

Séance dédiée : « Les bactéries multirésistantes »

COMMUNICATION

Les bactéries à Gram positives multirésistantes : probabilités de résistance ? Que craindre ?

MOTS-CLÉS : ENTEROCOCCUS. STAPHYLOCOCCUS. MULTIRÉSISTANCE BACTÉRIENNE

Gram positive multi-drug resistance: what probability and fear?

KEY-WORDS (Index medicus): ENTEROCOCCUS. STAPHYLOCOCCUS. DRUG RESISTANCE, MULTIPLE, BACTERIAL

Gérard LINA *, Vincent CATTOIR **

M. Vincent CATTOIR déclare avoir reçu des honoraires de Sanofi-Aventis, AstraZeneca et Astellas.

M. Gérard LINA déclare des activités d'évaluations scientifiques et de recherche de Pfizer et Novartis et avoir reçu des honoraires de Pfizer.

RÉSUMÉ

La morbidité et la mortalité des infections provoquées par des bactéries à Gram positif sont augmentées lors d'infections avec des souches multi-résistantes. Cette situation est devenue particulièrement préoccupante pour les staphylocoques et les entérocoques. Ces deux familles bactériennes ont montré au cours de l'histoire une incroyable faculté à s'adapter rapidement à la pression antibiotique par acquisition de résistance. Plusieurs vagues épidémiques de Staphylococcus aureus résistant à la méticilline se sont succédées, permettant à chaque fois d'envahir de nouvelles niches écologiques. Il en est de même pour les

* INSERM U1111, équipe Pathogénie des staphylocoques, Université Lyon 1, 7 Rue Guillaume Paradin — 690082 Lyon ; e-mail : gerard.lina@chu-lyon.fr

** CNR de la Résistance aux Antibiotiques (laboratoire associé Entérocoques), Service de Microbiologie, CHU de Caen, Av. Côte de Nacre — 14033 Caen cedex 9 ;
e-mail : cattoir-v@chu-caen.fr

Tirés à part : Professeur Gérard LINA, même adresse.

Article reçu le 27 février 2014

entérocoques résistant aux glycopeptides, notamment pour Enterococcus faecium. Certains épisodes épidémiques se traduisent par la sélection de souches plus virulentes et plus résistantes aux antibiotiques. L'observation récente d'échange de gènes de résistance entre ces deux espèces fait craindre le risque d'épidémie de souches de S. aureus hautement résistantes et hautement virulentes.

SUMMARY

Antibiotic resistance in Gram-positive bacteria already has a significant impact on morbidity and mortality. The situation is particularly alarming in the case of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and glycopeptide-resistant Enterococcus faecium, which have shown an ability to spread to new ecological niches and to generate new clones with both increased drug resistance and increased virulence. The potential for genetic exchanges between these two species raises the specter of highly resistant and virulent S. aureus strains.

INTRODUCTION

Les antibiotiques sont des molécules naturelles ou synthétiques capables de détruire les bactéries ou de bloquer leur croissance. La résistance aux antibiotiques se définit comme la capacité d'une bactérie à résister à l'effet des antibiotiques aux concentrations d'utilisation médicale. La résistance bactérienne aux antibiotiques est ancienne et en partie antérieure à leur découverte et utilisation médicale [1]. Elle touche l'ensemble des espèces bactériennes et notamment les bactéries à Gram positif. L'accumulation de mécanismes de résistance naturelle et acquise peut rendre certaines souches de bactéries sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques. Elles sont alors appelées bactéries multi-résistantes. Cette multi-résistance bactérienne aux antibiotiques est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité des infections [2]. Parmi les bactéries à Gram positif, les phénomènes de multi-résistance les plus préoccupants concernent les staphylocoques résistants à la méticilline et les entérocoques résistants aux glycopeptides [3].

***Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline**

S. aureus est un commensal de l'homme. Les sites principaux de colonisation sont le vestibule nasal, suivi du rhinopharynx et plus rarement du tube digestif et du périnée [4]. Cette colonisation, asymptomatique, est soit permanente soit intermittente, et correspond à un temps donné à environ 20-30 % des individus qui sont colonisés. À partir de ces sites, la transmission des souches entre individus se fait principalement par les mains.

