



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



INFECTIONS BACTÉRIENNES – ANTIBIOTIQUES

Résistance au linézolide chez les staphylocoques

Update on linezolid resistance in staphylococci

N. Bourgeois-Nicolaos^{a,b,*}, C. Rouard^a, M. Desroches^b,
F. Doucet-Populaire^{b,c}

^a EA4065 UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques, université Paris-Descartes, 75270 Paris cedex 06, France

^b Laboratoire de bactériologie et hygiène, université Paris-Sud XI, hôpital Antoine-Béclère, AP-HP, 157, rue de la Porte-de-Trivaux, 92141 Clamart cedex, France

^c Université Paris-Sud, EA 4043, USC Inra, faculté de pharmacie, 92296 Châtenay-Malabry, France

MOTS CLÉS

Linezolide ;
ARNr 23S ;
Gène *cfr* ;
Oxazolidinones ;
Ribosome ;
Staphylocoques

KEYWORDS

Linezolid;
23S rRNA;
Cfr gene;
Oxazolidinone;
Ribosome;
Staphylococci

Résumé Le linézolide est le seul antibiotique commercialisé de la famille des oxazolidinones. Il inhibe la synthèse protéique bactérienne par un mécanisme original de blocage de la phase d'initiation, à un stade très précoce. Il se lie au ribosome au niveau du domaine V de l'ARNr 23S et empêche le transfert de l'acide aminé présent sur l'ARNt du site A vers le site P. La résistance au linézolide a été signalée chez les staphylocoques rapidement après sa commercialisation et a progressé avec son utilisation, cependant elle reste rare (moins de 1 %). Les trois mécanismes de la résistance au linézolide décrits chez les staphylocoques jusqu'ici impliquent la sous-unité 50S du ribosome. Cette résistance est principalement associée à des mutations dans les gènes codant l'ARNr 23S ou des protéines ribosomales. La mutation la plus fréquente en clinique est la mutation G2576 T. Récemment, un nouveau mécanisme a été décrit par l'acquisition du gène chloramphénicol florfénicol résistance (*cfr*), porté par des plasmides qui peuvent favoriser la diffusion de la résistance au linézolide. Le gène *cfr* méthyle l'adénine en position 2503 du domaine V. La résistance au linézolide peut être détectée par des méthodes phénotypiques selon les procédures habituelles standard et confirmée par des méthodes génotypiques « maison ». © 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Linezolid is the only oxazolidinone antibiotic approved for clinical use. It inhibits bacterial protein synthesis by an original mechanism blocking the initiation phase, at a very early stage. It binds to the ribosome at the domain V of 23S rRNA and prevents transfer of amino acid on tRNA from A-site to P-site. Linezolid resistance was reported quickly after its marketing 10 years ago in clinical isolates of staphylococci and though it has progressed with the use of linezolid it remains rare (less than 1%). The three mechanisms of linezolid resistance described in staphylococci so far involve the 50S ribosomal subunit. This resistance is mainly associated with a variety of mutations in the genes encoding either 23S rRNA or exceptionally ribosomal proteins. The most common target site mutation observed clinically is the G2576 T. Recently, a new mechanism has been described by acquisition of the *cfr* gene. This gene, that methyls the

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nadege.bourgeois@abc.aphp.fr (N. Bourgeois-Nicolaos).

adenine in position 2503 of domain V, is carried by plasmids that can promote the dissemination of linezolid resistance. Linezolid resistance could be detected by phenotypic methods according to usual standard procedures and confirmed by in-house genotypic methods.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La dissémination de la résistance aux antibiotiques est un problème de santé publique majeur, particulièrement chez les cocci à Gram positif, que sont les staphylocoques, les pneumocoques et les entérocoques. En Europe et aux États-Unis, une diffusion rapide et clonale de souches de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline est rapportée dans les hôpitaux et dans la communauté [1]. En outre, chez ces espèces, la résistance aux bêta-lactamines est souvent associée à la résistance à de nombreuses autres familles antibiotiques. La seule famille d'antibiotiques qui restait encore constamment active sur ces souches multirésistantes était celle des glycopeptides (vancomycine et teicoplanine). Malheureusement, à partir des années 1990 on a vu émerger des souches résistantes aux glycopeptides, soit à haut niveau chez les entérocoques [2], soit à bas niveau chez les staphylocoques [3]. En juillet 2002, des souches de *S. aureus* résistants à la méticilline résistantes aux glycopeptides par le même mécanisme génétique de résistance que les entérocoques sont apparues à plusieurs reprises aux États-Unis [4].

