

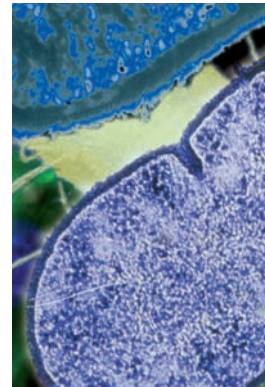
> *Staphylococcus aureus* a un fort pouvoir adaptatif et a développé différents mécanismes de résistance aux antistaphylocoques. Plus de 90 % des souches produisent une pénicillinase. L'oxacilline reste active contre ces souches, mais des staphylocoques hospitaliers, et plus récemment communautaires (présents hors de l'hôpital), ont développé une résistance croisée entre les pénicillines M (mécicilline, oxacilline) et les autres β -lactamines par la production d'une protéine, la PLP2a, liant les pénicillines (PLP) et ayant une faible affinité pour ces composés. Le gène codant la PLP2a, *mecA*, est porté par un élément chromosomique qui contient également d'autres gènes de résistance aux métaux lourds et à d'autres antibiotiques, ceci expliquant le profil de multirésistance des SARM (*S. aureus* résistant à la méticilline) hospitaliers. En revanche, les SARM communautaires (SARM-C) ne sont résistants, outre à la méticilline, qu'à la kanamycine, à l'acide fusidique et aux tétracyclines. Ce profil est caractéristique du SARM-C européen ST80 qui possède les gènes codant pour un facteur de virulence particulier, la leucocidine de Panton Valentine¹. Les glycopeptides vancomycine et teicoplanine sont des alternatives à l'oxacilline en cas de résistance ou d'intolérance. Cependant, des souches de sensibilité diminuée aux glycopeptides sont rapportées. Leur détection est difficile mais nécessaire, car l'augmentation progressive des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de vancomycine pour des souches considérées jusqu'à présent comme sensibles semble corrélée à une mauvaise évolution sur le plan clinique. <

¹ « La leucocidine de Panton Valentine (PVL) a été découverte en 1984 par van de Velde qui avait isolé une souche virulente de *S. aureus*. Son association à des abcès sévères a été mise en évidence par Panton et Valentine en 1932 » (reproduit de [32]).

Résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus*

Les points-clés en 2010

Oana Dumitrescu, Olivier Dauwalder, Sandrine Boisset, Marie-Élisabeth Reverdy, Anne Tristan, François Vandenesch



Centre national de référence des staphylocoques, Inserm U851, IFR128, Université Lyon 1, rue Guillaume Paradin 69372 Lyon Cedex 08, France ; Hospices civils de Lyon, Centre de biologie et de pathologie Est, Institut de microbiologie, Laboratoire de bactériologie, 59, boulevard Pinel 69677 Bron, France. oana.dumitrescu@chu-lyon.fr

Résistance aux antibiotiques et plasticité génétique de *S. aureus*

Alors qu'il s'agit d'un commensal parmi les plus fréquents de notre flore normale, *Staphylococcus aureus* est un pathogène redoutable qui a su développer des résistances à chaque nouvel antibiotique introduit depuis un demi-siècle. La plasticité de son génome lui confère la capacité de s'adapter à toutes les conditions environnementales, et notamment d'acquérir des gènes de résistance aux antibiotiques et de développer des mécanismes de régulation pour s'adapter à des concentrations croissantes d'antibiotiques. Ainsi, dès 1941 sont apparus les staphylocoques résistants à la pénicilline, grâce à l'acquisition d'une pénicillinase plasmidique, enzyme dégradant la pénicilline. La résistance à la pénicilline, initialement restreinte au milieu hospitalier, a très vite diffusé en milieu communautaire et concerne actuellement plus de 90 % des souches de *S. aureus*. Pendant les années 1950 sont apparues les souches de *S. aureus* multirésistantes : à la résistance à la pénicilline était associée la résistance à la streptomycine, à l'érythromycine, à la tétracycline, au chloramphénicol ainsi qu'aux sulfamides. L'introduction en 1959 de la méticilline, dérivé semi-synthétique de la pénicilline,