S. aureus n'est pas uniquement un commensal de l'homme, c'est aussi l'une des principales bactéries responsables d'infection humaine en situation communautaire et hospitalière [5]. Ce sont principalement des infections cutanées superficielles, mais pouvant parfois se compliquer par extension locale, régionale et dissémination

hématogène en infections profondes sévères telles que des infections ostéo-articulaires, des septicémies et des endocardites infectieuses. Les infections nosocomiales à *S. aureus* sont surtout des infections sur matériel, pneumopathies acquises sous ventilation et des infections de site opératoire.

S. aureus a une incroyable faculté à s'adapter rapidement à la pression antibiotique par acquisition de résistance. En effet, dès l'utilisation de la pénicilline G dans les années 40, les premières souches résistantes sont apparues [6]. Cette résistance est liée à l'acquisition d'un plasmide producteur de pénicillinase [7]. La prévalence des souches de *S. aureus* contenant ce plasmide n'a cessé d'augmenter pour atteindre 90-95 % isolats cliniques dès les années 1960, rendant cet antibiotique initialement très efficace contre les staphylocoques inutilisables [8]. Cette diffusion est attribuable à l'utilisation généralisée des pénicillines, responsable de la sélection de souches résistantes à cet antibiotique.

Le deuxième exemple concerne les pénicillines M (mécicilline, oxacilline). Ces antibiotiques, résistants aux pénicillinases de *S. aureus* sont et restent les antibiotiques de choix dans le traitement des infections staphylococciques. L'introduction de cet antibiotique en 1959 a été de la même façon à l'origine de la sélection de souche de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) dès 1961, soit uniquement deux ans après leur introduction [9]. La résistance à la méticilline est liée à l'acquisition d'un gène supplémentaire *mec* codant pour une « protéine liant la pénicilline » (PLP) additionnel dénommé PLP2a ou PLP2c en fonction du type de gène *mec* [10-12]. Les PLP sont impliqués dans la biosynthèse et le remaniement du peptidoglycane. La résistance des SARM au bêtalactamine s'explique par la faible affinité des bêtalactamines aux PLP2a et PLP2c. Les gènes *mec* sont portés par des éléments génétiques mobiles appelés « staphylococcal cassette chromosome » (*SCCmec*) intégrés dans le chromosome [13, 14]. Ces fragments d'ADN, présents chez tous les SARM, varient en taille et composition, onze types *SCCmec* ont été décrits à ce jour [15]. Certains *SCCmec* contiennent des gènes de résistances supplémentaires localisés dans les plasmides intégrés codant pour des résistances aux aminosides, macrolides et cyclines, rendant la souche multi-résistante. Les *SCCmec* contiennent aussi des gènes de recombinases responsables de l'intégration et de l'excision de l'élément génétique. Il existe donc en fonction du fond génétique de la souche de *S. aureus* et du type de *SCCmec* acquis, une multitude de SARM différents.

La première épidémie de SARM en milieu hospitalier est survenue en Angleterre dès 1963 [16]. Depuis, des souches de SARM se sont diversifiées [17] et les souches de SARM ont diffusé d'hôpitaux en hôpitaux sur l'ensemble de la planète pour atteindre une incidence moyenne d'environ 30 % dans de nombreux pays. La mortalité associée aux infections invasives à SARM est d'environ 20 % faisant des infections à SARM une des causes principales de mortalité d'origine bactérienne [18]. Le cantonnement pendant 30 ans des SARM à l'hôpital a été attribué à l'avantage sélectif que leur procure la résistance aux antibiotiques vis-à-vis des souches sensibles à la méticilline dans cet écosystème.

