43,62)

b. Techniques utilisées

Près des trois quarts des laboratoires (14 sur 19) ont utilisé le Vitek2® (BioMérieux), 4 laboratoires la diffusion et enfin 1 seul laboratoire le système WalkAway® (Siemens) (Figure 48).

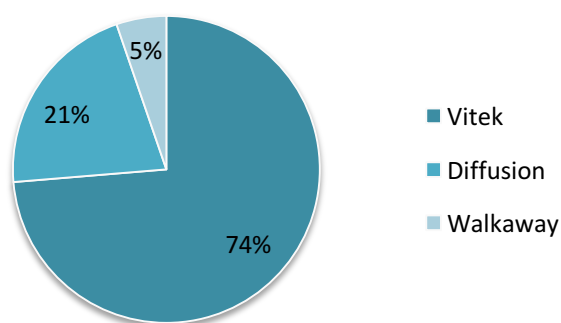


Figure 48 : Méthodes de routine utilisées par les laboratoires participants.

Les 19 centres avaient pour référentiel le CA-SFM 2013 [193] dont les concentrations et diamètres critiques sont indiqués ci-dessous (ces diamètres n'ont pas été modifiés lors des mises à jour des référentiels 2014 et 2015).

Tableau 19 : Concentrations et diamètres critiques du linézolide (pour une charge de 30µg) d'après le CA-SFM 2013 [193].

Espèce bactérienne	Concentration critique (mg/L)		Diamètre critique (mm)	
	S ≤	> R	S ≤	> R
<i>Staphylococcus spp.</i>	4	4	19	19
<i>Enterococcus spp.</i>	4	4	19	19

La résistance par induction est visible après 48h à 37°C.

c. Résultats du contrôle de qualité

Afin de valider les résultats rendus, 2 souches ATCC ont été confiées aux laboratoires participants. Pour la souche ATCC 29213 (*S. aureus*) sensible à l'oxacilline dont la CMI pour le linézolide était de 2 mg/L, les CMI comprises entre 1 et 4 mg/L étaient acceptées. La souche ATCC 29212 (*E. faecalis*) avait une CMI de 2 mg/L pour le linézolide, des CMI allant de 1 à 4 mg/L pouvaient être acceptées.

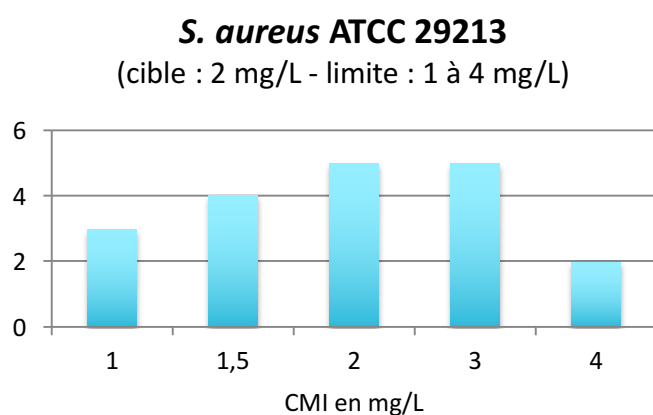


Figure 49 : Répartition des CMI obtenues par les laboratoires pour la souche *S. aureus* ATCC 29213.

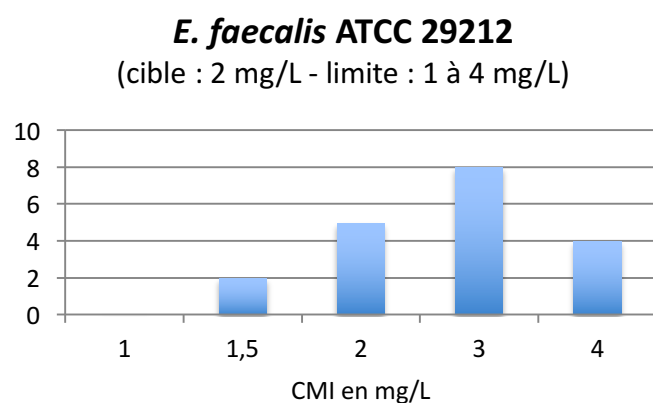


Figure 50 : Répartition des CMI obtenues par les laboratoires pour la souche *E. faecalis* ATCC 29212.

Les souches ATCC ont toutes été rendues sensibles au linézolide avec des CMI ≤ 4 mg/L (Figure 49 et Figure 50). Ces CMI étaient donc conformes aux CMI attendues et permettaient de valider la méthodologie et la participation de chaque laboratoire.

d. Origine des souches étudiées

Au cours des 3 mois d'étude, 493 souches ont été isolées de prélèvements profonds :

- 132 SASM,
- 96 SARM,
- 164 SCN,
- 81 *E. faecalis*,
- 20 *E. faecium*.

Les sites de prélèvement ont été répertoriés dans le Tableau 21. En moyenne, 44,8% des souches ont été isolées sur hémocultures, 21,8% sur prélèvements ostéo-articulaires... Ces données démontrent la pertinence de l'étude, en ce sens que près des trois quarts des souches incluses ont été isolés de bactériémies et d'infections ostéo-articulaires.

Tableau 20 : Distribution des souches en fonction du milieu d'isolement.

	<i>S. aureus</i>	SCN	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	Total/Moyenne
Nombre de souches	228	164	81	20	493
Hémoculture	42,3 %	54,9 %	46,9 %	35,0 %	44,8 %
Biopsie osseuse et prélèvement articulaire	23,3 %	26,8 %	27,2 %	10,0 %	21,8 %
Prélèvement broncho- pulmonaire	11,9 %	1,8 %	2,5 %	10,0 %	6,6 %
Prélèvement abdominal	3,1 %	3,1 %	11,1 %	25,0 %	10,6 %
Autres	19,4 %	13,4 %	12,3 %	20,0 %	16,3 %

Les souches isolées provenaient des services les plus pourvoyeurs de prélèvements bactériologiques : services de médecine (avec 33,5% des souches), chirurgie (avec 37,7% des souches) et soins intensifs (avec 15,2% des souches).

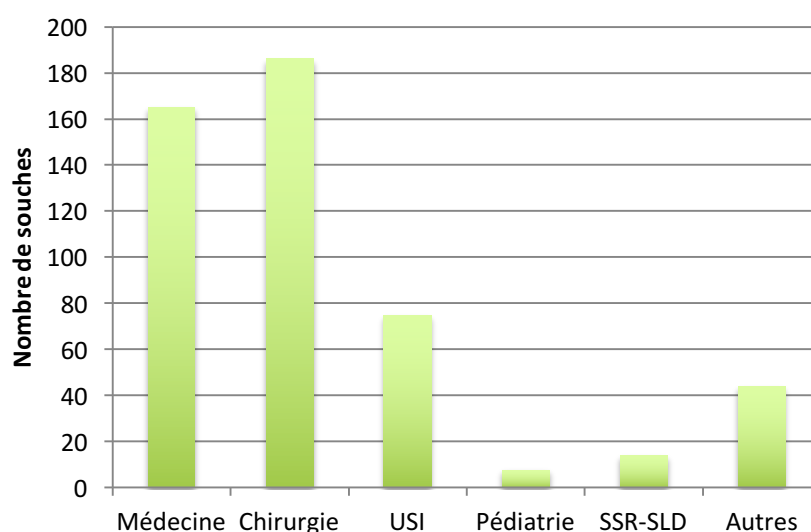


Figure 51 : Services d'isolement des souches.

e. Sensibilité des souches

Globalement, 98,8 % des souches étaient sensibles au linézolide. Aucune résistance n'a été retrouvée chez *S. aureus*, que ces souches soient ou non méticillino-résistantes (méti-R). En revanche, des CMI supérieures à 4 mg/L ont été retrouvées pour 7 SCN sur les 164 souches

étudiées (soit 4,3 % de résistance). Toutes les 7 appartenaient à l'espèce *S. epidermidis*. Enfin, tous les entérocoques sans exception étaient sensibles au linézolide.

Tableau 21 : Pourcentage de sensibilité au linézolide.

	Pourcentage de sensibilité
Globalement (493)	98,8 %
<i>S. aureus</i> (228)	100 %
Oxacilline S (131)	100 %
Oxacilline R (96)	100 %
SCN (164)	97,6 %
<i>S. epidermidis</i> (98)	92,9 %
<i>E. faecalis</i> (81)	100 %
<i>E. faecium</i> (20)	100 %

Le linézolide a démontré une bonne efficacité contre *S. aureus* avec des CMI₅₀ et CMI₉₀ de 1,5 et 3 mg/L (sans distinction entre les souches sensibles ou non à la méticilline). De plus, le linézolide inhibait la croissance de toutes les souches de *S. aureus* à une concentration $\leq$ 3 mg/L, à l'exception de 6 souches pour lesquelles la CMI était de 4 mg/L.

Vis à vis des SCN, il était tout aussi actif voire plus, avec des CMI_{moyenne}, CMI₅₀ et CMI₉₀, respectivement, de 1,1 mg/L, 0,75 mg/L et 2 mg/L. La majorité de ces souches (95 %) étaient inhibées par des concentrations relativement basses de linézolide ($\leq$ 3 mg/L). Cependant, les seules souches résistantes au linézolide faisaient partie des SCN et étaient au nombre de 7. Six souches arboraient une CMI supérieure ou égale à 256 mg/L et une de 16 mg/L. Il est étonnant de constater que toutes ces souches faisaient partie de l'espèce *S. epidermidis* alors qu'au sein de cette espèce, les CMI_{moy} et CMI₉₀ étaient plus basses que pour l'ensemble des staphylocoques.

Pour les entérocoques, les CMI étaient globalement plus élevées, la plus faible étant de 1 mg/L. *E. faecalis* avait une CMI_{moy} et CMI₅₀ légèrement plus élevée que *E. faecium*, elles étaient respectivement de 2,6 et 3 mg/L pour *E. faecalis* et 2,3 et 2 mg/L pour *E. faecium*. La CMI₉₀ était par ailleurs identique pour les deux espèces et s'élevait à 4 mg/L.

Tableau 22 Répartition des CMI selon les espèces.

	Nombre d'isolats inhibés par une CMI de (mg/L) :												CMI (mg/L)		
	≤ 0,19	0,25	0,38	0,5	0,75	1	1,5	2	3	4	16	≥ 256	CMI _{moy}	CMI ₅₀	CMI ₉₀
<i>S. aureus</i> (228)	0	0	5	18	22	54	46	50	27	6	0	0	1,6	1,5	3
Oxacilline S (131)	0	0	2	11	14	28	24	37	13	2	0	0	1,5	1,5	3
Oxacilline R (96)	0	0	3	7	8	25	22	13	14	4	0	0	1,6	1,5	3
SCN (164)	2	6	6	33	36	42	13	12	6	1	1	6	1,1	0,75	2
<i>S. epidermidis</i> (98)	2	5	3	26	26	16	9	1	2	1	1	6	1	0,75	1,5
<i>E. faecalis</i> (81)	0	0	0	0	0	5	7	23	32	14	0	0	2,6	3	4
<i>E. faecium</i> (20)	0	0	0	0	0	2	0	13	2	3	0	0	2,3	2	4

4. Discussion

L'objectif de cette seconde édition de l'étude Focus-2 était d'évaluer la sensibilité des cocci à Gram positif vis-à-vis du linézolide après une dizaine d'années d'utilisation.