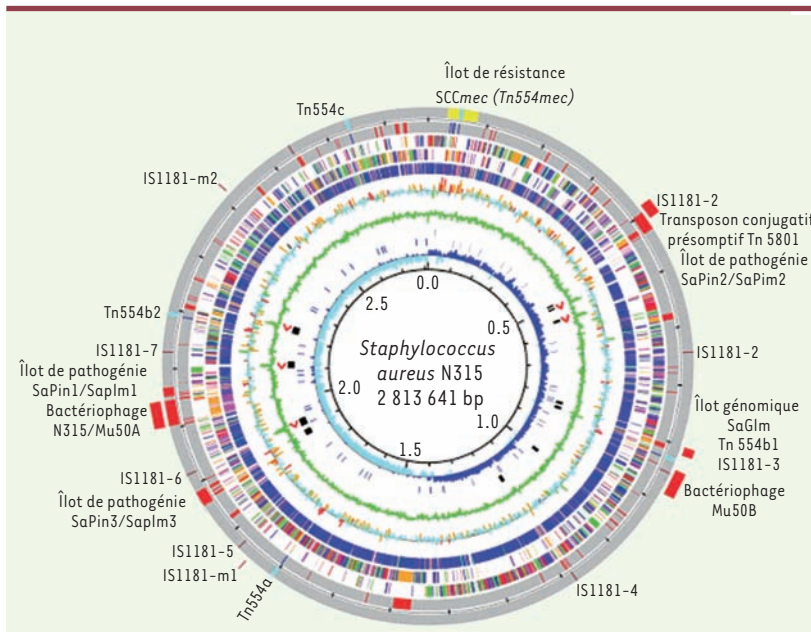


Figure 1. Génome de *S. aureus*-souche N315 résistante à la métilcilline et souche Mu50 de sensibilité diminuée à la vancomycine. Les éléments spécifiques à Mu50 (96 % d'homologie avec la N315) sont représentés au-delà du cercle extérieur. Les éléments génétiques mobiles sont représentés au niveau du cercle extérieur : la cassette SCCmec, en jaune ; le transposon Tn554, en bleu clair ; les phages et îlots de pathogénie, en rouge ; les séquences d'insertion IS1181, en marron (adapté de [2]).

pour le traitement des infections staphylococciques a soulevé un grand espoir. Mais à peine un an plus tard, les premières souches hospitalières de *S. aureus* résistantes à la métilcilline (SARM) sont apparues dans un hôpital de Grande-Bretagne [1]. Le secret de ce pouvoir d'adaptation a été partiellement percé par le séquençage du génome de *S. aureus* effectué par les équipes de Baba et d'Hiramatsu [2]. Le génome de *S. aureus* est formé de deux domaines fonctionnels distincts. La majeure partie du chromosome contient les gènes qui assurent la maintenance de la bactérie. La deuxième partie du génome est constituée d'éléments génétiques accessoires et mobiles comme des plasmides, transposons, prophages ou des îlots de pathogénie portant la plupart des gènes associés à des facteurs de virulence et à la résistance aux antibiotiques [3, 4] (Figure 1). Ainsi, en dehors des mutations spontanées, *S. aureus* diversifie son génome grâce aux échanges de matériel génétique avec d'autres espèces bactériennes par des phénomènes de transfert horizontal de gènes. Le phénotype de résistance, comme le profil pathogénique, semble donc bien être déterminé par les combinaisons de ces éléments génétiques accessoires portés par le chromosome.

La cassette staphylococcique SCCmec, support de la résistance à la métilcilline

Le gène *mecA*

Le temps zéro de l'évolution des SARM est l'acquisition du gène *mecA*, fragment d'ADN de 2,1 kb codant une protéine liant la pénicilline additionnelle (PLP2a) [4]. Cette transpeptidase PLP2a a une affinité faible vis-à-vis des β -lactamines. Les souches de *S. aureus* possédant le gène *mecA* sont donc résistantes à toute la famille des β -lactamines, notamment à la métilcilline ou à l'oxacilline. Le gène *mecA* est inclus dans un élément génétique mobile : la cassette staphylococcique (SCCmec, *staphylococcal cassette chromosome mec*). Cette cassette s'insère au niveau d'un site spécifique du chromosome : le site *attB_{scc}*,

situé à l'extrémité 3' d'une séquence à cadre de lecture ouvert désignée sous le nom de *orfX* dont la fonction demeure inconnue [5].

Structure de la cassette SCCmec

La cassette SCCmec comporte deux éléments essentiels : le complexe du gène *mecA* et un complexe de gènes codant des recombinases *ccr* (*cassette chromosome recombinase*) qui assurent les phénomènes d'intégration et d'excision de la cassette. La cassette SCCmec comporte également des éléments dits accessoires comme des séquences d'insertion, des transposons ou des copies de plasmide portant des gènes de résistance à des métaux lourds ainsi qu'à des antibiotiques autres que les β -lactamines [4-6].