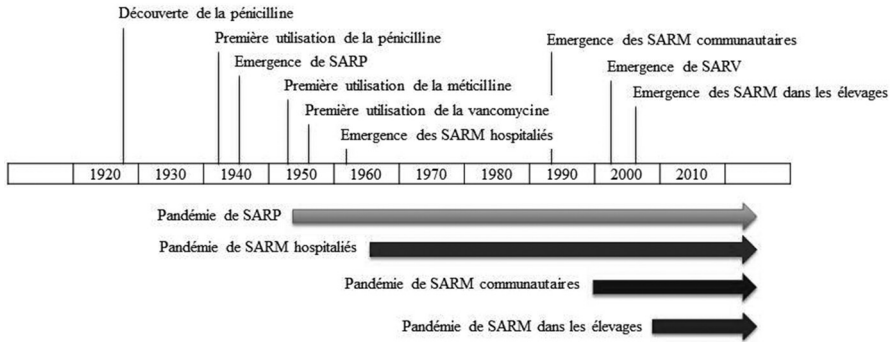


FIG. 1. — Émergence de la multi-résistance de *Staphylococcus aureus*

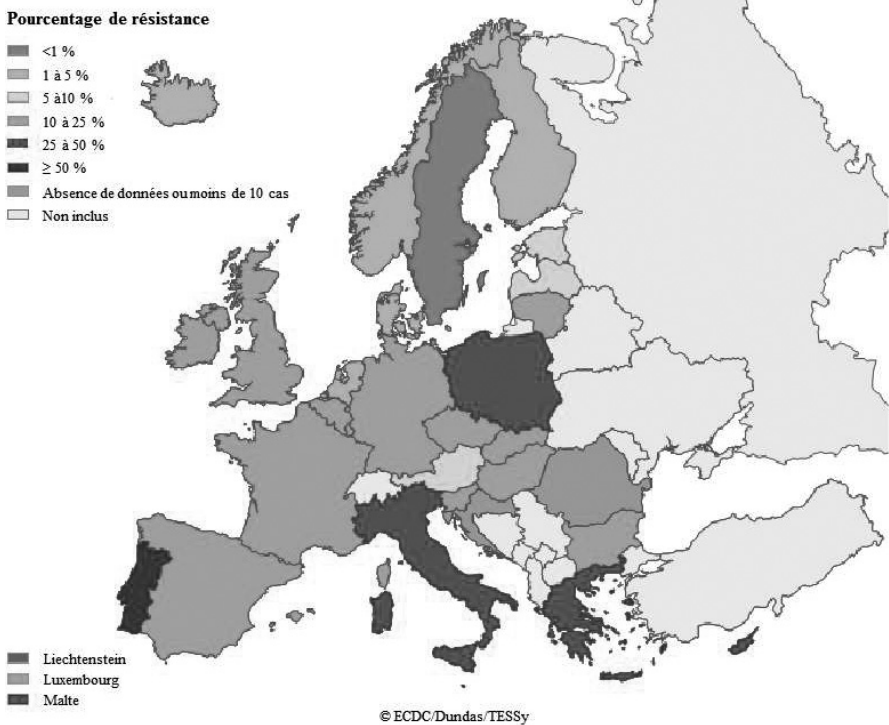


FIG. 2. — Proportion de *S. aureus* résistant à la méticilline en Europe

Ainsi, pendant longtemps, les SARM ont été uniquement un problème de santé publique hospitalier. Or à partir des années 90, des premiers cas d'infections à SARM en milieu communautaire ont été décrits chez des patients en bonne santé et n'ayant aucun lien avec le milieu hospitalier. En quelques années, de telles infections ont été décrites à travers le monde, d'abord en Australie, puis aux États-Unis, et en France et en Europe [19-21]. Ces souches, appelées SARM communautaires, différaient des souches alors en circulation dans les hôpitaux par leur fond génétique, le type de *SCCmec* et leur plus faible niveau de multi-résistance [22]. De façon intrigante, les souches de SARM communautaires étaient aussi différentes entre elles d'un continent à l'autre, indiquant l'émergence quasi simultanée de différentes souches de SARM communautaires à travers le monde. Ces souches ont atteint les pays n'ayant pas historiquement de problème de SARM comme les pays de l'Europe du nord et ont envahi la communauté de pays industrialisés comme les États-Unis où la moitié des infections à *S. aureus* est liée à la diffusion de cette souche et donc environ 50 % des infections à *S. aureus* communautaires sont liées à une souche résistante à la méticilline [23]. Depuis ces souches diffusent de continent en continent, atteignant le milieu hospitalier et acquièrent des résistances associées rendant maintenant difficile la différenciation des souches de SARM communautaires des souches de SARM hospitalier à la simple lecture de l'antibiogramme [24]. L'origine de cette émergence reste un mystère, et ce qui l'est plus est la capacité qu'ont ces souches de diffuser dans les différents continents et à travers la planète. Il est intrigant que les populations à faible niveau d'hygiène soient les principales victimes de ces souches. Bien que cela n'ait pas été démontré, il est possible que la pression liée à la prescription de bêtalactamine en soit la cause. Les données épidémiologiques montrent que les infections à CA-MRSA se rajoutent à celles provoquées par les autres souches. Ces données épidémiologiques ainsi que les données expérimentales suggèrent que les souches de CA-MRSA seraient particulièrement virulentes [25].