C'est un antibiotique très important dans la prise en charge d'infections à cocci à Gram positif multirésistants. Mais très rapidement après son AMM, des résistances au linézolide ont été rapportées. La première a été observée aux États-Unis en 2001 [1], elle concernait une souche appartenant à l'espèce *S. aureus* résistante à la méticilline. De nombreuses publications ont suivi et bien qu'elle reste rare, l'émergence de souches résistantes a été observée dans le monde entier. La molécule garde cependant une excellente activité contre les staphylocoques et les entérocoques avec plus de 98 % de sensibilité pour ces espèces [99].

Le linézolide a été mis sur le marché en France en août 2001 et depuis, son utilisation n'a fait qu'augmenter comme l'a montré le Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN) avec son rapport national annuel sur la consommation en antibiotique des établissements de santé (Figure 52).

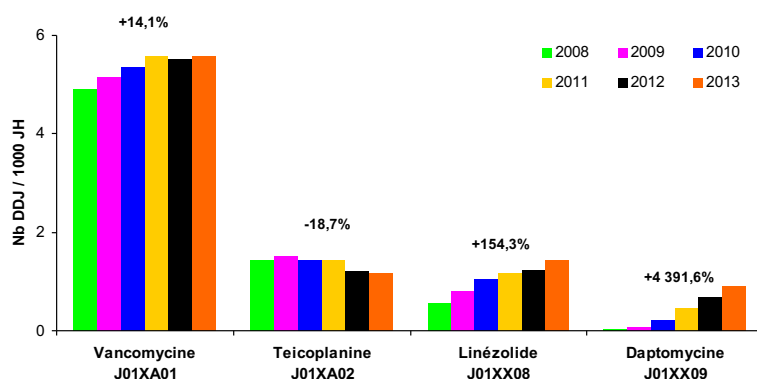


Figure 52 : Évolution de la consommation des antibiotiques à visée antistaphylococcique entre 2008 et 2013 (Surveillance de la consommation des antibiotiques ; Réseau ATB-Raisin [194]).

a. Sensibilité au linézolide

La résistance au linézolide a été évaluée avant son inscription au livret des médicaments. 213 *S. aureus* ont été analysés et chacun d'eux était sensible au linézolide, que ces souches soient ou non résistantes à la méticilline [195].

Il a, depuis son AMM, été largement utilisé et des résistances ont émergé au fil des années. Les premiers cas français ont été publiés en 2012, la résistance avait concerné initialement des souches appartenant aux espèces *S. epidermidis* et *S. pettenkoferi* [139]. Depuis, cette résistance a sporadiquement été décrite en France [137–139].

Dans cette étude, le but a été d'évaluer la résistance des souches ciblées par le spectre du linézolide, en particulier les staphylocoques et les entérocoques, au cours d'infections profondes. Plus des trois quarts des souches ont été isolées lors d'infections invasives (Tableau 20).

En comparant les CMI obtenues pendant l'étude et celles des programmes de surveillance de la résistance au linézolide (ZAAPS et LEADER), il a été remarqué que les CMI₅₀ et CMI₉₀ étaient presque identiques dans les 2 programmes de surveillance. La seule différence se retrouvait pour la CMI₉₀ de *E. faecalis* qui était de 2 mg/L pour le programme LEADER et de 1 mg/L pour le programme ZAAPS. En revanche, lors de l'étude Focus, les CMI observées étaient systématiquement supérieures à celles des programmes LEADER et ZAAPS. Cette différence pourrait s'expliquer par le nombre de souches testées. Les deux programmes comptabilisaient chacun environ 10 000 souches de *S. aureus*, 2 500 souches de staphylocoques à coagulase négative et 2 500 souches d'entérocoques (soit 15 à 45 fois plus

de souches selon les espèces) [99]. C'est pour les entérocoques que cette hausse était la plus marquée. Les CMI₅₀ et CMI₉₀ des souches d'*E. faecalis* étaient respectivement 3 et 2 fois plus élevée dans notre étude. Pour *E. faecium*, les CMI₅₀ et CMI₉₀ étaient 2 fois plus hautes pour l'étude Focus (Tableau 23).

Tableau 23 : Comparaison des CMI₅₀ et CMI₉₀ selon les études.

	LEADER		ZAAPS		FOCUS	
	CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI ₅₀	CMI ₉₀
<i>S. aureus</i>	1	2	1	2	1,5	3
SASM	1	2	1	2	1,5	3
SARM	1	2	1	2	1,5	3
SCN	0,5	1	0,5	1	0,75	2
<i>E. faecalis</i>	1	2	1	2	3	4
<i>E. faecium</i>	1	1	1	2	2	4

b. Souches résistantes

i. Site d'isolement

Concernant les souches résistantes au linézolide, elles étaient toutes à l'origine d'une infection invasive (Tableau 20) : 5 souches provenaient d'hémocultures, 1 d'un liquide de lavage broncho-alvéolaire et une dernière d'une biopsie osseuse. Dans la littérature, une forte proportion de souches résistantes a été étudiée lors d'infections invasives. Près des 2 tiers des souches de staphylocoques recueillies ont été isolées d'hémocultures et la quasi totalité des prélèvements étaient issus d'infections profondes. Par contre, le recueil d'entérocoques résistants a été fait en grande partie suite à des dépistages rectaux à la recherche d'ERV.

ii. Espèce résistante observée

Après 10 ans d'utilisation, il est important de rappeler que la résistance au linézolide reste extrêmement rare, mais aussi qu'elle n'a été observée au cours de l'étude que chez *S. epidermidis*. Sur près de 500 souches, seulement 7 étaient résistantes au linézolide soit 1,4 % des souches et elles appartenaient donc toutes à l'espèce *S. epidermidis*.

Après la lecture d'articles publiés depuis une dizaine d'années, il est difficile de ne pas remarquer la prédominance de *S. epidermidis* lorsque l'on parle de résistance au linézolide. Sur les quelque 650 souches répertoriées de staphylocoques résistants, près de 60 % appartenaient à cette espèce (Tableau 14). *S. epidermidis* est connu pour être capable

d'accumuler un grand nombre de phénotypes de résistance mais aussi d'acquérir des gènes de résistance [113], ce qui pose un gros problème car les SCN peuvent disséminer aisément, être à l'origine d'infections nosocomiales et provoquer des épidémies. *S. epidermidis* peut facilement devenir un réservoir de la résistance au linézolide (entre autres), et comme il est souvent étiqueté comme contaminant, il n'est pas surveillé [196]. Et faisant partie de la flore commensale cutanée et colonisant l'environnement, sa dissémination est presque inévitable [133]. En milieu hospitalier, sa transmission est facilement imaginable de patient à patient ou de personnel soignant à patient [96,133,134].

En effet, bon nombre de publications mentionnent des épidémies hospitalières provoquées par des souches clonales appartenant à l'espèce *S. epidermidis*. Certains clones reviennent particulièrement souvent lors de ces épidémies, ce sont les clones ST2, ST5, ST22 et ST23 [113,115,116,119,134]. Les clones ST2, ST3 et ST22 font partie de la lignée clonale CC5, qui est la plus répandue dans le monde, cette lignée présente une facilité d'adaptation élevée dans des environnements variés [119]. Le clone ST2 est connu pour avoir une grande diversité génétique, avoir acquis de nombreux gènes *mec*, renfermer un fort taux de recombinaison par mutation et être producteur de biofilm [116]. Les clones ST2 et ST23 sont les plus répandus à travers le monde [112,197].

iii. Émergence de résistance et traitement par linézolide

Six des souches résistantes avaient une CMI très élevée puisqu'elle était supérieure ou égale à 256 mg/L. Elles ont été observées toutes les 6 chez des patients traités par le linézolide au cours d'une hospitalisation précédente (cas pour un patient) ou de l'hospitalisation actuelle (au moment de l'étude).

La corrélation entre émergence de souches résistantes chez des patients ayant reçu du linézolide a régulièrement été décrite dans les publications [96,104,108,116,133,134]. En effet, dans l'étude Focus-2, 86 % des patients présentant une souche résistante ont été ou étaient traités par le linézolide. Les auteurs soulignent différents facteurs de risques qui pourraient provoquer une diminution de sensibilité au linézolide. Tout d'abord, le fait d'avoir reçu, lors d'une hospitalisation précédente cet antibiotique [96,108,115,116,133,134]. Ces patients seraient alors colonisés par une souche à la sensibilité diminuée et une nouvelle administration augmenterait la pression de sélection sur ces souches permettant l'apparition

ou la persistance de résistance [96]. L'émergence de souches résistantes chez les patients n'ayant jamais reçu de linézolide prendrait plus de temps que chez les patients traités lors d'une hospitalisation précédente [96,198]. On peut imaginer que c'est le cas pour notre souche n°6. Le patient était probablement colonisé par une souche résistante au linézolide depuis une hospitalisation en réanimation, un an auparavant, hospitalisation au cours de laquelle il avait reçu cet antibiotique.

Dans l'étude Focus-2, parmi les souches résistantes, la CMI la plus basse a été retrouvée chez un patient n'ayant, a priori, jamais reçu de linézolide (Tableau 24). Une étude du phénotype de résistance permettrait de poser des hypothèses sur l'acquisition de cette résistance. Pour la mutation la plus fréquemment rencontrée (G₂₅₇₆T), Hong *et al.* et Kosowska-Shick *et al.* expliquent qu'un mécanisme de recombinaisons homologues pourrait s'effectuer entre des souches sauvages et des souches résistantes aboutissant à une émergence de résistance ou autre possibilité, *S. epidermidis* pourrait générer lui même la mutation G₂₅₇₆T sur un allèle et par recombinaison homologue la transmettre aux autres allèles [108,155]. Il a été démontré que l'augmentation du nombre d'allèles mutés engendre parallèlement une augmentation de la CMI du linézolide [95].

Les 7 souches de *S. epidermidis* ont été envoyées au CNR des staphylocoques pour une étude phénotypique de leur résistance, nous n'avons à ce jour pas reçu les résultats. Mais, on peut déjà supposer que les souches ayant des CMI ≥ 256 mg/L sont porteuses de mutations de l'ARN23S (telles que la mutation G₂₅₇₆T) associées à un ou plusieurs autres mécanismes de résistances (détaillés en e. Résistances acquises) [104].

Tableau 24 CMI et traitement par linézolide

Souche	Service d'hospitalisation	Espèce	Site d'isolement	CMI linézolide	Patient traité par linézolide ?
1	USI	<i>S. epidermidis</i>	Hémoculture	≥ 256	Oui
2	Médecine	<i>S. epidermidis</i>	Hémoculture	≥ 256	Oui
3	USI	<i>S. epidermidis</i>	Hémoculture	16	Non
4	Médecine	<i>S. epidermidis</i>	Hémoculture	≥ 256	Oui
5	USI	<i>S. epidermidis</i>	LBA	≥ 256	Oui
6	Médecine	<i>S. epidermidis</i>	Hémoculture	≥ 256	Oui (en 2013)
7	Chirurgie	<i>S. epidermidis</i>	Biopsie osseuse	≥ 256	Oui

iv. Émergence de résistance et consommation en linézolide

3 des souches résistantes proviennent d'unité de soins intensifs (USI), ce type de service est connu pour consommer les antibiotiques en plus grande quantité [199]. 1 souche est issue d'un service de chirurgie orthopédique, qui utilise (bien que cette indication ne fasse pas partie de l'AMM) le linézolide dans le traitement des infections ostéoarticulaires documentées à bactéries à Gram positif en raison de son excellente diffusion osseuse.