Le complexe *mec*

Le complexe *mec* est constitué d'une copie intacte du gène *mecA*, d'une copie de la séquence d'insertion IS431 et des gènes régulateurs du gène *mecA* : *mecI* (codant un répresseur transcriptionnel de *mecA*) et *mecR1* (codant la protéine MecR1). MecR1 détecte la présence de β -lactamines grâce à son domaine extracellulaire. Une fois l'antibiotique lié, il y a activation du domaine intracellulaire qui acquiert une activité protéasique et dégrade le répresseur MecI, favorisant ainsi l'expression de *mecA*. Ces gènes régulateurs peuvent être intacts ou tronqués, les mutations survenant au niveau de ces gènes régulateurs pouvant affecter le niveau de résistance à la métilcilline. À ce jour, cinq classes de complexe *mec* (A à E) ont été décrites chez les staphylocoques [6, 9].

Le complexe des gènes des recombinaisons

Les recombinaisons sont responsables de la mobilité de la cassette. Le complexe des gènes des recombinaisons est constitué soit d'une paire de gènes, *ccrA* et *ccrB* combinés (4 allotypes décrits *ccrAB1-4*), soit d'un gène unique *ccrC* retrouvé au niveau de la cassette *SCCmec* de types V et VII [7, 8]. Ainsi, à ce jour, cinq types de complexes de recombinaisons ont été identifiés (*ccrAB1-4*, *ccrC*) et leur nomenclature est régie par les recommandations du groupe international d'études qui travaille actuellement sur la classification des cassettes *SCCmec* [9].

Les différents types *SCCmec*

La combinaison des différentes classes de complexe *mec* et des 5 types de recombinaisons permet de définir huit types de cassettes (I-VIII). Ces huit types diffèrent, d'une part, par leur structure et leur taille (20 à 66 kb) et, d'autre part, par leur répertoire de résistances aux antibiotiques [7, 8, 10] (Tableau I).

Les variants alléliques *SCCmec* de types I, II ou III sont plus particulièrement présents dans les souches de SARM d'origine hospitalière (SARM-H), tandis que les nouveaux variants alléliques de *SCCmec*, les types IV à VIII, ont été identifiés dans des souches de SARM d'origine communautaire (SARM-C) [11]. Les cassettes *SCCmec* des SARM-H comprennent, en plus du complexe du gène *mecA*, des éléments génétiques dits accessoires portant des gènes de résistance à des antibiotiques autres que les β -lactamines, responsables du profil de multirésistance aux antibiotiques des souches hospitalières. Les allèles *SCCmec* de types IV à VIII portés par les SARM-C sont de plus petite taille et ne contiennent pas de gènes additionnels de multirésistance aux antibiotiques (Tableau I).

Hypothèses sur l'acquisition de la cassette *SCCmec*

L'origine de la cassette de résistance demeure inconnue. Cependant, différents indices comme la présence d'un gène *mecA* homologue chez

Staphylococcus sciuri ou la présence de la séquence d'insertion IS1272 chez *Staphylococcus haemolyticus* retrouvée dans les types I et IV de *SCCmec* orientent vers l'hypothèse d'un échange horizontal entre *S. aureus* et des staphylocoques à coagulase négative [12]. Jusqu'à présent la cassette *SCCmec* n'a été retrouvée que dans le genre *Staphylococcus*. Cependant le séquençage d'une souche de *Macrococcus caseolyticus* résistante à la métiline a révélé l'existence d'un complexe *mec*, *mecIRA_m*, qui pourrait être un précurseur de l'actuel complexe *mec* de *S. aureus* [13].

SARM d'origine communautaire et virulence

Les premiers cas d'infection à SARM ont été rapportés il y a plus de trente ans et revêtaient un caractère nosocomial, l'acquisition de SARM étant liée à une hospitalisation récente ou à l'exposition prolongée et récurrente aux antibiotiques. Néanmoins, depuis les années 1990, les infections à SARM se sont multipliées chez des patients n'ayant aucun facteur de risque traditionnel d'acquisition de SARM : il s'agit des infections à SARM-C [3]. Les souches de SARM isolées dans ce contexte ont des caractéristiques permettant de les différencier de souches SARM associées au milieu hospitalier ; notamment, le SARM-C majoritaire en France présente un profil caractéristique de résistance aux antibiotiques (résistant à la pénicilline, à l'oxacilline, à la kanamycine, à la tétracycline et de sensibilité intermédiaire à l'acide fusidique) permettant une identification rapide par tout laboratoire de bactériologie [14].