La dernière épidémie en date de SARM concerne celle qui a commencé au début des années 2000 dans les élevages de porcs et de veaux. Elle est apparue aux Pays Bas et au Danemark, des pays à très faible incidence de SARM hospitalier et communautaire [26]. À nouveau, nous avons à faire à des souches différentes des SARM précédemment décrites [27]. L'utilisation de zinc et de tétracycline dans les aliments pour le bétail est probablement à l'origine de la sélection de ces souches car l'élément génétique *SCCmec* spécifique des souches de SARM d'élevage contient un gène de résistance au zinc et elles possèdent toutes le gène codant pour la résistance à la tétracycline [28]. Ces souches colonisent et parfois infectent les humains en contact avec les élevages contaminés par de telles souches [29]. Ce qu'il y a de plus inquiétant est que ces souches sont fréquemment retrouvées dans la viande provenant de ces animaux (10 à 30 % en fonction des études) et que la viande semble constituer un vecteur de contamination humaine [30]. Or, le Danemark et les Pays-Bas sont d'importants exportateurs de bétail et de viande.

Les glycopeptides, vancomycine et teicoplanine, sont des antibiotiques qui comme les bêtalactamines inhibent la synthèse de la paroi bactérienne. Pendant longtemps,

les glycopeptides ont été les antibiotiques de recours lors d'infection à *S. aureus* résistant aux antibiotiques. Ainsi, la vancomycine qui a été commercialisée en 1956 fut d'abord pour le traitement des infections provoquées par les souches de *S. aureus* producteur de pénicillinase avant la commercialisation de pénicilline M, plus facile à manier et moins toxique (cette toxicité étant due à des impuretés dans les préparations initiales) [31]. Les études lors du développement de la vancomycine montrant que la sélection de mutants résistants à cet antibiotique était difficile, ont fait de cet antibiotique le traitement de référence des infections à SARM. C'est avec la commercialisation de la teicoplanine dans les années 1980 qu'ont été décrites les premières souches de staphylocoques non *aureus* de sensibilité diminuée à la teicoplanine mais toujours sensibles à la vancomycine dans un premier temps, puis en 1987, la première souche de *Staphylococcus haemolyticus* résistante à la teicoplanine et intermédiaire à la vancomycine [32, 33]. La même année a été décrite la première souche de *S. aureus* intermédiaire à la teicoplanine [34]. Les souches de *S. aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides sont restées anecdotiques jusqu'en 1990 pour atteindre une incidence actuelle d'environ 1 % mais varie d'une étude à une autre car depuis la découverte de telles souches persiste une controverse à la fois sur leur définition et les méthodes de détection d'autant que le support moléculaire de cette diminution de sensibilité n'est pas complètement élucidé [35]. À côté de cette diminution de sensibilité aux glycopeptides, la possibilité de développement d'un haut niveau de résistance aux glycopeptides de *S. aureus* par acquisition du gène *vanA* a été soupçonnée dès les années 1990 à partir de données expérimentales [36]. La première souche de *S. aureus vanA* a été identifiée en 2002 aux États-Unis et depuis 8 nouvelles souches sont décrites dans le même pays et ailleurs dans le monde (deux autres en Iran et en Inde, cas non vérifiés) [37-39]. Pour la plupart de ces souches, l'acquisition du gène *vanA* s'est faite à partir d'une souche d'entérocoque dans le cadre de plaies chroniques mixtes à *Enterococcus faecium* ayant un plasmide Inc-18-like *vanA* et à *S. aureus* ayant un plasmide psk41-like qui favorisent le transfert génétique inter-espèce de *vanA* [40]. En dépit des craintes initiales, seules de rares souches de *S. aureus* ont acquis l'opéron *vanA* (tous des SARM) et elles n'ont pas disséminé.