Nous n'avons pas eu connaissance de la consommation individuelle des services de chaque établissement de santé, mais on peut imaginer qu'elles suivent les moyennes nationales. Il a d'ailleurs été suggéré qu'avec une DDJ/100 patients-jour supérieure à 13-15 la pression de sélection est assez élevée pour favoriser l'émergence de résistance [96,104,146,155]. Malheureusement, au cours de l'étude Focus-2, les consommations ont été demandées en DDJ pour 1000 journées d'hospitalisation. Il n'est donc pas possible de comparer nos données avec celles de la littérature.

Il est par ailleurs intéressant de remarquer que les souches résistantes ont été retrouvées dans les hôpitaux qui consomment le plus le linézolide. L'augmentation des prescriptions de linézolide a de nombreuses fois été en rapport avec une émergence de souches résistantes [96,139].

Tableau 25 : Nombre de souches résistantes et consommation en linézolide (en DDJ/1000JH).

Hôpital	Nombre de souches résistantes au linézolide	Consommation en linézolide
2	1	2,63
4	1	7,23
13	3	16,08
16	1	2,87
19	1	1,2

Les entérocoques et les autres espèces de staphylocoques sont toutes sensibles au linézolide. La résistance au linézolide chez les entérocoques n'a pour le moment pas été observée en France [200], mais plusieurs pays limitrophes ont déjà publié à ce sujet [160,171,178]. Nos résultats sont en accord avec les données disponibles, les études prospectives ou rétrospectives de la résistance des staphylocoques au linézolide identifiant très peu de souches de l'espèce *S. aureus* [106,108,146].

c. Consommation

Les consommations moyennes de linézolide et de glycopeptides retrouvées dans l'étude FOCUS-2 étaient bien supérieures aux moyennes nationales. En effet, la consommation en linézolide était de 4,44 DDJ/1000JH pour 1,78 DDJ/1000JH nationalement soit une consommation 2,5 fois plus élevée et pour les glycopeptides, elle était de 11,23 DDJ/1000JH pour une moyenne nationale de 6,55 DDJ/1000JH soit une consommation 1,7 fois plus importante. Au sein même de l'étude, de grands écarts ont été observés entre les différents établissements participants. Les doses définies journalières minimum et maximum pour 1000 journées d'hospitalisation oscillaient entre 1,2 et 16,08 pour le linézolide et entre 1,45 et 43,62 pour les glycopeptides.

Ces disparités peuvent être expliquées par le type d'établissement renseignant ses consommations. Par exemple, le rapport national sur la surveillance de la consommation en antibiotiques a montré que les CHU avaient un usage supérieur à la moyenne nationale (Tableau 26) [194].

Tableau 26 : Consommation d'antibiotiques en DDJ/1000JH et par type d'établissement (Surveillance de la consommation des antibiotiques ; Réseau ATB-Raisin [194]).

Famille d'antibiotiques	Nb de DDJ/1 000 JH (médiane)									
	CHU	CH	MCO	CLCC	HIA	ESSR	LOC	ESLD	PSY	Ensemble
Pénicillines	303,7	237,9	195,9	186,6	329,1	72,2	102,1	47,3	33,9	142,0
<i>Pénicillines A sans inhibiteur</i>	98,8	62,1	50,7	35,0	81,0	26,5	34,2	13,7	12,6	39,5
<i>Amoxicilline-ac.clavulanique</i>	137,6	149,4	115,3	97,5	138,5	38,6	59,4	41,5	1,5	84,9
<i>Ticarcilline-ac.clavulanique</i>	0,7	0,0	0,0	0,6	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>Pipéracilline tazobactam</i>	16,7	2,2	2,2	21,5	34,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6
<i>Pénicillines M</i>	19,8	7,6	5,7	14,1	43,4	1,5	2,1	0,0	0,3	3,6
Céphalosporines (et aztréonam)	62,8	44,1	91,5	64,3	77,3	8,2	13,3	7,0	1,2	29,0
C3G	53,6	38,4	22,3	45,2	67,9	7,6	13,1	7,0	1,0	17,7
<i>C3G orales</i>	2,0	3,2	1,9	0,7	0,5	2,0	3,7	0,9	0,4	2,1
<i>C3G injectables sans activité sur P. aeruginosa</i>	35,9	29,9	16,9	37,0	59,8	3,2	8,1	4,9	0,2	11,8
<i>Céfotaxime</i>	7,4	1,4	1,1	1,0	6,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2
<i>Ceftriaxone</i>	25,3	26,3	13,4	30,2	47,1	3,0	8,1	4,9	0,2	10,2
<i>C3G injectables actives sur P. aeruginosa^a</i>	10,7	1,6	1,0	4,3	7,5	0,1	0,0	0,0	0,0	0,6
Carbapénèmes	13,6	2,2	1,8	11,7	16,1	0,3	0,0	0,0	0,0	0,9
Quinolones	47,8	46,5	55,4	84,1	63,2	28,0	26,6	6,3	4,5	37,3
Fluoroquinolones	47,8	46,4	54,7	84,1	63,2	27,8	26,6	6,3	4,4	37,0
<i>Ciprofloxacine</i>	20,4	8,9	13,0	33,7	27,7	7,2	6,3	2,9	0,6	8,1
<i>Lévofloxacine</i>	8,0	8,8	3,8	10,9	15,1	3,2	2,6	0,2	0,0	4,0
<i>Ofloxacine</i>	13,9	18,9	20,9	22,5	15,1	8,2	8,8	1,3	1,6	12,2
Macrolides, Lincosamides, Streptogramines	26,7	20,9	13,3	12,8	25,9	10,2	11,3	3,7	4,4	13,2
Autres antibiotiques^b	41,2	17,1	23,6	49,9	43,9	6,3	6,5	2,1	0,5	12,5
Glycopeptides	14,9	3,2	5,2	20,3	12,4	0,3	0,1	0,0	0,0	2,0
<i>Linézolide</i>	2,3	0,2	0,0	2,5	6,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Cette étude n'avait inclus que des CH et des CHU et la consommation en linézolide et glycopeptides des CHU semblait, en effet, plus élevée que dans les centres hospitaliers.

D'autre part, la présence ou non des services de réanimation médicale, maladies infectieuses ou hématologie qui sont de plus gros consommateurs de glycopeptides et linézolide qu'un service de gynécologie-obstétrique ou de chirurgie générale pourrait expliquer les disparités entre les établissements (Tableau 27) [194].

Tableau 27 : Consommation d'antibiotique en DDI/1000JH par famille et par secteur (Surveillance de la consommation des antibiotiques ; Réseau ATB-Raisin [194]).

Antibiotiques	Médecine N=560	Hématologie N=25	Maladies infectieuses N=13	Chirurgie N=447	Réanimation N=178	Gynécologie- Obstétrique N=296	Pédiatrie N=205	Court séjour ^e N=669	SSR N=758	SLD N=304	Psychiatrie N=211
Pénicillines M	19,6	23,3	162,3	17,1	78,7	0,9	8,9	18,1	4,0	0,8	0,7
Amoxicilline	98,3	72,2	446,9	60,8	187,8	188,2	99,9	99,4	37,5	14,7	16,8
Amoxicilline ac clavulanique	220,9	94,1	336,3	189,9	232,3	64,9	65,4	189,1	58,1	33,2	27,6
Pénicillines anti- <i>P. aeruginosa</i> ^a	11,4	142,9	31,3	11,0	115,4	0,4	6,3	12,9	1,1	0,1	0,0
Pipéracilline tazobactam	10,5	139,3	28,4	9,9	99,5	0,4	5,6	11,5	1,0	0,1	0,0
C1G + C2G	2,2	0,6	5,5	71,9	7,0	8,5	3,3	22,2	0,5	0,6	0,2
C3G Orales ^b	4,6	2,6	3,5	3,3	0,8	10,0	2,8	4,6	3,6	1,4	0,7
C3G Injectables sans activité sur <i>P. aeruginosa</i> ^c	51,8	93,3	124,1	34,1	156,3	7,1	44,6	45,2	8,2	6,0	0,6
Céfotaxime	5,6	34,3	35,1	5,7	66,2	2,3	22,4	7,9	0,5	0,1	0,0
Ceftriaxone	46,2	59,0	89,0	28,4	90,1	4,8	22,1	37,3	7,8	5,9	0,5
C3G actives sur <i>P. aeruginosa</i> ^d	6,3	53,6	17,9	4,0	55,4	0,2	5,1	6,4	1,2	0,2	0,0
Carbapénèmes	6,5	63,5	29,3	5,3	80,1	0,3	5,6	7,6	1,7	0,3	0,0
Aminosides	11,9	64,4	41,2	26,7	111,6	4,0	14,2	18,1	1,3	0,4	0,0
Fluoroquinolones	75,8	39,1	19,6	67,8	111,7	9,8	8,1	65,6	34,0	7,8	5,2
Glycopeptides	8,7	99,1	36,3	10,9	54,6	0,2	10,4	9,9	2,2	0,3	0,0
Linézolide	1,8	24,5	7,3	1,1	30,9	0,0	0,5	2,1	0,4	0,1	0,0
Daptomycine	1,0	1,5	16,7	2,0	6,1	0,0	0,1	1,3	0,3	0,0	0,0
Macrolides + kétolides	16,8	11,9	34,4	5,7	76,2	5,5	14,7	14,2	4,1	1,9	2,1
Streptogramines	12,6	10,0	19,0	7,0	4,6	1,3	0,7	9,1	6,9	3,5	2,5
Imidazolés	22,3	22,2	28,5	38,4	59,0	8,0	10,4	25,7	4,4	2,0	0,9
Rifampicine	8,2	5,1	65,0	13,3	21,0	0,1	6,2	9,1	10,5	0,9	0,3
Tous les ATB	607,6	1 009,4	1 750,3	594,8	1 510,1	324,7	327,6	586,8	202,2	80,0	63,8

Dans notre fiche de recueil (Annexe 1), le détail des services du centre hospitalier n'était pas demandé, mais la plupart des hôpitaux participants était dotés de services de réanimation (seul 1 hôpital sur les 19 n'avait pas de lits de réanimation).

La prescription élevée de ces deux antibiotiques (par rapport aux moyennes nationales) pourrait aussi être expliquée par le fait que la région du Nord-Pas de Calais est connue pour être une grande consommatrice d'antibiotiques [194].

d. Techniques de routine

Entre 2006 et 2014, les habitudes de laboratoire ont évolué. Si la méthode de diffusion était majoritaire en 2006 avec plus de la moitié des laboratoires l'utilisant, elle a été progressivement supplantée par la méthode Vitek2 avec 74 % d'utilisation en 2014. D'autres méthodes de routine ont été employées mais elles restent relativement rares (1 laboratoire sur 19 en 2014).

La facilité d'utilisation et d'interprétation grâce aux automates permettrait d'expliquer ce changement de mode de fonctionnement.

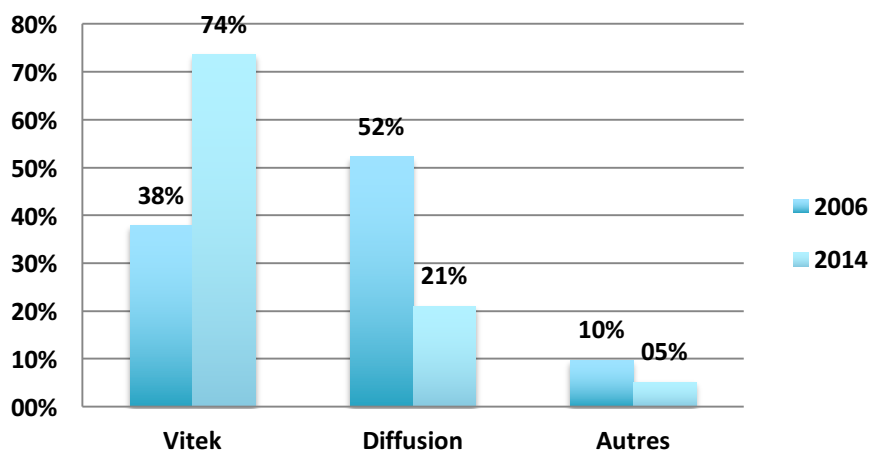


Figure 53 Évolution de la technique de routine utilisée entre 2006 et 2014.