Type <i>SCCmec</i> ¹	Complexe <i>mec</i>	Complexe des gènes de recombinaisons <i>ccr</i>	Taille (kb)	Autres résistances
I (1B)	Classe B	1 (<i>ccrA1B1</i>)	34	K, T
II (2A)	Classe A	2 (<i>ccrA2B2</i>)	52	K, T, Ery, S ^p
III (3A)	Classe A	3 (<i>ccrA3B3</i>)	66	K, T, Ery, Tet, Cd, Hg
IV (2B)	Classe B	2 (<i>ccrA2B2</i>)	20 à 24	-*
V (5C2)	Classe C2	5 (<i>ccrC</i>)	28	-
VI (4B)	Classe B	4 (<i>ccrA4B4</i>)	22	-
VII (5C1)	Classe C1	5 (<i>ccrC</i>)	33	-
VIII (4A)	Classe A	4 (<i>ccrA4B4</i>)	32	Ery

Tableau I. Les huit types *SCCmec*. D'après la nouvelle classification et la nomenclature établies par le groupe de travail IWG-SCC (*International group on the classification of staphylococcal cassette chromosome element*) [9]. ¹Nomenclature des types *SCCmec* : chiffre romain suivi par le type de complexe de gènes de recombinaisons et le type de complexe *mec* entre parenthèses.

* À l'exception du sous-type IVc qui présente des résistances associées aux aminosides (phénotype KTG). K : kanamycine, T : tobramycine, Ery : érythromycine, Tet : tétracycline, S^p : spectinomycine, Cd : cadmium, Hg : mercure.

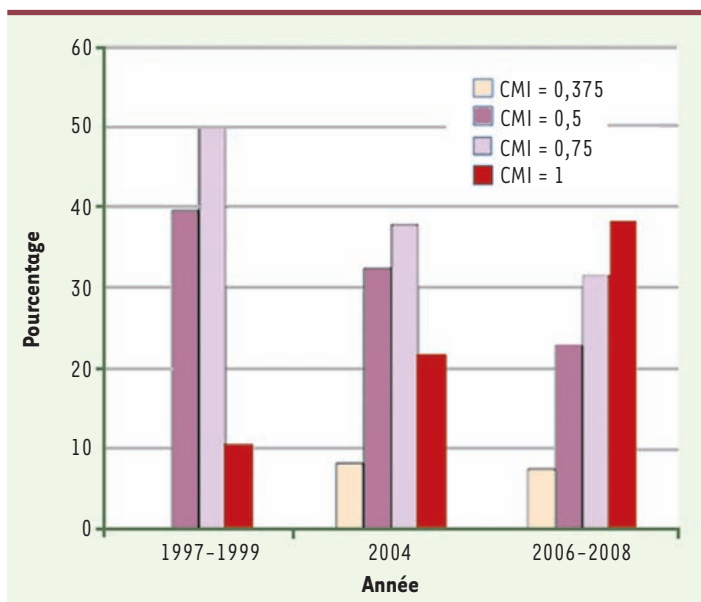


Figure 2. Évolution de la sensibilité aux glycopeptides des *S. aureus* résistants à la méticilline (adapté de Ho et al. [27]).

En plus de la cassette *SCCmec* le plus souvent de type IV ou V, les souches de SARM-C présentent une autre particularité, un facteur de virulence rarement retrouvé dans d'autres souches de *S. aureus*, la leucocidine de Pantone Valentine (PVL) [32]. La PVL appartient à la famille des toxines synergo-hyménotropes ayant un tropisme pour les membranes cellulaires sur lesquelles elles agissent par l'action synergique de deux composés protéiques [15]. Ces deux composés protéiques indépendants (composés S et F) s'associent à la surface de la membrane des polynucléaires neutrophiles humains pour former des pores. Le locus *luk-PV* porté par le phage ϕ SLT est constitué d'un seul opéron qui contient deux gènes, *lukS-PV* et *lukF-PV*, codant les protéines LukS-PV et LukF-PV. La PVL exerce des activités cytotoxiques au niveau des leucocytes humains en induisant la libération progressive de médiateurs pro-inflammatoires (leucotriène B4, interleukine 8 et histamine), ce qui conduit à la formation de foyers d'infiltration et de nécrose tissulaire [16]. Alors que la PVL a été purifiée en 1960, l'intérêt pour cette toxine a été relancé récemment, d'une part à la suite de la description d'infections très sévères dues à des souches sensibles ou résistantes à la méticilline sécrétant la PVL (pneumonies nécrosantes, infections nécrosantes sévères de la peau et des tissus mous, infections ostéo-articulaires graves) [17], et d'autre part en raison de l'émergence mondiale de souches SARM-C dans lesquelles la présence des gènes codant la PVL est quasi pathognomonique [18].