Entérocoques résistant aux glycopeptides

Les entérocoques sont des bactéries commensales de la flore digestive de l'homme et des animaux. Malgré leur faible virulence, ces microorganismes sont responsables de nombreuses infections, notamment chez le patient hospitalisé [41]. Ils sont notamment responsables d'infections urinaires et intra-abdominales, de bactériémies et d'endocardites. Une cinquantaine d'espèces d'entérocoques existent mais la grande majorité des infections humaines sont dues à *Enterococcus faecalis* (75-85 %) et *E. faecium* (15-25 %).

Un problème majeur avec ces pathogènes opportunistes est leur fréquente multi-résistance aux antibiotiques [42]. Les entérocoques sont naturellement résistants aux céphalosporines et aux sulfamides, et présentent une résistance naturelle de bas

niveau aux aminosides. De plus, certaines espèces, dont *E. faecalis*, sont aussi naturellement résistantes aux lincosamides et aux streptogramines A. Les entérocoques peuvent par ailleurs facilement acquérir des résistances supplémentaires par mutations (β -lactamines, fluoroquinolones, rifampicine, acide fusidique, linezolide) ou transferts de gènes (aminosides, glycopeptides, macrolides, tétracyclines, chloramphénicol, linezolide).

Ainsi la résistance des entérocoques aux glycopeptides est-elle due à l'acquisition d'opérons de résistance (appelés *van*) responsables d'une modification des cibles moléculaires. Les glycopeptides agissent en inhibant la synthèse de la paroi par fixation spécifique à l'extrémité C-terminale D-Alanine-D-Alanine des précurseurs pentapeptidiques du peptidoglycane [43]. Au niveau moléculaire, la résistance aux glycopeptides est due à la fois à la production de précurseurs modifiés de faible affinité pour les glycopeptides et à l'élimination concomitante des précurseurs naturels. À ce jour, neuf opérons de résistance ont été décrits, produisant soit des précurseurs modifiés avec une extrémité D-Alanine-D-Lactate (*vanA*, *vanB*, *vanD* et *vanM*) ou D-Alanine-D-Sérine (*vanC*, *vanE*, *vanG*, *vanL* et *vanN*) (Tableau 1) [44-47]. À noter que les opérons *vanA* et *vanB* sont de loin les plus fréquents chez les souches cliniques d'entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) et que les gènes *vanC* sont intrinsèques chez les espèces *E. casseliflavus* et *E. gallinarum* [42].

Depuis leur première description à la fin des années 1980 en Europe, les ERG ont largement diffusé dans les hôpitaux du monde entier, représentant un problème majeur de santé publique. De nombreuses épidémies hospitalières ont été rapportées aux États-Unis dès le début des années 1990. Ceci est dû à l'utilisation massive des glycopeptides, avec une prévalence de la résistance actuellement très élevée (environ 80 %). En Europe, la situation épidémiologique est différente avec un réservoir communautaire lié à l'utilisation d'un analogue glycopeptidique (l'avoparcine) comme facteur de croissance dans la filière alimentaire. Même si des épidémies d'ampleur inhabituelle ont été rapportées, la prévalence de la résistance est beaucoup plus faible (généralement <10 %) dans les pays européens (sauf Grèce, Portugal et Royaume-Uni) [42]. En France, environ 95 % des souches d'ERG appartiennent à l'espèce *E. faecium* avec 70 % et 30 % de génotypes *vanA* et *vanB* [48] et correspondent à environ 1 % des souches invasives.

La diffusion mondiale des souches d'ERG est principalement due à la dissémination récente d'une sous-population de souches de *E. faecium* résistantes à haut niveau aux pénicillines et aux fluoroquinolones ayant acquis par la suite la résistance aux glycopeptides [49]. Ces souches adaptées à l'environnement hospitalier appartiennent à un complexe clonal (CC) particulier, appelé CC17, et portent des gènes de virulence supplémentaires codant pour une protéine de surface impliquée dans la formation de biofilm et une hyaluronidase [42].