Bien que ce ne fût pas le but de cette étude, il est important de noter que les difficultés d'interprétation de la sensibilité des souches ont été effacées, ou presque. En effet lors de l'étude Focus-1, une discordance entre les méthodes de routine et la méthode de référence avait été soulignée : 1,9 % et 0,3 % des souches étudiées par la méthode de diffusion et par la méthode Vitek2, respectivement, avaient été rendues à tort résistantes ou intermédiaires. Alors que la mesure de la CMI par la méthode de référence avait permis d'affirmer la sensibilité au linézolide de toutes ces souches. Au cours de l'étude Focus-2, aucune discordance n'a été mise en évidence entre la méthode de routine et la méthode de référence, 2 souches (1 staphylocoque doré et 1 entérocoque) ont cependant été rendues intermédiaires au linézolide avec pour chacune une CMI à 3 mg/L alors que cette réponse n'est pas possible quand les règles du CA-SFM sont suivies (Tableau 19). Cette erreur ne serait pas due à une difficulté technique de lecture mais plutôt à une mauvaise connaissance des recommandations.

V. Conclusion et perspectives

Le linézolide a été le premier antibiotique d'une nouvelle famille de molécules : les oxazolidinones. Son spectre d'action contre les cocci à Gram positif et plus particulièrement les entérocoques et staphylocoques multirésistants, sa facilité d'utilisation (pas d'ajustement de posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique) et sa forme orale ont rendu cette molécule très séduisante.

Mais comme pour tous les antibiotiques, une émergence de résistance était à craindre. En effet, quelques mois après sa commercialisation, les premiers cas d'infections à staphylocoques résistants ont été rapportés. Plusieurs mécanismes ont été repérés et leur apparition au sein des bactéries commence à être expliquée. L'utilisation prolongée (au delà des 28 jours recommandés par l'AMM) est la première cause d'émergence de résistance.

Bien qu'elle reste rare, elle n'en est pas moins inquiétante car elle touche principalement des bactéries dont le pouvoir infectieux n'est pas totalement démontré et qui ne sont donc que très peu surveillées. Ces bactéries font partie de la flore cutanée (staphylocoques) et de la flore digestive (entérocoque) saprophyte et sont résistantes sur les surfaces, ce qui rend leur dissémination par le personnel soignant et/ou par les patients très facile. Le fait de retrouver des souches résistantes chez des patients n'ayant jamais reçu de linézolide en atteste [98,187,189].

Afin de ne pas rendre cet antibiotique inutilisable, une surveillance de l'émergence des résistances au sein des cocci à Gram positif devrait être mise en place ainsi que des moyens d'isolement au même titre que les bactéries multirésistantes que sont les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu ou les *S. aureus* résistants à la méticilline.

Enfin, la relève du linézolide semble assurée, puisqu'une nouvelle oxazolidinone, le tédizolide, a récemment obtenu l'autorisation de la FDA pour être commercialisé. Cet antibiotique à l'avantage non négligeable d'être actif non seulement sur les SARM mais aussi sur les SARM résistants à la daptomycine, à la vancomycine ou au linézolide. Les mêmes constatations ont été faites pour les ERV résistants à la daptomycine ou au linézolide, avec cependant des CMI plus élevées (atteignant les 4mg/L). Néanmoins, ces souches restaient sensible à la nouvelle molécule [201].

VI. Annexes

Annexe 1 : Fiche de recueil - caractéristiques de l'établissement.

Etude « FOCUS 2-LNZ »

Période d'étude : 15 septembre 2014 – 15 décembre 2014

Fiche de recueil : Données établissement

Centre :

Données d'activité 2013:

Nombre de lits :

Nombre total de lits (hors EHPAD) :

Nombre de lits de court séjour :

Nombre de lits de réanimation :

Nombre de journées d'hospitalisation complète (> 24h) :

Total :

Cout séjour :

Réanimation :

Données consommation d'antibiotique (année 2013, données exprimées en DDJ à recueillir auprès de la pharmacie de votre établissement) :

Consommation de linezolide 2013 : DDJ/1000 JH

Consommation de glycopeptides (vancomycine + teicoplanine) 2013 : DDJ/1000 JH

Annexe 2 : Fiche de recueil - contrôle de qualité.

Etude « FOCUS 2-LNZ »

Période d'étude : 15 septembre 2014 – 15 décembre 2014

Fiche de recueil : Contrôle de Qualité (Fiche 2)

Les souches de contrôle de qualité sont à tester en début d'étude avec votre technique de routine habituelle et en CMI E-Test

Les résultats sont à transmettre à Christian Cattoen dès que le CQ a été réalisé

Centre :

Résultats :

Technique /souche	<i>S.aureus</i> ATCC 29213	<i>E.faecalis</i> ATCC 29212
Quelle est votre technique de routine habituelle ? : Travaillez-vous selon les recommandations 2013 ou 2014 du CA-SFM ? :		
Résultat technique de routine : - Si diffusion : diamètre - Si automate : CMI		
CMI E-test (mg/ml)		

Annexe 3 : Fiche de recueil - souches bactériennes.

Etude « FOCUS 2-LNZ »

Période d'étude : 15 septembre 2014 – 15 décembre 2014

Fiche de recueil 3 : Souches bactériennes (remplir une fiche par souche)

Centre :

Numéro de dossier :

Numéro interne au laboratoire :

Numéro de fiche (à incrémenter au fil des isollements) :

Espèce bactérienne

O Staphylococcus aureus

O Staphylocoque coagulase négative (uniquement hémocultures hors contaminants, biopsies osseuses, liquides articulaires, hors contaminants)

O Espèce :

O Enterococcus faecalis

O Enterococcus faecium

Service d'hospitalisation

O Médecine O Chirurgie O USI O Pédiatrie O SSR-SLD O Autre (préciser) :

Site où la bactérie a été isolée

O Hémoculture O Prélèvement broncho-pulmonaire O Biopsie osseuse

O Liquide de ponction (préciser) : O Autre prélèvement profond (préciser) :

Date du prélèvement : (j/m/) :

Hospitalisation :

Date d'entrée du patient à l'hôpital :

Date d'entrée dans le service :

Le patient a-t-il reçu du linezolide durant son hospitalisation (O/N/NSP) :

Sensibilité aux antibiotiques : (S/I/R) :

Staphylocoque: Oxacilline : Vancomycine : Teicoplanine :

Linezolide : Technique de routine : CMI E-test (mg/ml) :

Enterocoque: Amoxicilline : Linezolide : Technique de routine : CMI E-test :

Transmettre les fiches remplies et conserver les souches non sensibles au linezolide : CH Valenciennes

VII. Bibliographie

1. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, Moellering Jr RC, Ferraro MJ. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *The Lancet*. 2001 juillet;358(9277):207–8.
2. Examiner RHD. Microbiology 101: the Gram stain [Internet]. Examiner.com. 2010 [cited 2014 Jul 8]. Available from: <http://www.examiner.com/article/microbiology-101-the-gram-stain>
3. Lab Tests for Staph — Healthhype.com [Internet]. [cited 2014 Jul 8]. Available from: <http://www.healthhype.com/lab-tests-for-staph.html>
4. *Staphylococcus aureus* on Columbia blood agar. [Internet]. [cited 2014 Jul 8]. Available from: <http://www.microbiologyinpictures.com/bacteria%20photos/staphylococcus%20aureus%20photos/STAU1.htm>
|
5. Denis F, Bingen E, Martin C, Ploy M-C, QUENTIN R. *Bactériologie médicale*. Elsevier Masson; 2012. 1156 p.
6. <http://www.microbes-edu.org/etudiant/staph.html>.
7. Kobayashi SD, DeLeo FR. *Staphylococcus aureus* protein A promotes immune suppression. *mBio*. 2013;4(5):e00764–00713.
8. Fitzgerald JR, Foster TJ, Cox D. The interaction of bacterial pathogens with platelets. *Nat Rev Microbiol*. 2006 juin;4(6):445–57.
9. Vincenot F, Saleh M, Prévost G. Les facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus*. *Rev Francoph Lab*. 2008 décembre;2008(407):61–9.
10. Nhan T-X, Gillet Y, Vandenesch F. Diagnostic et traitements des infections toxiques à *Staphylococcus aureus*. *J Anti-Infect*. 2012 Oct;14(3):117–26.
11. Robert J, Tristan A, Cavalié L, Decousser J-W, Bes M, Etienne J, Laurent F, ONERBA (Observatoire National de l'Epidémiologie de Résistance Bactérienne aux Antibiotiques). Pantón-valentine leukocidin-positive and toxic shock syndrome toxin 1-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a French multicenter prospective study in 2008. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Apr;55(4):1734–9.
12. Microbiology, Immunology, And Molecular Genetics 101 > Johnson > Flashcards > Lecture 23 - Pathogenesis | StudyBlue [Internet]. [cited 2014 Jul 8]. Available from: <http://www.studyblue.com/notes/note/n/lecture-23-pathogenesis/deck/1418850>
13. Yamasaki O, Yamaguchi T, Sugai M, Chapuis-Cellier C, Arnaud F, Vandenesch F, Etienne J, Lina G. Clinical Manifestations of Staphylococcal Scalded-Skin Syndrome Depend on Serotypes of Exfoliative Toxins. *J Clin Microbiol*. 2005 Apr 1;43(4):1890–3.
14. Observations DermatoPath 06 no 153 [Internet]. [cited 2014 Jul 8]. Available from: <http://www.epathologies.com/sem/derm06/dpp/p38.html>

15. Our Mission | College of Biological Sciences [Internet]. [cited 2014 Jul 8]. Available from: <https://www.cbs.umn.edu/lab/ohlendorf/mission>
16. BNL | enterotoxin B and C2 [Internet]. [cited 2014 Jul 8]. Available from: <http://www.bnl.gov/biosciences/staff/Swaminathan/enterotoxin.php>
17. furoncle01.jpg (Image JPEG, 640 × 536 pixels) [Internet]. [cited 2014 Jul 8]. Available from: <http://www.atlas-dermato.org/images/furoncle01.jpg>
18. Panaris.png (Image PNG, 280 × 227 pixels) [Internet]. [cited 2014 Jul 8]. Available from: <http://www.pudendalsite.com/Panaris.png>
19. i2605.jpg (Image JPEG, 700 × 464 pixels) [Internet]. [cited 2014 Jul 8]. Available from: <http://nt.vitaba.com/img/i2605.jpg>
20. 2b752602b1eeb5b_m.png (Image PNG, 500 × 333 pixels) [Internet]. [cited 2014 Jul 8]. Available from: http://dccdn.de/pictures.doccheck.com/photos/e/8/2b752602b1eeb5b_m.png
21. Ostéomyélite du genou (enfant) [Internet]. [cited 2014 Jul 8]. Available from: <http://www.info-radiologie.ch/osteomyelite-enfant.php>
22. Dumitrescu O, Dauwalder O, Gillet Y, Vandenesch F, Etienne J, Lina G, Tristan A. Les infections communautaires à *Staphylococcus aureus* en pédiatrie : émergence des staphylocoques dorés résistants à la méticilline d'origine communautaire. *Rev Francoph Lab*. 2008 décembre;2008(407):71–80.
23. Infections à *Staphylococcus aureus* [Internet]. [cited 2014 Jul 8]. Available from: <http://cnr-staphylocoques.univ-lyon1.fr/webapp/website/website.html?id=2021394&pageId=129389>
24. Cours [Internet]. [cited 2014 Jul 8]. Available from: http://umvf.univ-nantes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_38/site/html/3.html
25. Namvar AE, Bastarahang S, Abbasi N, Ghehi GS, Farhadbakhtiarian S, Arezi P, Hosseini M, Baravati SZ, Jokar Z, Chermahin SG. Clinical characteristics of *Staphylococcus epidermidis*: a systematic review. *GMS Hyg Infect Control*. 2014;9(3):Doc23.
26. Frenay J. Précis de bactériologie clinique. Editions Eska; 2007. 1764 p.
27. Leclercq R. Résistance des staphylocoques aux antibiotiques. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2002 mai;21(5):375–83.
28. Courvalin P, Leclercq R. AntibioGramme. Editions Eska; 2012. 800 p.
29. CASFM_EUCAST_V1_0_2014.pdf [Internet]. [cited 2014 Jul 4]. Available from: http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM_EUCAST_V1_0_2014.pdf
30. Daurel C, Leclercq R. L'antibiogramme de *Staphylococcus aureus*. *Rev Francoph Lab*. 2008 décembre;2008(407):81–90.
31. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest*. 2003 May 1;111(9):1265–73.