Bien que la diffusion des souches SARM-C soit mondiale, leur distribution n'est pas géographiquement uniforme. La situation la plus alarmante prévaut actuellement aux États-Unis, où la proportion de SARM-C représente en moyenne 59 % des *S. aureus* isolés des infections de la peau et de tissus mous d'origine communautaire. Une situation similaire a été rapportée en Afrique du Nord, où la prévalence des SARM-C est de 48,8 %. En Europe, la distribution n'est pas uniforme : il existe des pays à faible diffusion, tel le Royaume-Uni avec moins de 2 % de SARM isolés dans les infections communautaires à *S. aureus*, mais aussi des pays à forte diffusion telle la Grèce avec 75 % de sou-

ches de SARM circulant dans la communauté. Pour résumer la situation mondiale, la diffusion de SARM-C est hétérogène mais avec une tendance générale à l'augmentation. En France, où la prévalence de ces SARM-C est faible, 3,6 % dans la dernière étude disponible, on retrouve majoritairement le clone ST80 (désigné par l'analyse *MultiLocusSequenceType*) caractérisé par son profil particulier de résistance aux antibiotiques le rendant reconnaissable par des techniques simples [19]. On peut également signaler la diffusion d'un autre clone de SARM à la fois communautaire et hospitalier - clone Géraldine -, caractérisé par une cassette de résistance à la méticilline *SCCmec* type I tronquée, un phénotype de résistance aux antibiotiques caractéristique (résistant à la pénicilline, à l'oxacilline, à la kanamycine, à la tobramycine, et de sensibilité intermédiaire à l'acide fusidique). Il possède le gène codant la toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1) et non pas la PVL. Ces souches de SARM sont responsables d'infections suppuratives et toxiques [20].

La sensibilité diminuée aux glycopeptides de *S. aureus*

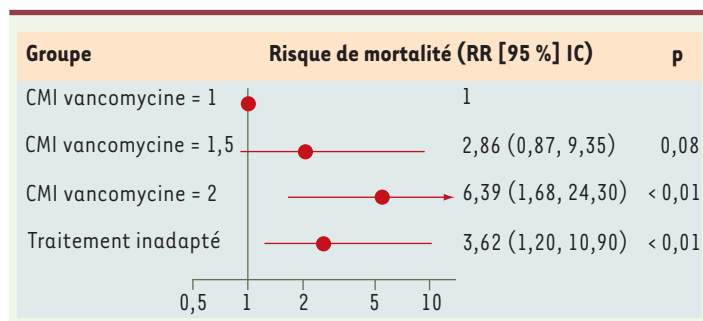
Historique

En mai 1996, la première documentation clinique d'infection par un *S. aureus* de sensibilité diminuée à la vancomycine a été rapportée chez un jeune japonais [21]. Depuis, plusieurs cas semblables ont été documentés aux États-Unis, en France, ainsi qu'en Amérique du Sud, en Australie et au Royaume-Uni.

Les souches de *S. aureus* ne répondant pas au traitement par la vancomycine ont une sensibilité diminuée à cet antibiotique. Ainsi, selon les recommandations du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM), une concentration minimale inhibitrice (CMI) de vancomycine comprise entre 4 et 16 $\mu\text{g/ml}$ définit une souche de sensibilité diminuée ou intermédiaire. Ces micro-organismes sont dénommés VISA pour *vancomycin-intermediate S. aureus*, ou plus généralement GISA, *glycopeptide-intermediate S. aureus*, car ils sont également résistants à la teicoplanine.

Mécanisme de résistance

Le mécanisme de résistance lié à l'apparition de GISA n'est pas connu. Il s'agit d'un mode de résistance hétérogène, c'est-à-dire concernant une fraction



seulement de la population bactérienne. Le phénotype de résistance s'amplifie avec les passages successifs sur des milieux contenant des concentrations croissantes en antibiotiques. Une série d'études récentes a permis d'évaluer la prévalence des souches dénommées hétéro-GISA au sein de souches de SARM, la prévalence la plus élevée observée étant de 18 % [22], ceci en pratiquant une recherche systématique au moyen de tests particulièrement sensibles [23]. Ces souches hébergent en effet une sous-population résistante aux glycopeptides.