Deux autres données sont importantes à souligner. La première est le transfert possible de la résistance des entérocoques à *S. aureus*, comme mentionné

TABLEAU I. — Types de résistance aux glycopeptides chez les entérocoques (d'après Cattoir et Leclercq [42])

Niveau de résistance	Résistance acquise						Résistance naturelle		
	Haut		Variable		Modéré		Bas		
	VanA	VanM	VanB	VanE	VanD	VanG	VanL	VanN	VanC1/C2/C3
Sensibilité ^a à									
Vancomycine	R	R	r-R	r	R	r	r	r	r
Teicoplanine	R	R	S	S	r-R	S	S	S	S
Transférabilité	+	+	+	-	-	+	-	+	-
Principales espèces bactériennes ^b	Efm/Efs ^a	Efm	Efm/Efs	Efs	Efm/Efs	Efs	Efs	Efm	Ega/Eca
Expression ^c	I	?	I	I/C	C	I	I	C	I/C
Support génétique ^d	P (C)	P (C)	P (C)	C	C (P)	C	C	P	C
Précurseurs modifiés ^e	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser

^aR, haut niveau de résistance (CMI >16 mg/L); r, bas niveau de résistance (CMI = 8–16 mg/L); S, sensible.

^bEfm, *E. faecium*; Efs, *E. faecalis*; Ega, *E. gallinarum*; Eca, *E. casseliflavus*.

^cI, inducible; C, constitutive.

^dChr, chromosome; P, plasmide.

^eD-Ala-D-Lac, D-Alanine-D-Lactate; D-Ala-D-Ser, D-Alanine-D-Sérine.

précédemment. L'autre point est le portage des gènes *van* par des anaérobies stricts du tube digestif (*vanB* chez *Clostridium* spp., *Eggerthella lenta* et *Ruminococcus* spp. ; *vanD* et *vanG* chez *Ruminococcus* spp.). Ces bactéries constituent un réservoir de gène de résistance au glycopeptide transférable vers les entérocoques comme cela a été démontré *in vivo* chez la souris [49].

CONCLUSION

Parmi les bactéries à Gram positif, les phénomènes de multi-résistance les plus préoccupants concernent les staphylocoques résistants à la méticilline et les entérocoques résistants aux glycopeptides. Plusieurs vagues épidémiques de *S. aureus* résistant à la méticilline et d'*E. faecium* se sont succédées au cours de la dernière décennie, permettant à chaque fois d'envahir de nouvelles niches écologiques. Certains épisodes se traduisent par la sélection de souches plus virulentes et plus résistantes aux antibiotiques. L'observation récente d'échange de gènes de résistance entre ces deux espèces fait craindre le risque d'épidémie de souches de *S. aureus* multi-résistantes et hautement virulente.

RÉFÉRENCES

- [1] D'Costa V, King C, Kalan L, Morar M, Sung W, Schwarz C, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*. 2011;477:457-61.
- [2] Maragakis L, Perencevich E, Cosgrove S. Clinical and economic burden of antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008;6:751-63.
- [3] Lode H. Clinical impact of antibiotic-resistant Gram-positive pathogens. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:212-7.
- [4] van Belkum A. Staphylococcal colonization and infection: homeostasis versus disbalance of human (innate) immunity and bacterial virulence. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19:339-44.
- [5] Lowy F. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med*. 1998;339:520-32.
- [6] Barber M, Rozwadowska-Dowzenko M. Infection by penicillin-resistant staphylococci. *Lancet*. 1948;252:641-4.
- [7] Mitsuhashi S, Hashimoto H, Kona M, Morimura M. Drug resistance of staphylococci. II. Joint elimination and joint transduction of the determinants of penicillinase production and resistance to macrolide antibiotics. *J Bacteriol*. 1965;89:988-92.
- [8] Roundtree P, Freeman B. Infections caused by a particular phage type of *Staphylococcus aureus*. *Med J Aust* 1956;42:157-61.
- [9] Jevon M. Celbenin-resistant staphylococci. *Br Med*. 1961;i: 124-5.
- [10] Brown D, Reynolds P. Intrinsic resistance to beta-lactam antibiotics in *Staphylococcus aureus*. *Febs Lett*. 1980;122:275-8.
- [11] Ubukata K, Nonoguchi R, Matsuhashi M, Konno M. Expression and inducibility in *Staphylococcus aureus* of the *mecA* gene, which encodes a methicillin-resistant *S. aureus*-specific penicillin-binding protein. *J Bacteriol*. 1989;171:2882-5.