32. Ballhausen B, Kriegeskorte A, Schleimer N, Peters G, Becker K. The *mecA* homolog *mecC* confers resistance against β -lactams in *Staphylococcus aureus* irrespective of the genetic strain background. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Jul;58(7):3791–8.
33. Paterson GK, Harrison EM, Holmes MA. The emergence of *mecC* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol*. 2014 Jan;22(1):42–7.
34. CA-SFM 2015 [Internet]. Available from: http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM_EUCAST_V1_2015.pdf
35. Daurel C, Leclercq R. Faut-il abandonner la vancomycine ? *Arch Pédiatrie*. 2010 Sep;17, Supplément 4:S121–8.
36. Rincón S, Panesso D, Díaz L, Carvajal LP, Reyes J, Munita JM, Arias CA. Resistance to “last resort” antibiotics in Gram-positive cocci: The post-vancomycin era. *Biomédica*. 2014 Apr;34:191–208.
37. Howden BP, Peleg AY, Stinear TP. The evolution of vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and heterogenous-VISA. *Infect Genet Evol*. 2014 Jan;21:575–82.
38. Hiramatsu K, Kayayama Y, Matsuo M, Aiba Y, Saito M, Hishinuma T, Iwamoto A. Vancomycin-intermediate resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. [cited 2014 Jul 10]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716514000617>
39. Schmitz F-J, Krey A, Sadurski R, Verhoef J, Milatovic D, Fluit AC, Participants for the ES. Resistance to tetracycline and distribution of tetracycline resistance genes in European *Staphylococcus aureus* isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2001 Feb 1;47(2):239–40.
40. RENNES20111027063850ptatteviTopo_SARM-UE_physiopath_2011.pdf.
41. Otter JA, French GL. Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2010 avril;10(4):227–39.
42. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, Kallen A, Limbago B, Fridkin S, National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Jan;34(1):1–14.
43. Tattevin P. Les infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) d’acquisition communautaire. *Médecine Mal Infect*. 2011 Apr;41(4):167–75.
44. Nimmo GR, Pearson JC, Collignon PJ, Christiansen KJ, Coombs GW, Bell JM, McLaws M-L, Australian Group on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolated from hospital inpatients, 2009: report from the Australian Group on Antimicrobial Resistance. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2011 Sep;35(3):237–43.
45. Agence de la santé publique du Canada. *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline dans les hôpitaux de soins de courte durée : Rapport de surveillance du 1er janvier 2008 au 31 décembre 2012. Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections, Agence de la santé publique du Canada, 2014. [Internet]. Available from: www.phac-aspc.gc.ca

46. Chen C-J, Huang Y-C. New epidemiology of *Staphylococcus aureus* infection in Asia. *Clin Microbiol Infect*. 2014 juillet;20(7):605–23.
47. Chuang Y-Y, Huang Y-C. Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Asia. *Lancet Infect Dis*. 2013 Aug;13(8):698–708.
48. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2014. [Internet]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf>
49. ECDC - Annual report of the EARS-Net (2012) [Internet]. [cited 2014 Sep 1]. Available from: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf>
50. Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) : rapport d'activité 2011-12 / Annual Report 2011-12. [Internet]. Available from: www.onerba.org
51. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé français. Données 2012. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2014. 100 p. [Internet]. Available from: <http://www.invs.sante.fr>
52. doi: 10.1016/S0000-0000(06)48101-8 - emb-48101.pdf [Internet]. [cited 2014 Jul 29]. Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/showarticlefile/61005/emb-48101.pdf>
53. Enterococcus_histological_pneumonia_01.png (Image PNG, 597 × 434 pixels) [Internet]. [cited 2014 Aug 8]. Available from: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c9/Enterococcus_histological_pneumonia_01.png
54. Enterococcus faecalis [Internet]. [cited 2014 Sep 2]. Available from: http://pictures.life.ku.dk/atlas/microatlas/food/bacteria/Enterococcus_faecalis/
55. Budzik JM, Schneewind O. Pili prove pertinent to enterococcal endocarditis. *J Clin Invest*. 2006 Oct 2;116(10):2582–4.
56. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. *Microbiology*. 2009 Jun 1;155(6):1749–57.
57. Rozdzinski E, Marre R, Susa M, Wirth R, Muscholl-Silberhorn A. Aggregation substance-mediated adherence of *Enterococcus faecalis* to immobilized extracellular matrix proteins. *Microb Pathog*. 2001 avril;30(4):211–20.
58. Waters CM, Hirt H, McCormick JK, Schlievert PM, Wells CL, Dunne GM. An amino-terminal domain of *Enterococcus faecalis* aggregation substance is required for aggregation, bacterial internalization by epithelial cells and binding to lipoteichoic acid. *Mol Microbiol*. 2004 mai;52(4):1159–71.
59. Süßmuth SD, Muscholl-Silberhorn A, Wirth R, Susa M, Marre R, Rozdzinski E. Aggregation Substance Promotes Adherence, Phagocytosis, and Intracellular Survival of *Enterococcus faecalis* within Human Macrophages and Suppresses Respiratory Burst. *Infect Immun*. 2000 Sep 1;68(9):4900–6.

60. Chuang-Smith ON, Wells CL, Henry-Stanley MJ, Dunny GM. Acceleration of *Enterococcus faecalis* Biofilm Formation by Aggregation Substance Expression in an Ex Vivo Model of Cardiac Valve Colonization. *PLoS ONE*. 2010 décembre;5(12):e15798.
61. Wells CL, Moore EA, Hoag JA, Hirt H, Dunny GM, Erlandsen SL. Inducible Expression of *Enterococcus faecalis* Aggregation Substance Surface Protein Facilitates Bacterial Internalization by Cultured Enterocytes. *Infect Immun*. 2000 Dec;68(12):7190.
62. López-Salas P, Llaca-Díaz J, Morfin-Otero R, Tinoco JC, Rodriguez-Noriega E, Salcido-Gutierrez L, González GM, Mendoza-Olazarán S, Garza-González E. Virulence and Antibiotic Resistance of *Enterococcus faecalis* Clinical Isolates Recovered from Three States of Mexico. Detection of Linezolid Resistance. *Arch Med Res*. 2013 août;44(6):422–8.
63. Borgmann S, Niklas DM, Klare I, Zabel LT, Buchenau P, Autenrieth IB, Heeg P. Two episodes of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* outbreaks caused by two genetically different clones in a newborn intensive care unit. *Int J Hyg Environ Health*. 2004 Sep;207(4):386–9.
64. Leclercq R. Entérocoques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Encyclopédie Médico-Biologique, 90-05-0155, 2006.
65. Zoletti GO, Pereira EM, Schuenck RP, Teixeira LM, Siqueira Jr. JF, dos Santos KRN. Characterization of virulence factors and clonal diversity of *Enterococcus faecalis* isolates from treated dental root canals. *Res Microbiol*. 2011 février;162(2):151–8.
66. Waters CM, Antiporta MH, Murray BE, Dunny GM. Role of the *Enterococcus faecalis* GelE protease in determination of cellular chain length, supernatant pheromone levels, and degradation of fibrin and misfolded surface proteins. *J Bacteriol*. 2003 Jun;185(12):3613–23.
67. Upadhyaya Pmg, Ravikumar K, Umapathy B. Review of virulence factors of enterococcus : An emerging nosocomial pathogen. *Indian J Med Microbiol*. 2009;27(4):301.
68. 2013-DUATB-grenoble-R_et_epidemie_Gram.pdf [Internet]. [cited 2014 Jul 3]. Available from: http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/du-grenoble/2013-DUATB-grenoble-R_et_epidemie_Gram.pdf
69. Murray BE. The life and times of the *Enterococcus*. *Clin Microbiol Rev*. 1990 Jan 1;3(1):46–65.
70. R. Leclercq. Entérocoques: antibiogramme. EMC - Biologie médicale 2006:1-5 [Article 90-05-0160].
71. Thévenot P. De l'antibiogramme à la prescription. Editions BioMérieux; 2003. 136 p.
72. Arias CA, Contreras GA, Murray BE. Management of multidrug-resistant enterococcal infections. *Clin Microbiol Infect*. 2010 juin;16(6):555–62.
73. Hughes D. Exploiting genomics, genetics and chemistry to combat antibiotic resistance. *Nat Rev Genet*. 2003 juin;4(6):432–41.
74. Marais O. Résistance de l'entérocoque à la daptomycine. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues099259450022046292](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/672650/resultatrecherche/2) [Internet]. 2011 Nov 21 [cited 2014 Oct 21]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/672650/resultatrecherche/2>