Parmi les isolats de GISA responsables d'infections cliniques, aucun ne dispose de gènes tels que *vanA*, *vanB*, *vanC1*, *vanC2*, *vanC3* associés à la résistance aux glycopeptides chez les entérocoques [33] (→). En effet, l'acquisition du gène *vanA* à l'origine des *S. aureus* résistants à la vancomycine (VRSA) est un phénomène très rare et, actuellement, seuls 9 isolats cliniques VRSA ont été décrits dans le monde. Ceci suggère que le transfert de résistance entre espèces, possible en laboratoire, n'est pas pour l'instant un phénomène dont le retentissement clinique est significatif. En revanche, selon les données cliniques dont nous disposons, l'exposition prolongée aux glycopeptides (vancomycine et téicoplanine) semble constituer l'élément essentiel de l'acquisition du phénotype de résistance GISA. Le mécanisme implique très probablement une altération de la liaison des molécules de l'antibiotique à la paroi de la bactérie et une perturbation de la synthèse de certains de ses composés [24].

L'émergence de GISA étant secondaire à une exposition prolongée aux glycopeptides chez des patients souffrant d'infections à MRSA, les facteurs favorisants additionnels identifiés à ce jour comprennent le recours aux procédures invasives, en particulier cathéter intravasculaire et dialyse. La présence d'un corps étranger semble avoir joué un rôle important dans la genèse ou dans la persistance de l'infection dans la plupart des cas cliniques rapportés.

Difficultés d'identification

L'identification des GISA pose problème, car ces micro-organismes échappent généralement aux tests microbiologiques conventionnels effectués en routine au laboratoire [25]. L'identification des GISA requiert la pratique de techniques de criblage et/ou des techniques d'études de populations bactériennes, les deux étant difficiles à adapter à la routine d'un laboratoire de microbiologie hospitalier.

Figure 3. Corrélation entre la CMI vancomycine et le pronostic des infections à *S. aureus* résistants à la méticilline. CMI en mg/l (adapté de Soriano *et al.* [31]).

Importance clinique et épidémiologique

L'apparition de GISA est inquiétante parce que l'arsenal thérapeutique à disposition est dramatiquement réduit. Il s'agit là d'un phénomène qui doit appeler à la vigilance des microbiologistes, mais aussi de cliniciens qui prennent en charge les patients infectés avec les souches GISA. En effet, au début des années 2000, plusieurs études conduites aux États-Unis et en Asie ont mis en évidence un glissement vers l'augmentation d'environ 1 mg/l des CMI de la vancomycine vis-à-vis de *S. aureus* et ceci pour des souches classifiées comme sensibles [26, 27]. Ce phénomène de dérive semble s'être développé dans un intervalle de temps relativement court, entre 2000 et 2005, et il porte le nom de *vancomycin creep* (Figure 2). Plusieurs explications ont été invoquées, la plus citée étant l'exposition prolongée des souches à des concentrations sub-inhibitrices de vancomycine en milieu hospitalier. Une autre explication consiste à supposer qu'il s'agirait d'un phénomène ancien, et que les observations récentes se seraient multipliées grâce aux nouvelles méthodes de criblage plus performantes que par le passé [28].

Plusieurs étapes successives semblent participer au développement des infections à souches GISA : la colonisation, puis l'infection par SARM, l'exposition prolongée à un agent de la classe des glycopeptides, souvent en présence d'un corps étranger, soldé sur le plan clinique par une mauvaise réponse thérapeutique.

Ainsi, Sakoulas *et al.* ont rapporté une efficacité thérapeutique satisfaisante de la vancomycine dans 56 % des cas de bactériémies à *S. aureus* ayant des CMI de la vancomycine inférieures à 0,5 mg/l et dans seulement 9,5 % des cas pour les souches ayant des CMI de 1 à 2 mg/l [29]. Chez des patients hémodialysés septicémiques, un taux de mortalité plus élevé a été observé lorsque les souches de *S. aureus* avaient une CMI de la vancomycine égale à 2 mg/l par rapport aux patients infectés avec des souches ayant une CMI inférieure à 0,5 mg/l. Des souches avec des CMI supérieures à 2 mg/l, mais toujours dans la zone de sensibilité (selon la CA-SFM), ont été associées à des échecs thérapeutiques sans que les taux sériques aient été déterminés [30]. Ces observations cliniques suggèrent une certaine perte d'efficacité thérapeutique de la vancomycine dès lors que les patients sont infectés avec des souches dont les CMI de vancomycine avoisinent la valeur de 2 mg/l (Figure 3).