- [12] García-Álvarez L, Holden M, Lindsay H, Webb C, Brown D, Curran M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:595-603.
- [13] Katayama Y, Ito T, K H A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome *mec*, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:1549-55.
- [14] Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol.* 2001;9:486-93.
- [15] International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC). Classification of staphylococcal cassette chromosome *mec* (*SCCmec*): guidelines for reporting novel *SCCmec* elements. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:4961-7.
- [16] Stewart G, Holt R. Evolution of natural resistance to the newer penicillins. *Br Med J.* 1963;1:308-11.
- [17] Robinson D, Enright M Multilocus sequence typing and the evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:92-7.
- [18] Klevens R, Morrison M, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA.* 2007;298:1763-71.
- [19] Gosbell I, Mercer J, Neville S, Crone S, Chant K, Jalaludin B, et al. Non-multiresistant and multiresistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community-acquired infections. *Med J Aust.* 2001;174:627-30.
- [20] Naimi T, LeDell K, Boxrud D, Groom A, Steward C, Johnson S, et al. Epidemiology and clonality of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Minnesota, 1996-1998. *Clin Infect Dis* 2001;33:990-6.
- [21] Dufour P, Gillet Y, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Floret D. et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis.* 2002 Oct 1;35(7):819-24.
- [22] Vandenesch F, Naimi T, Enright M, Lina G, Nimmo G, Heffernan H, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:978-84.
- [23] Styers D, Sheehan D, Hogan P, Sahm D. Laboratory-based surveillance of current antimicrobial resistance patterns and trends among *Staphylococcus aureus*: 2005 status in the United States. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006;9:5-2.
- [24] DeLeo F, Chambers H. Reemergence of antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* in the genomics era. *J Clin Invest,* 2009;119:2464-74.
- [25] Otto M. Community-associated MRSA: what makes them special? *Int J Med Microbiol.* 2013; 303:324-30.
- [26] Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C, Wulf M. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1965-6.
- [27] Huijsdens X, van Dijke B, Spalburg E, van Santen-Verheuevel M, Heck M, Pluister G, et al. Community-acquired MRSA and pig-farming. *Ann Clin Microbiol.* 2006;5:23.
- [28] Cavaco L, Hasman H, Aarestrup F. Zinc resistance of *Staphylococcus aureus* of animal origin is strongly associated with methicillin resistance. *Vet Microbiol.* 2011;150:344-8.
- [29] Witte W, Strommenger B, Stanek C, Cuny C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in humans and animals, Central Europe. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:255-8.
- [30] Dutch Food and Safety Authority PoMimp, 2007 — fact sheet [En ligne]. Disponible sur : <http://www.vwa.nl/portal/page?_pageid=119,1639827&_dad=portal&_schema=PORTAL&p_file_id=25742> [consulté en novembre 2008].