75. Résistance des entérocoques à la daptomycine expliquée. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues1773035X00420440212](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/698543/resultatrecherche/1) [Internet]. 2012 Dec 3 [cited 2014 Oct 21]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/698543/resultatrecherche/1>
76. Health AGD of. Australian Enterococcal Sepsis Outcome Programme annual report, 2013 [Internet]. Australian Government Department of Health; [cited 2015 Apr 21]. Available from: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi3804h.htm>
77. Agence de la santé publique du Canada. Infections aux entérocoques résistants à la vancomycine dans les hôpitaux canadiens de soins de courte durée : Rapport de surveillance du 1er janvier 1999 au 31 décembre 2011. Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections, Agence de la santé publique du Canada, 2013. [Internet]. Available from: www.phac-aspc.gc.ca
78. Fung HB, Kirschenbaum HL, Ojofeitimi BO. Linezolid: an oxazolidinone antimicrobial agent. *Clin Ther*. 2001 Mar;23(3):356–91.
79. Hillard J. Linezolid (Zyvox). *Prim Care Update OBGYNS*. 2002 Sep;9(5):178–80.
80. Barbachyn MR, Ford CW. Oxazolidinone Structure–Activity Relationships Leading to Linezolid. *Angew Chem Int Ed*. 2003 mai;42(18):2010–23.
81. Dutronc H, Bocquentin F, Galpérine T, Lafarie-Castet S, Dupon M. Le linézolide, premier antibiotique de la famille des oxazolidinones. *Médecine Mal Infect*. 2005 Sep;35(9):427–34.
82. Bourgeois-Nicolaos N, Doucet-Populaire F. Oxazolidinones. *EMC - Mal Infect*. 2010 Jan;7(2):1–13.
83. Bourgeois-Nicolaos N, Piriou O, Butel MJ, Doucet-Populaire F. Le linézolide : activité antibactérienne, intérêts cliniques et résistance. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2006 Nov 1;64(6):549–64.
84. Bourgeois-Nicolaos N, Rouard C, Desroches M, Doucet-Populaire F. Résistance au linézolide chez les staphylocoques. *J Anti-Infect*. 2012 Oct;14(3):108–15.
85. Mahjoub Y, Dupont H, Friggeri A, Lorne E. Linézolide : quelles en sont les indications en 2010 ? Available from: www.mapar.org/article/pdf/932
86. Betriu C, Redondo M, Palau ML, Sánchez A, Gómez M, Culebras E, Boloix A, Picazo JJ. Comparative in vitro activities of linezolid, quinupristin-dalfopristin, moxifloxacin, and trovafloxacin against erythromycin-susceptible and -resistant streptococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Jul;44(7):1838–41.
87. Mason EO, Lamberth LB, Kaplan SL. In vitro activities of oxazolidinones U-100592 and U-100766 against penicillin-resistant and cephalosporin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996 Apr;40(4):1039–40.
88. Vidal. *Vidal 2014: Le Dictionnaire*. Vidal; 2014. 3287 p.
89. Brown-Elliott BA, Ward SC, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW, Wallace RJ. In Vitro Activities of Linezolid against Multiple *Nocardia* Species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 Apr 1;45(4):1295–7.
90. Jones RN, Biedenbach DJ, Anderregg TR. In vitro evaluation of AZD2563, a new oxazolidinone, tested against unusual gram-positive species. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002 février;42(2):119–22.

91. Behra-Miellet J, Calvet L, Dubreuil L. Activity of linezolid against anaerobic bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2003 juillet;22(1):28–34.
92. Brown-Elliott BA, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW, Wallace, Jr. RJ. In Vitro Activity of Linezolid against Slowly Growing Nontuberculous Mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 May;47(5):1736–8.
93. Hung L-W, Kim H-B, Murakami S, Gupta G, Kim C-Y, Terwilliger TC. Crystal structure of AcrB complexed with linezolid at 3.5 Å resolution. *J Struct Funct Genomics*. 2013 Jun;14(2):71–5.
94. Long KS, Vester B. Resistance to Linezolid Caused by Modifications at Its Binding Site on the Ribosome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Feb 1;56(2):603–12.
95. Meka VG, Gold HS, Cooke A, Venkataraman L, Eliopoulos GM, Moellering RC, Jenkins SG. Reversion to susceptibility in a linezolid-resistant clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Oct 1;54(4):818–20.
96. Mulanovich VE, Huband MD, McCurdy SP, Lemmon MM, Lescoe M, Jiang Y, Rolston KVI, LaSala PR. Emergence of linezolid-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* in a cancer centre linked to increased linezolid utilization. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Sep 1;65(9):2001–4.
97. Campanile F, Mongelli G, Bongiorno D, Adembri C, Ballardini M, Falcone M, Menichetti F, Repetto A, Sabia C, Sartor A, Scarpato C, Tascini C, Venditti M, Zoppi F, Stefani S. Worrisome Trend of New Multiple Mechanisms of Linezolid Resistance in *Staphylococcal* Clones Diffused in Italy. *J Clin Microbiol*. 2013 Apr 1;51(4):1256–9.
98. Quiles-Melero I, García-Perea A, de Pablos M, Gómez-Gil R, Mingorance J. Resistance to linezolid in a methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* clinical isolate without previous exposure to oxazolidinones. *Int J Med Microbiol*. 2012 juillet;302(3):145–7.
99. Mendes RE, Deshpande LM, Jones RN. Linezolid update: Stable in vitro activity following more than a decade of clinical use and summary of associated resistance mechanisms. *Drug Resist Updat* [Internet]. [cited 2014 Jun 10]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368764614000077>
100. Locke JB, Hilgers M, Shaw KJ. Mutations in Ribosomal Protein L3 Are Associated with Oxazolidinone Resistance in *Staphylococci* of Clinical Origin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Dec 1;53(12):5275–8.
101. Mendes RE, Hogan PA, Streit JM, Jones RN, Flamm RK. Zyvox® Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) Program: report of linezolid activity over 9 years (2004–12). *J Antimicrob Chemother*. 2014 Jun 1;69(6):1582–8.
102. Interactions médicamenteuses - Thésaurus. ANSM, Janvier 2015 [Internet]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/900cfbea1323fcba007143b2ee4481f0.pdf
103. Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan T, Grucz RG. In Vitro Activities of Daptomycin, Vancomycin, Linezolid, and Quinupristin-Dalfopristin against *Staphylococci* and *Enterococci*, Including Vancomycin-Intermediate and -Resistant Strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Apr;44(4):1062–6.
104. Baos E, Candel FJ, Merino P, Pena I, Picazo JJ. Characterization and monitoring of linezolid-resistant clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* in an intensive care unit 4 years after an outbreak of infection by cfr-mediated linezolid-resistant *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013 juillet;76(3):325–9.

105. Cui L, Wang Y, Li Y, He T, Schwarz S, Ding Y, Shen J, Lv Y. Cfr-Mediated Linezolid-Resistance among Methicillin-Resistant Coagulase-Negative Staphylococci from Infections of Humans. Cloeckert A, editor. PLoS ONE. 2013 Feb 20;8(2):e57096.
106. Tewhey R, Gu B, Kelesidis T, Charlton C, Bobenchik A, Hindler J, Schork NJ, Humphries RM. Mechanisms of Linezolid Resistance among Coagulase-Negative Staphylococci Determined by Whole-Genome Sequencing. mBio. 2014 Jul 1;5(3):e00894–14.
107. Xu H, Tian R, Li Y, Chen D, Liu Y, Hu Y, Xiao F. Ribosomal Protein L3 Mutations are Associated with cfr-Mediated Linezolid Resistance in Clinical Isolates of Staphylococcus cohnii. Curr Microbiol. 2015 Mar 1;70(6):840–5.
108. Kosowska-Shick K, Julian KG, McGhee PL, Appelbaum PC, Whitener CJ. Molecular and epidemiologic characteristics of linezolid-resistant coagulase-negative staphylococci at a tertiary care hospital. Diagn Microbiol Infect Dis. 2010 Sep;68(1):34–9.
109. Rajan V, Kumar VGS, Gopal S. A cfr-positive clinical staphylococcal isolate from India with multiple mechanisms of linezolid-resistance. Indian J Med Res. 2014 Mar;139(3):463–7.
110. Chen H, Wu W, Ni M, Liu Y, Zhang J, Xia F, He W, Wang Q, Wang Z, Cao B, Wang H. Linezolid-resistant clinical isolates of enterococci and Staphylococcus cohnii from a multicentre study in China: molecular epidemiology and resistance mechanisms. Int J Antimicrob Agents. 2013 Oct;42(4):317–21.
111. Endimiani A, Blackford M, Dasenbrook EC, Reed MD, Bajaksouszian S, Hujer AM, Rudin SD, Hujer KM, Perreten V, Rice LB, Jacobs MR, Konstan MW, Bonomo RA. Emergence of Linezolid-Resistant Staphylococcus aureus after Prolonged Treatment of Cystic Fibrosis Patients in Cleveland, Ohio. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Apr 1;55(4):1684–92.
112. Wong A, Reddy SP, Smyth DS, Aguero-Rosenfeld ME, Sakoulas G, Robinson DA. Polyphyletic Emergence of Linezolid-Resistant Staphylococci in the United States. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Feb 1;54(2):742–8.
113. Mendes RE, Deshpande LM, Farrell DJ, Spanu T, Fadda G, Jones RN. Assessment of linezolid resistance mechanisms among Staphylococcus epidermidis causing bacteraemia in Rome, Italy. J Antimicrob Chemother. 2010 Nov 1;65(11):2329–35.
114. Hill RLR, Kearns AM, Nash J, North SE, Pike R, Newson T, Woodford N, Calver R, Livermore DM. Linezolid-resistant ST36 methicillin-resistant Staphylococcus aureus associated with prolonged linezolid treatment in two paediatric cystic fibrosis patients. J Antimicrob Chemother. 2010 Mar 1;65(3):442–5.
115. Russo A, Campanile F, Falcone M, Tascini C, Bassetti M, Goldoni P, Trancassini M, Della Siega P, Menichetti F, Stefani S, Venditti M. Linezolid-resistant staphylococcal bacteraemia: A multicentre case–case–control study in Italy. Int J Antimicrob Agents. 2015 Mar;45(3):255–61.
116. Barros M, Branquinho R, Grosso F, Peixe L, Novais C. Linezolid-Resistant *Staphylococcus epidermidis*, Portugal, 2012. Emerg Infect Dis. 2014 May;20(5):903–5.
117. Toh S-M, Xiong L, Arias CA, Villegas MV, Lolans K, Quinn J, Mankin AS. Acquisition of a natural resistance gene renders a clinical strain of methicillin-resistant Staphylococcus aureus resistant to the synthetic antibiotic linezolid. Mol Microbiol. 2007;64(6):1506–14.

118. Feßler AT, Calvo N, Gutiérrez N, Bellido JLM, Fajardo M, Garduño E, Monecke S, Ehricht R, Kadlec K, Schwarz S. Cfr-mediated linezolid resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus haemolyticus* associated with clinical infections in humans: two case reports. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Jan 1;69(1):268–70.
119. Bender J, Strommenger B, Steglich M, Zimmermann O, Fenner I, Lensing C, Dagwadordsch U, Kekulé AS, Werner G, Layer F. Linezolid resistance in clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* from German hospitals and characterization of two cfr-carrying plasmids. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Jun 1;70(6):1630–8.
120. Gales AC, Sader HS, Andrade SS, Lutz L, Machado A, Barth AL. Emergence of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* during treatment of pulmonary infection in a patient with cystic fibrosis. *Int J Antimicrob Agents.* 2006 avril;27(4):300–2.
121. Cidral TA, Carvalho MC, Figueiredo AMS, de Melo MCN. Emergence of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci resistant to linezolid with rRNA gene C2190T and G2603T mutations. *APMIS.* 2015 juillet;n/a – n/a.
122. Raiane Cardoso Chamon NLPI. Linezolid-resistant *Staphylococcus haemolyticus* and *Staphylococcus hominis*: Single and double mutations at the domain V of 23S rRNA among isolates from a Rio de Janeiro hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;80(4).
123. Tian Y, Li T, Zhu Y, Wang B, Zou X, Li M. Mechanisms of linezolid resistance in staphylococci and enterococci isolated from two teaching hospitals in Shanghai, China. *BMC Microbiol.* 2014 Nov 25;14(1):292.
124. Chen H, Yang Q, Zhang R, He W, Ma X, Zhang J, Xia F, Zhao F, Cao J, Liu Y, Wu W, Hu D, Wang Q, Zhao C, Zhang F, Wang X, Wang Z, Li H, Wang H. In vitro antimicrobial activity of the novel oxazolidinone tedizolid and comparator agents against *Staphylococcus aureus* and linezolid-resistant Gram-positive pathogens: a multicentre study in China. *Int J Antimicrob Agents.* 2014 Sep;44(3):276–7.
125. Huang Y, Xu Y, Liu G, Mei Y, Xia W, Xu T, Gu B, Pan S. Emergence of linezolid resistance in a clinical *Staphylococcus capitis* isolate from Jiangsu Province of China in 2012. *J Thorac Dis.* 2014 May;6(5):E48–53.
126. Zhou W, Niu D, Cao X, Ning M, Zhang Z, Shen H, Zhang K. Clonal dissemination of linezolid-resistant *Staphylococcus capitis* with G2603T mutation in domain V of the 23S rRNA and the cfr gene at a tertiary care hospital in China. *BMC Infect Dis.* 2015 Feb 26;15(1):97.
127. Arias CA, Vallejo M, Reyes J, Panesso D, Moreno J, Castañeda E, Villegas MV, Murray BE, Quinn JP. Clinical and Microbiological Aspects of Linezolid Resistance Mediated by the cfr Gene Encoding a 23S rRNA Methyltransferase. *J Clin Microbiol.* 2008 Mar;46(3):892–6.
128. An D, Lee MY, Jeong TD, Sung H, Kim M-N, Hong S-B. Co-emergence of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecium* in a patient with methicillin-resistant *S. aureus* pneumonic sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011 février;69(2):232–3.
129. Román F, Roldán C, Trincado P, Ballesteros C, Carazo C, Vindel A. Detection of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* with 23S rRNA and novel L4 riboprotein mutations in a cystic fibrosis patient in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 May;57(5):2428–9.
130. Sierra JM, Camoez M, Tubau F, Gasch O, Pujol M, Martin R, Domínguez MA. Low Prevalence of Cfr-Mediated Linezolid Resistance among Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in a Spanish Hospital: Case