Compte tenu de ces observations et dans le but de mieux encadrer la prescription des glycopeptides,

l'autorité nord-américaine équivalente de la CA-SFM, le *clinical and laboratory standards institute* (CLSI) a abaissé en 2006 les bornes de sensibilité aux glycopeptides. Désormais, les souches sont considérées sensibles si la CMI de la vancomycine est inférieure ou égale à 2 mg/l au lieu de 4 mg/l. Dans le sillage du CLSI, l'autorité européenne *European committee on antimicrobial susceptibility testing* (EUCAST) a émis des recommandations similaires en 2009, ce qui laisse présager un changement imminent des recommandations de la CA-SFM.

Conclusions

S. aureus est un pathogène dont le fort pouvoir d'adaptation permet la survie grâce à l'acquisition successive de gènes de résistance aux antibiotiques, de mécanismes de régulation de la croissance en présence d'antibiotiques et de facteurs de virulence particuliers. Certains de ces aspects semblent intriqués et leur complexité n'est, à ce jour, pas résolue. La vigilance des cliniciens et microbiologistes est requise afin de signaler l'émergence de phénomènes épidémiologiques nouveaux, ainsi que de veiller au respect des consignes de prévention et à l'utilisation judicieuse des antibiotiques, tant en milieu hospitalier que dans la communauté. ♦

SUMMARY

Staphylococcus aureus resistance to antibiotics: key points in 2010

Staphylococcus aureus has a strong adaptive capacity and thus acquired various types of resistance to antistaphylococcal agents. More than 90% of isolates produce a penicillinase. Oxacillin remains active against these strains, but hospital associated staphylococci and more recently community acquired staphylococci have developed crossed resistance between methicillin (MRSA), oxacillin and other beta-lactams by production of a penicillin binding protein (PBP) with low affinity for beta-lactams, PBP2a. The gene encoding PBP2a, *mecA* is carried by a chromosomal element which also contains other resistance genes to heavy metals and other antibiotics thus explaining the multiresistant profile of hospital associated MRSA. By contrast, community acquired MRSA (CA-MRSA) are only resistant to kanamycin, fusidic acid and tetracycline, in addition to methicillin. This profile is specific of the European CA-MRSA ST80 clone which also encodes for a very particular virulence factor, the Panton-Valentine leukocidin. Glycopeptides, vancomycin and teicoplanin, are alternatives to oxacillin in case of resistance or intolerance. Strains with decreased susceptibility to glycopeptides have been reported. Their detection is difficult but necessary because vancomycin MIC creep seems linked to poor outcome in patients. ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Oliveira DC, Tomasz A, Lencastre H. Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis* 2002; 2 : 180-9.
- Kuroda M, Ohta T, Uchiyama I, et al. Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001; 357 : 1225-40.
- Bukharie HA, Abdelhadi MS, Saeed IA, et al. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a community pathogen. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 40 : 1-4.
- Ito T, Okuma K, Ma XX, et al. Insights on antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* from its whole genome: genomic island SCC. *Drug Resist Updat* 2003; 6 : 41-52.
- Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, et al. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol* 2001; 9 : 486-93.
- Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome *mec*, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44 : 1549-55.
- Ito T, Ma XX, Takeuchi F, et al. Novel type V staphylococcal cassette chromosome *mec* driven by a novel cassette chromosome recombinase, *ccrC*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48 : 2637-51.
- Oliveira DC, de Lencastre H. Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the *mec* element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46 : 2155-61.
- International working group on the classification of staphylococcal cassette chromosome elements (IWG-SCC). Classification of staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*): guidelines for reporting novel SCC*mec* elements. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53 : 4961-7.
- Zhang K, McClure JA, Elsayed S, et al. Novel staphylococcal cassette chromosome *mec* type, tentatively designated type VIII, harboring class A *mec* and type 4 *ccr* gene complexes in a Canadian epidemic strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53 : 531-40.
- Hiramatsu K, Katayama Y, Yuzawa H, et al. Molecular genetics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Med Microbiol* 2002; 292 : 67-74.
- Katayama Y, Takeuchi F, Ito T, et al. Identification in methicillin-susceptible *Staphylococcus hominis* of an active primordial mobile genetic element for the staphylococcal cassette chromosome *mec* of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 2003; 185 : 2711-22.
- Tsubakishita S, Kuwahara-Arai K, Baba T, et al. Staphylococcal cassette chromosome *mec*-like element in *Macrococcus caseolyticus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54 : 1469-75.
- Dufour P, Gillet Y, Bes M, 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; 35 : 819-24.
- Woodin AM. Purification of the two components of leukocidin from *Staphylococcus aureus*. *Biochem J* 1960; 75 : 158-65.
- König B, Prevost G, Piemont Y, et al. Effects of *Staphylococcus aureus* leukocidins on inflammatory mediator release from human granulocytes. *J Infect Dis* 1995; 171 : 607-13.
- Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002; 359 : 753-9.
- Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003; 9 : 978-84.
- Dauwalder O, Lina G, Durand G, et al. Epidemiology of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones collected in France in 2006 and 2007. *J Clin Microbiol* 2008; 46 : 3454-8.
- Durand G, Bes M, Meugnier H, et al. Detection of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones containing the toxic shock syndrome toxin 1 gene responsible for hospital- and community-acquired infections in France. *J Clin Microbiol* 2006; 44 : 847-53.
- Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997; 350 : 1670-3.
- Sancak B, Ercis S, Menemenlioglu D, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin in a Turkish university hospital. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56 : 519-23.
- Wootton M, Howe RA, Hillman R, et al. A modified population analysis profile (PAP) method to detect hetero-resistance to vancomycin in *Staphylococcus aureus* in a UK hospital. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47 : 399-403.
- Cui L, Iwamoto A, Lian JQ, et al. Novel mechanism of antibiotic resistance originating in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50 : 428-38.