- [31] McCormick M, McGuire J, Pittenger G, Pittenger R, Stark W. Ancomycin, a new antibiotic. I. Chemical and biologic properties. *Antibiot Annu.* 1955-1956;3:606-11.
- [32] Arioli V, Pallanza R. Teicoplanin-resistant coagulase-negative staphylococci. *Lancet.* 1987 ; 1:39.
- [33] Schwalbe R, Stapleton J, Gilligan P. Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. *N Engl J Med.* 1987;316:927-31.
- [34] Kaatz G, Seo S, Dorman N, Lerner S. Emergence of teicoplanin resistance during therapy of *Staphylococcus aureus* endocarditis. *J. Infect. Dis.* 1990;162:103-8.
- [35] Hawkey P. Low-level glycopeptide resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and how to test it. *Clin Microbiol Infect.* 2009;Suppl 7:2-9.
- [36] Noble W, Virani Z, Cree R. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett.* 1992;93: 195-8.
- [37] Howden B, Davies J, Johnson P, Stinear T, Grayson M. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:99-139.
- [38] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CfDcAP. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*-Pennsylvania. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51:902.
- [39] Tosh P, Agolory S, Strong B, Verlee K, Finks J, Hayakawa K, et al. Prevalence and risk factors associated with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* precursor organism colonization among patients with chronic lower-extremity wounds in Southeastern Michigan. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34:954-60.
- [40] Zhu W, Clark N, Patel J. pSK41-like plasmid is necessary for Inc18-like vanA plasmid transfer from *Enterococcus faecalis* to *Staphylococcus aureus* in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013;212-9.
- [41] Arias C, Murray B. The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2012;10:266-78.
- [42] Cattoir V, Leclercq R. Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:731-42.
- [43] Reynolds P. Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1989;8:943-50.
- [44] Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis.* 2006;42 Suppl 1: 525-34
- [45] Boyd D, Willey B, Fawcett D, Gillani N, Mulvey M. Molecular characterization of *Enterococcus faecalis* N06-0364 with low-level vancomycin resistance harboring a novel D-Ala-D-Ser gene cluster, vanL. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2667-72.
- [46] Xu X, Lin D, Yan G, Ye X, Wu S, Guo Y, et al. vanM, a new glycopeptide resistance gene cluster found in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:4643-7.
- [47] Lebreton F, Depardieu F, Bourdon N, Fines-Guyon M, Berger P, Camiade S, et al. D-Ala-d-Ser VanN-type transferable vancomycin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:4606-12.
- [48] Bourdon N, Fines-Guyon M, Thiolet J, Maugat S, Coignard B, Leclercq R. et al. Changing trends in vancomycin-resistant enterococci in French hospitals, 2001-08. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:713-21.
- [49] Willems R, Top J, van Santen M, Robinson D, Coque T, Baquero F, et al. Global spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:821-8.

- [50] Launay A, Ballard S, Johnson P, Grayson M, Lambert T. Transfer of vancomycin resistance transposon Tn1549 from *Clostridium symbiosum* to *Enterococcus* spp. in the gut of gnotobiotic mice. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:1054-62.

DISCUSSION

M. André-Laurent PARODI

J'ai été très surpris d'entendre le Professeur Lina attribuer l'émergence de SARM aux Pays-Bas et au Danemark à l'usage d'antibiotiques comme facteurs de croissance dans l'élevage du bétail, des porcs en particulier. Je rappelle que l'usage des antibiotiques comme facteurs de croissance est prohibé dans l'Union européenne depuis 2006.

L'émergence de SARM dans les élevages de porcs et de veaux aux Pays-Bas et au Danemark est antérieure à l'arrêt de l'usage des antibiotiques dans les élevages à titre préventif. Par contre leur utilisation à titre métaphylactique persiste. Cette pratique consiste à traiter à titre préventif l'ensemble d'un lot d'animal quand quelques animaux sont malades. Enfin, le maintien des SARM dans les élevages provient de la présence dans ces SARM d'un élément génétique SCCmec portant à la fois le gène de la résistance à la méticilline et un gène codant la résistance au métaux lourds tel que le zinc, le zinc étant toujours utilisé comme additif alimentaire pour ces animaux.

M. Pierre CORVOL

Dans les mécanismes de résistance aux antibiotiques, on connaît plusieurs mécanismes : transfert de gènes, de plasmides, mutations. Existe-t-il une place pour des phénomènes épigénétiques pouvant toucher les bacilles ou l'hôte ?

Le nombre de publications traitant de phénomènes épigénétiques dans la résistance aux antibiotiques est limité. Néanmoins, plusieurs travaux montrent clairement que la résistance bactérienne aux antibiotiques peut être provoquée par une modification de la régulation de l'expression des gènes bactériens, en absence d'acquisition de gènes de résistance ou de mutation des gènes codant directement pour la résistance bactérienne aux antibiotiques. Cela survient notamment sous pression de sélection avec des concentrations sub-optimales d'antibiotiques.

M. Jacques FROTTIER

La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et la Société Française de Microbiologie ont-elles rédigé des recommandations d'utilisation des antibiotiques en milieu hospitalier et en milieu extrahospitalier, avec des mises à jour régulières et une large diffusion du corps médical ?

Ces recommandations existent et sont disponibles gratuitement sur le site de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (http://www.infectiologie.com/site/consensus_recos.php).