Report on Linezolid Resistance Acquired during Linezolid Therapy. Rohde H, editor. PLoS ONE. 2013 Mar 15;8(3):e59215.

131. Sánchez García M, De la Torre M, Morales G, et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant staphylococcus aureus in an intensive care unit. JAMA. 2010 juin;303(22):2260–4.
132. Morales G, Picazo JJ, Baos E, Candel FJ, Arribi A, Peláez B, Andrade R, Torre M-Á de la, Fereres J, Sánchez-García M. Resistance to Linezolid Is Mediated by the cfr Gene in the First Report of an Outbreak of Linezolid-Resistant Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis. 2010 Mar 15;50(6):821–5.
133. Rodríguez-Rojas L, Castellanos-Monedero JJ, Gálvez-González J. Linezolid resistant Staphylococcus epidermidis in a patient with a knee replacement. Rev Esp Cir Ortopédica Traumatol Engl Ed. 2012 Jan;56(1):51–3.
134. Seral C, Sáenz Y, Algarate S, Duran E, Luque P, Torres C, Castillo FJ. Nosocomial outbreak of methicillin- and linezolid-resistant Staphylococcus epidermidis associated with catheter-related infections in intensive care unit patients. Int J Med Microbiol. 2011 avril;301(4):354–8.
135. Rodríguez-Aranda A, Daskalaki M, Villar J, Sanz F, Otero JR, Chaves F. Nosocomial spread of linezolid-resistant Staphylococcus haemolyticus infections in an intensive care unit. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009 avril;63(4):398–402.
136. Calvo J, Cano M, Marín M, Cercenado E, Martínez-Martínez L. P887 Linezolid resistance in clinical isolates of Staphylococcus haemolyticus. Int J Antimicrob Agents. 2007 Mar;29, Supplement 2:S230.
137. Tazi A, Chapron J, Touak G, Longo M, Hubert D, Collobert G, Dusser D, Poyart C, Morand PC. Rapid emergence of resistance to linezolid and mutator phenotypes in Staphylococcus aureus isolates from an adult cystic fibrosis patient. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Oct;57(10):5186–8.
138. Grare M, Riu B, Laurent F, Archambaud M, Conil J-M, Ouhammou K, Ruiz S, Cougot P, Fourcade O, Georges B. Résistance au linézolide par mutation T2504A chez Staphylococcus epidermidis au CHU de Toulouse. Ann Fr Anesth Réanimation. 2013 Sep;32, Supplement 1:A330.
139. Mihaila L, Defrance G, Levesque E, Ichai P, Garnier F, Derouin V, Decousser JW, Doucet-Populaire F, Bourgeois-Nicolaos N. A dual outbreak of bloodstream infections with linezolid-resistant Staphylococcus epidermidis and Staphylococcus pettenkoferi in a liver Intensive Care Unit. Int J Antimicrob Agents. 2012 Nov;40(5):472–4.
140. Pournaras S, Ntokou E, Zarkotou O, Ranellou K, Themeli-Digalaki K, Stathopoulos C, Tsakris A. Linezolid Dependence in Staphylococcus epidermidis Bloodstream Isolates. Emerg Infect Dis. 2013 Jan;19(1):129–32.
141. Liakopoulos A, Neocleous C, Klapsa D, Kanellopoulou M, Spiliopoulou I, Mathiopoulou KD, Papafrangas E, Petinaki E. A T2504A mutation in the 23S rRNA gene responsible for high-level resistance to linezolid of Staphylococcus epidermidis. J Antimicrob Chemother. 2009 Jul 1;64(1):206–7.
142. Thool V, Bhoosreddy G, Wadher B. Detection of resistance to linezolid in Staphylococcus aureus infecting orthopedic patients. Indian J Pathol Microbiol. 2012;55(3):361.

143. Rai S, Niranjana DK, Kaur T, Singh NP, Hada V, Kaur IR. Detection of the classical G2576U mutation in linezolid resistant *Staphylococcus aureus* along with isolation of linezolid resistant *Enterococcus faecium* from a patient on short-term linezolid therapy: First report from India. *Indian J Med Microbiol*. 2015 Jan 1;33(1):21.
144. Peer MA, Nasir RA, Kakru DK, Fomda BA, Bashir G, Sheikh IA. Sepsis due to linezolid resistant *Staphylococcus cohnii* and *Staphylococcus kloosii*: First reports of linezolid resistance in coagulase negative staphylococci from India. *Indian J Med Microbiol*. 2011 Jan 1;29(1):60.
145. Gupta V, Garg S, Jain R, Garg S, Chander J. Linezolid resistant *Staphylococcus haemolyticus*: First case report from India. *Asian Pac J Trop Med*. 2012 Oct;5(10):837–8.
146. O'Connor C, Powell J, Finnegan C, O'Gorman A, Barrett S, Hopkins KL, Pichon B, Hill R, Power L, Woodford N, Coffey JC, Kearns A, O'Connell NH, Dunne CP. Incidence, management and outcomes of the first cfr-mediated linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* outbreak in a tertiary referral centre in the Republic of Ireland. *J Hosp Infect*. 2015 Oct;90(4):316–21.
147. Bongiorno D, Campanile F, Mongelli G, Baldi MT, Provenzano R, Reali S, Russo CL, Santagati M, Stefani S. DNA methylase modifications and other linezolid resistance mutations in coagulase-negative staphylococci in Italy. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Nov 1;65(11):2336–40.
148. Mazzariol A, Cascio GL, Kocsis E, Maccacaro L, Fontana R, Cornaglia G. Outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus haemolyticus* in an Italian intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011 Jul 27;31(4):523–7.
149. Yoshida K, Shoji H, Niki Y, Hanaki H, Yanagisawa C, Ikeda-Dantsuji Y, Fukuchi K, Adachi M. Linezolid-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated after long-term, repeated use of linezolid. *J Infect Chemother*. 2009;15(6):417–9.
150. Ikeda-Dantsuji Y, Hanaki H, Sakai F, Yanagisawa C, Nakae T, Sakai F, Tomono K, Takesue Y, Honda J, Nonomiya Y, Suwabe A, Nagura O, Yanagihara K, Mikamo H, Fukuchi K, Kaku M, Kohno S, Yoshida K, Niki Y. Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from 2006 through 2008 at six hospitals in Japan. *J Infect Chemother*. 2011;17(1):45–51.
151. Takaya A, Kimura A, Sato Y, Ishiwada N, Watanabe M, Matsui M, Shibayama K, Yamamoto T. Molecular characterization of linezolid-resistant CoNS isolates in Japan. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Nov 6;dku443.
152. Mendes RE, Deshpande L, Rodriguez-Noriega E, Ross JE, Jones RN, Morfin-Otero R. First Report of Staphylococcal Clinical Isolates in Mexico with Linezolid Resistance Caused by cfr: Evidence of In Vivo cfr Mobilization. *J Clin Microbiol*. 2010 Aug;48(8):3041–3.
153. Wilson P, Andrews JA, Charlesworth R, Walesby R, Singer M, Farrell DJ, Robbins M. Linezolid resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*. 2003 Jan 1;51(1):186–8.
154. Tekin A, Dal T, Deveci Ö, Tekin R, Özcan N, Atmaca S, Dayan S. In vitro susceptibility to methicillin, vancomycin and linezolid of staphylococci isolated from bloodstream infections in eastern Turkey. *Braz J Microbiol*. 2014;45(3):829.
155. Hong T, Li X, Wang J, Sloan C, Cicogna C. Sequential Linezolid-Resistant *Staphylococcus epidermidis* Isolates with G2576T Mutation. *J Clin Microbiol*. 2007 Oct;45(10):3277–80.

156. Yu Z, Chen Z, Cheng H, Zheng J, Pan W, Yang W, Deng Q. Recurrent linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* infection in a patient with pneumonia. *Int J Infect Dis* [Internet]. [cited 2014 Nov 27]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S120197121401577X>
157. Patel SN, Memari N, Shahinas D, Toye B, Jamieson FB, Farrell DJ. Linezolid resistance in *Enterococcus faecium* isolated in Ontario, Canada. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013 décembre;77(4):350–3.
158. Diaz L, Kiratisin P, Mendes RE, Panesso D, Singh KV, Arias CA. Transferable Plasmid-Mediated Resistance to Linezolid Due to *cfr* in a Human Clinical Isolate of *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jul 1;56(7):3917–22.
159. Halle E, Padberg J, Rosseau S, Klare I, Werner G, Witte W. Linezolid-Resistant *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* Isolated from a Septic Patient: Report of First Isolates in Germany. *Infection*. 2004 Jun 1;32(3):182–3.
160. Schulte B, Klare I, Strommenger B, Werner G, Autenrieth IB, Bahrs C, Heeg P, Borgmann S. Linezolid-resistant *E. faecium* isolated from an open joint fracture: A report of the first isolate from Italy? *Int J Hyg Environ Health*. 2005 Nov 18;208(6):477–80.
161. Mutschler M, Trojan S, Defosse JM, Helmers A, Probst C, Bouillon B, Wappler F, Sakka SG. Severe sepsis caused by a linezolid-resistant *Enterococcus faecium* in a 10-year-old girl after multiple trauma. *Int J Infect Dis*. 2013 juin;17(6):e466–7.
162. Seedat J, Zick G, Klare I, Konstabel C, Weiler N, Sahly H. Rapid Emergence of Resistance to Linezolid during Linezolid Therapy of an *Enterococcus faecium* Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Dec 1;50(12):4217–9.
163. Swoboda S, Fritz S, Martignoni ME, Feldhues RA, Hoppe-Tichy T, Buchler MW, Geiss HK. Varying linezolid susceptibility of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates during therapy: a case report. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Oct 1;56(4):787–9.
164. Johnson AP, Tysall L, Stockdale MV, Woodford N, Kaufmann ME, Warner M, Livermore DM, Asboth F, Allerberger FJ. Emerging linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolated from two Austrian patients in the same intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2002 Oct;21(10):751–4.
165. Lin D, Guo Y, Chen C, Fuzhu Y, Xiao S, Zhu D, Wang M, Xu X. Draft Genome Sequence of Linezolid-Resistant *Enterococcus faecalis* Clinical Isolate HS0914. *Genome Announc*. 2014 Aug 28;2(4):e00782–14.
166. Wang L, He Y, Xia Y, Wang H, Liang S. Investigation of mechanism and molecular epidemiology of linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* in China. *Infect Genet Evol*. 2014 août;26:14–9.
167. Bae H-G, Sung H, Kim M-N, Lee E-J, Koo Lee S. First report of a linezolid- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strain in Korea. *Scand J Infect Dis*. 2006 Jan 1;38(5):383–6.
168. Hegstad K, Longva J-Å, Hide R, Aasnæs B, Lunde TM, Simonsen GS. Cluster of linezolid-resistant *Enterococcus faecium* ST117 in Norwegian hospitals. *Scand J Infect Dis*. 2014 Aug 19;1–4.