RÉFÉRENCES

25. Swenson JM, Anderson KF, Lonsway DR, et al. Accuracy of commercial and reference susceptibility testing methods for detecting vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2009 ; 47 : 2013-7.
26. Steinkraus G, White R, Friedrich L. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001-05. *J Antimicrob Chemother* 2007 ; 60 : 788-94.
27. Ho PL, Lo PY, Chow KH, et al. Vancomycin MIC creep in MRSA isolates from 1997 to 2008 in a healthcare region in Hong Kong. *J Infect* 2010 ; 60 : 140-5.
28. Gould IM. Clinical relevance of increasing glycopeptide MICs against *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 2008 ; 31 (suppl 2) : 1-9.
29. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, et al. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004 ; 42 : 2398-402.
30. Maclayton DO, Suda KJ, Coval KA, et al. Case-control study of the relationship between MRSA bacteremia with a vancomycin MIC of 2 microg/mL and risk factors, costs, and outcomes in inpatients undergoing hemodialysis. *Clin Ther* 2006 ; 28 : 1208-16.
31. Soriano A, Marco F, Martinez JA, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008 ; 46 : 193-200.
32. Vandenesch F, Lina G, Gillet Y et al. Chronique d'une controverse sur une bactérie équipée pour tuer. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 984-6.
33. Cattoir V, Leclercq R. Les entérocoques résistants aux glycopeptides. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 936-42.

TIRÉS À PART

O. Dumitrescu

Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur les anticorps monoclonaux en thérapeutique... dans *Médecine/Sciences*. Pourquoi un numéro spécial de *Médecine/Sciences* sur les anticorps monoclonaux thérapeutiques ? Il nous a semblé que le moment était venu de dresser un état des lieux de ces biomédicaments qui prennent désormais une place considérable - et croissante - dans les traitements de maladies souvent lourdes et désespérantes. Ce voyage que nous vous proposons à la découverte du monde des anticorps thérapeutiques nous a appris, ou plutôt rappelé, une évidence : les compétences en France sont fortes et nombreuses, qu'elles soient académiques ou industrielles, biotechnologiques ou cliniques. Le paysage français, trop longtemps discret, bruisse désormais de mille initiatives balayant de multiples aspects des anticorps thérapeutiques : études précliniques et cliniques menées avec de nouveaux anticorps dirigés contre des cibles originales, développement de nouveaux formats d'anticorps ou d'anticorps optimisés reposant sur des études structurales et fonctionnelles sophistiquées, recherche active de cibles pertinentes, mise au point de méthodologies de bioproduction, de couplage, etc. L'expansion industrielle rapide de ce champ est un défi que peut et doit relever notre pays, défi tant scientifique qu'économique, avec ses combats pour la propriété intellectuelle et pour l'emploi de nos jeunes scientifiques.

Alain Beck, Jean-Luc Teillaud, Hervé Watier

Bon de commande À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir M/S n° 12 - décembre 2009 (Anticorps monoclonaux en thérapeutique) : 25 € + 3 € de port = 28 € TTC

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDK

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | | | N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |

Signature :

Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur les anticorps monoclonaux en thérapeutique... dans M/S