Le développement d'une nouvelle famille d'antibiotique anti-Gram positif comme les oxazolidinones, non apparentée à d'autres familles d'antibiotique, a été accueilli avec espoir par la communauté scientifique et médicale. Le linézolide est le premier représentant commercialisé de cette nouvelle famille. Ses indications sont actuellement limitées aux infections sévères à bactéries Gram positif multirésistantes lors d'infections pulmonaires ou cutanées. Il agit en inhibant la synthèse protéique. La résistance au linézolide a été décrite chez des souches cliniques d'entérocoques et de staphylocoques mais ce phénomène reste rare.

Cette revue a pour objet de faire le point dix ans après la commercialisation du linézolide sur son mécanisme d'action, les différents mécanismes de résistance, l'épidémiologie de la résistance chez les staphylocoques et les méthodes de détection de cette résistance.

Généralités

Les oxazolidinones constituent une classe chimique complexe, qui regroupe des agents antibactériens et des inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO). Dans un premier temps, elles étaient utilisées par DuPont Pharmaceuticals comme antidépresseurs, puis en 1978 pour leur activité fongicide chez la tomate puis vis-à-vis de certains pathogènes humains à la fin des années 1980 (DuP105 et DuP721). Les produits de cette famille n'ont cependant été développés pour la commercialisation que dans les années 1990 par Upjohn Corporation. Deux produits avaient été initialement sélectionnés pour le développement, l'éperzolid et le linézolide, mais seul le linézolide a été retenu, notamment du fait de ses propriétés pharmacocinétiques. Il s'agit d'une molécule synthétique. Il a été mis sur le marché

en 2000 aux États-Unis, puis dans plusieurs pays européens, dont la France en 2002.

Les oxazolidinones sont des molécules possédant une structure 3-(fluorophényl)-2-oxazolidinone. Cette structure est composée de deux cycles : un cycle saturé oxazolidinone à cinq liaisons avec un atome d'azote, un atome d'oxygène et une fonction cétone et un cycle fluorophényle (Fig. 1A). Le linézolide est une petite molécule de 337 daltons présente sous forme de poudre blanche cristallisée. Il s'agit d'un composé amphiphile. Le linézolide est plus précisément le (S)-N-[[3-(3-fluoro-4-morphonylphényl)-2-oxoxazolodiny]méthyl] acétamide (Fig. 1B). Sa structure chimique comprend quatre

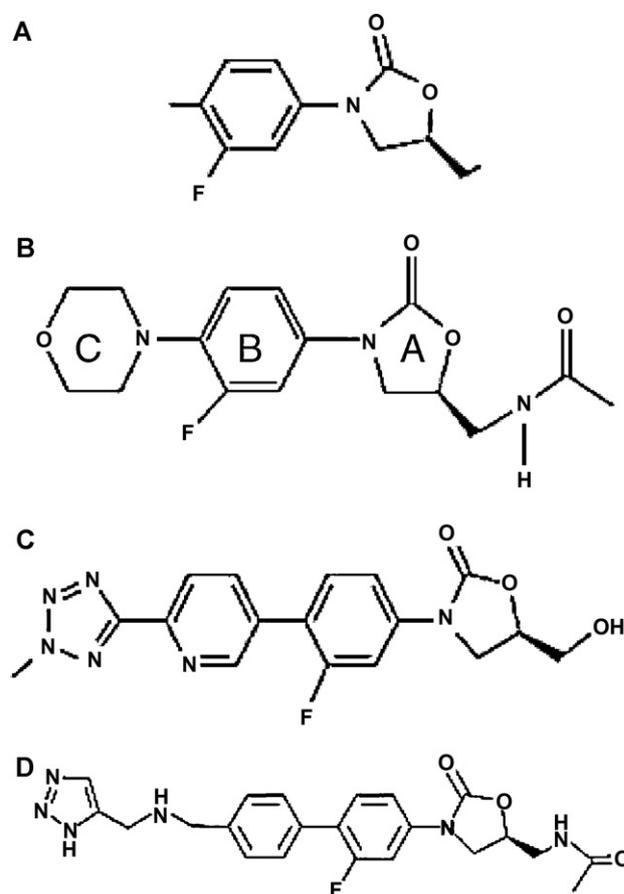


Figure 1 A. Structure chimique des oxazolidinones. B. Structure chimique de linézolide et de nouvelles oxazolidinones en cours de développement. C. Structure chimique de tédizolide (TR-700, torézolide). D. Structure chimique de ranbézolide. Le cycle A correspond au cycle oxazolidinone, sa conformation racémique (S) est nécessaire à l'activité et le groupement C5-acétylamidométhyle permet également de former une liaison avec sa cible. Le cycle B est essentiel à l'activité, l'atome de fluor augmente l'activité antibactérienne. Le cycle C possède un groupement donneur d'électrons qui augmente la liaison de l'antibiotique à sa cible.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3405460>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3405460>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)