169. Gómez-Gil R, Romero-Gómez MP, García-Arias A, Ubeda MG, Busselo MS, Cisterna R, Gutiérrez-Altés A, Mingorance J. Nosocomial outbreak of linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* infection in a tertiary care hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009 Oct;65(2):175–9.
170. Cercenado E, Marin M, Cuevas O, Bouza E. P889 Emergence of linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* in Spain and rapid characterisation by real-time PCR. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 Mar;29, Supplement 2:S230.
171. Sánchez-Díaz AM, Cuartero C, Lozano S, Rodríguez JD, Alonso JM, Quiles-Melero I, López J, Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Emergence and Long-Lasting Persistence of Linezolid-Resistant *Enterococcus faecium*-ST117 in an Oncohematologic Patient After a Nine-Day Course of Linezolid. *Microb Drug Resist*. 2013;20(1):17–21.
172. Ntokou E, Stathopoulos C, Kristo I, Dimitroulia E, Labrou M, Vasdeki A, Makris D, Zakynthinos E, Tsakris A, Pournaras S. Intensive care unit dissemination of multiple clones of linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Aug 1;67(8):1819–23.
173. Souli M, Sakka V, Galani I, Antoniadou A, Galani L, Siafakas N, Zerva L, Fytrou H, Tsiodras S, Giamarellou H. Colonisation with vancomycin- and linezolid-resistant *Enterococcus faecium* in a university hospital: molecular epidemiology and risk factor analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2009 février;33(2):137–42.
174. Kumar S, Bandyopadhyay M, Chatterjee M, Mukhopadhyay P, Poddar S, Banerjee P. The first linezolid-resistant *Enterococcus faecium* in India: High level resistance in a patient with no previous antibiotic exposure. *Avicenna J Med*. 2014;4(1):13.
175. Hosseini Doust R, Yasliany Fard S, Mohabati Mobarez A. P1834 Detection of linezolid-resistant, vancomycin-resistant *Enterococcus* strain in Iran. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 Mar;29, Supplement 2:S525.
176. O'Driscoll C, Murphy V, Doyle O, Wrenn C, Flynn A, O'Flaherty N, Fenelon LE, Schaffer K, FitzGerald SF. First outbreak of linezolid-resistant vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in an Irish hospital, February to September 2014. *J Hosp Infect* [Internet]. [cited 2015 Nov 6]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195670115003631>
177. Boo TW, Hone R, Sheehan G, Walsh M. Isolation of linezolid-resistant *Enterococcus faecalis*. *J Hosp Infect*. 2003 Apr;53(4):312–3.
178. Bonora MG, Solbiati M, Stepan E, Zorzi A, Luzzani A, Catania MR, Fontana R. Emergence of Linezolid Resistance in the Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Multilocus Sequence Typing C1 Epidemic Lineage. *J Clin Microbiol*. 2006 Mar 1;44(3):1153–5.
179. Nihonyanagi S, Adachi Y, Onuki T, Nakazaki N, Hirata Y, Fujiki K, Takayama Y, Kanoh Y, Bandoh Y, Dantsuji Y, Hanaki H, Sunakawa K. [Emergence of linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* strains from two inpatients in a pediatric ward]. *Kansenshōgaku Zasshi J Jpn Assoc Infect Dis*. 2012 Sep;86(5):555–62.
180. Thilesen CM, Bjørang O, Skrede T, Aronsen T, Aasnæs B, Sundsfjord A, Hegstad K. Emergence of mutation-based linezolid-resistant invasive *Enterococcus faecalis* in a haemodialysis patient in Norway. *APMIS*. 2014 Jan 1;122(1):83–4.
181. Krawczyk B, Samet A, Bronk M, Hellmann A, Kur J. Emerging linezolid-resistant, vancomycin resistant *Enterococcus faecium* from a patient of a haematological unit in Poland. *Pol J Microbiol Pol Tow Mikrobiol Pol Soc Microbiol*. 2004;53(3):193–6.

182. Auckland C, Teare L, Cooke F, Kaufmann ME, Warner M, Jones G, Bamford K, Ayles H, Johnson AP. Linezolid-resistant enterococci: report of the first isolates in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother.* 2002 Nov 1;50(5):743–6.
183. Bevan ER, Roberts A, Corless CE, Neal TJ. Bacteremia Caused by Linezolid-Resistant *Enterococcus faecium* in Liverpool, United Kingdom. *Clin Microbiol Newsl.* 2014 juin;36(11):84–6.
184. Ruggero KA, Schroeder LK, Schreckenberger PC, Mankin AS, Quinn JP. Nosocomial superinfections due to linezolid-resistant *Enterococcus faecalis*: evidence for a gene dosage effect on linezolid MICs. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003 Nov;47(3):511–3.
185. Hayakawa K, Marchaim D, Pogue JM, Ho K, Parveen S, Nanjireddy P, Sunkara B, Singla M, Jagadeesh KK, Moshos JA, Bommarito S, Mroue R, Farhat M, Obeid T, Chaudhry A, Vadlamudi G, Lephart PR, Martin ET, Rybak MJ, Kaye KS. Predictors and outcomes of linezolid-resistant vancomycin-resistant *Enterococcus*: A case-control study. *Am J Infect Control.* 2012 décembre;40(10):e261–3.
186. Bassetti M, Farrel PA, Callan DA, Topal JE, Dembry LM. Emergence of linezolid-resistant *Enterococcus faecium* during treatment of enterococcal infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2003 juin;21(6):593–4.
187. Jones RN, Della-Latta P, Lee LV, Biedenbach DJ. Linezolid-resistant *Enterococcus faecium* isolated from a patient without prior exposure to an oxazolidinone: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002 février;42(2):137–9.
188. Dibo I, Pillai SK, Gold HS, Baer MR, Wetzler M, Slack JL, Hazamy PA, Ball D, Hsiao CB, McCarthy PL, Segal BH. Linezolid-Resistant *Enterococcus faecalis* Isolated from a Cord Blood Transplant Recipient. *J Clin Microbiol.* 2004 Apr 1;42(4):1843–5.
189. Rahim S, Pillai SK, Gold HS, Venkataraman L, Inglima K, Press RA. Linezolid-Resistant, Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Infection in Patients without Prior Exposure to Linezolid. *Clin Infect Dis.* 2003 Jun 1;36(11):e146–8.
190. Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP. Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. *The Lancet.* 2001 avril;357(9263):1179.
191. Herrero IA, Issa NC, Patel R. Nosocomial Spread of Linezolid-Resistant, Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med.* 2002 Mar 14;346(11):867–9.
192. casfm_2006 - casfm_2006.pdf [Internet]. [cited 2015 Aug 4]. Available from: http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm_2006.pdf
193. CASFM2013vjuin.pdf [Internet]. [cited 2015 Aug 4]. Available from: <http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM2013vjuin.pdf>
194. Surveillance de la consommation des antibiotiques ATB-Raisin – Résultats 2013. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015. 113 p. [Internet]. Available from: <http://www.invs.sante.fr>
195. Akpabie A, Naga H, Giraud K, Al Rahiss R, Nadai S. Résistance au linézolide de *Staphylococcus aureus* avant inscription au livret du médicament. *Pathol Biol.* 2004 Oct;52(8):493–6.

196. Mendes RE, Deshpande LM, Bonilla HF, Schwarz S, Huband MD, Jones RN, Quinn JP. Dissemination of a pSCFS3-Like cfr-Carrying Plasmid in *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* Clinical Isolates Recovered from Hospitals in Ohio. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jul 1;57(7):2923–8.
197. Miragaia M, Thomas JC, Couto I, Enright MC, de Lencastre H. Inferring a population structure for *Staphylococcus epidermidis* from multilocus sequence typing data. *J Bacteriol*. 2007 Mar;189(6):2540–52.
198. Potoski BA, Adams J, Clarke L, Shutt K, Linden PK, Baxter C, Pasculle AW, Capitano B, Peleg AY, Paterson DL, Szabo D. Epidemiological Profile of Linezolid-Resistant Coagulase-Negative *Staphylococci*. *Clin Infect Dis*. 2006 Jul 15;43(2):165–71.
199. Rapport national trame - ATB13_RapportNational.pdf [Internet]. [cited 2015 Aug 25]. Available from: http://www.cclinparisnord.org/ATB/2013/ATB13_RapportNational.pdf
200. Bourdon N. Épidémiologie de la résistance aux antibiotiques chez les entérocoques en France. *J Anti-Infect*. 2011 Mar;13(1):2–11.
201. Barber KE, Smith JR, Raut A, Rybak MJ. Evaluation of tedizolid against *Staphylococcus aureus* and enterococci with reduced susceptibility to vancomycin, daptomycin or linezolid. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Oct 16;dkv302.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2015/2016

Nom : Roosen
Prénom : Gabrielle

Titre du mémoire / thèse : ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE DU LINEZOLIDE SUR DES SOUCHES INVASIVES DE STAPHYLOCOQUES ET D'ENTEROCOQUES ISOLEES DANS LES HOPITAUX DU NORD-PAS DE CALAIS : ETUDE FOCUS-2.

Mots-clés : Résistance, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, linézolide, Nord-Pas de Calais.

Résumé :

Le linézolide est le premier né d'une nouvelle famille d'antibiotique. Il est actif sur les cocci à Gram positif et particulièrement sur les souches de *S.aureus* résistant à la méticilline (SARM) et *E.faecalis* résistant à la vancomycine (ERV). L'émergence de résistance reste rare et elle est le plus souvent associée à des infections invasives, à la présence de matériels étrangers (cathéters artériels par exemple) et à l'utilisation prolongée de l'antibiotique.

L'étude Focus-2 intervient après plus de 10ans d'utilisation du linézolide en France et elle a eu pour but de faire un état de la sensibilité des staphylocoques et des entérocoques retrouvés lors d'infections invasives.

Sur 493 souches, seules 7 étaient résistantes au linézolide et elles appartenaient toutes à l'espèce *S.epidermidis*. 6 souches ont été isolées chez des patients ayant reçu du linézolide et pour ces 6 souches, les CMI étaient $\geq 256\text{mg/L}$. La septième souche a été isolée chez un patient n'ayant jamais reçu de linézolide et pour laquelle la CMI était égale à 16mg/L .

Membres du jury :

Président : Madame le Professeur Anne GOFFARD

**Assesseurs : Madame le Professeur Anne DECOSTER
Monsieur le Docteur Pierre PATOZ**

Directeur : Monsieur le Docteur Christian CATTOEN