

## CARACTÉRISTIQUES ET ÉVOLUTION DES SOUCHES CLINIQUES D'ENTÉROCOQUES RÉSISTANTES AUX GLYCOPEPTIDES ET/OU AU LINÉZOLIDE ISOLÉES EN FRANCE, 2006-2020

// CHARACTERISTICS AND EVOLUTION OF VANCOMYCIN- AND/OR LINEZOLID-RESISTANT ENTEROCOCCI CLINICAL ISOLATES IN FRANCE, 2006-2020

Asma Zouari<sup>1</sup>, Gabriel Auger<sup>1,2</sup>, Sophie Nogues<sup>1,2</sup>, Anaïs Collet<sup>1,2</sup>, Maxime Lecourt<sup>1,2</sup>, François Guérin<sup>1,2</sup>, Vincent Cattoir<sup>1,2,3</sup> (vincent.cattoir@chu-rennes.fr)

<sup>1</sup> CNR de la Résistance aux antibiotiques (laboratoire associé Entérocoques), CHU de Rennes

<sup>2</sup> Service de bactériologie et hygiène hospitalière, CHU de Rennes

<sup>3</sup> Unité Inserm U1230, Université de Rennes 1, Rennes

Soumis le 09.07.2021 // Date of submission: 07.09.2021

### Résumé // Abstract

**Introduction** – De nombreuses épidémies impliquant des souches d'entérocoques résistantes aux glycopeptides (ERG) ont été rapportées en France et dans le monde. De plus, l'émergence de souches d'entérocoques résistantes au linézolide (ERL) a récemment été rapportée. L'objectif de ce travail est de décrire les principales caractéristiques des souches d'ERG et d'ERL isolées en France et reçues au Centre national de référence de la Résistance aux antibiotiques entre 2006 et 2020.

**Méthode** – Toutes les souches reçues ont été caractérisées phénotypiquement (MALDI-TOF, antibiogramme, CMI) et génotypiquement (qPCR, WGS). Le typage et la comparaison des souches d'ERG ont été réalisés avec différentes techniques au cours du temps (électrophorèse en champ pulsé, rep-PCR, analyse génomique comparative ou spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier).

**Résultats** – Sur les 6 311 souches d'ERG reçues sur la période 2006-2020, une très grande majorité appartenait à l'espèce *E. faecium* (91,8-98,3%), suivie par *E. faecalis* (0,8-7,9%). Le gène *vanA* était majoritaire (74,9%), suivi du gène *vanB* (23,8%). Une grande majorité (>95%) des souches d'*E. faecium* appartenait au complexe clonal (CC) 17. Depuis 2017, il a été observé une augmentation significative des ERL liée à la diffusion dans certaines régions de souches épidémiques présentant une résistance chromosomique, mais aussi à l'acquisition de gènes plasmidiques (notamment *optrA* et *poxxA*) par des souches non clonales. Par typage moléculaire, il a été démontré que de nombreux clones d'ERG (majoritairement *E. faecium*) étaient sporadiques, tandis que certains clones hyper-épidémiques (isolés chez au moins 5 patients) ont été détectés dans plusieurs établissements/villes différents avec une diffusion locorégionale.

**Conclusion** – La majorité des souches d'ERG circulant en France sont des souches d'*E. faecium* adaptées à l'environnement hospitalier (CC17) et porteuses de l'opéron *vanA*. Il y a aussi l'émergence de souches d'ERL qui doit être surveillée étroitement.

**Introduction** – Many epidemic outbreaks involving vancomycin-resistant enterococci (VRE) have been reported in France and around the world. In addition, the emergence of linezolid-resistant enterococci (LRE) has recently been reported. This study aims to describe the main characteristics of VRE and LRE human isolates collected in France and received by the National Reference Centre (CNR) for Antimicrobial Resistance between 2006 and 2020.

**Method** – All strains received were characterized phenotypically (MALDI-TOF, antibiogram, MIC) and genotypically (qPCR, WGS). Typing and comparison between VRE isolates was performed using a succession of different techniques (pulsed-field gel electrophoresis, rep-PCR, comparative genomic analysis, Fourier transform infrared spectroscopy).

**Results** – Out of 6,311 VRE clinical isolates received between 2006 and 2020, a large majority belonged to the species *E. faecium* (91.8-98.3%), followed by *E. faecalis* (0.8-7.9%). The main gene found was *vanA* (74.9%), followed by *vanB* (23.8%). A large majority (>95%) of *E. faecium* isolates belonged to the clonal complex (CC) 17. Since 2017, a significant increase in LRE has been observed in association with certain regional outbreaks of epidemic strains that exhibit a chromosome-encoded resistance, but also in association with the acquisition of plasmid-mediated genes (particularly *optrA* and *poxxA*) by non-clonally-related strains. The molecular typing demonstrated that numerous VRE clones (mainly *E. faecium*) were sporadic whereas certain hyperepidemic clones (isolated in at least 5 patients) were detected in several hospitals/cities with regional diffusion.

**Conclusion** – The majority of human VRE isolates circulating in France are hospital-adapted *E. faecium* strains (CC17) harboring the *vanA* operon. There is also an emergence of LRE isolates, which must be closely monitored.

**Mots-clés** : ERV, *Enterococcus faecium*, VanA, VanB, ERL

// **Keywords**: VRE, *Enterococcus faecium*, VanA, VanB, LRE

## Introduction

Les entérocoques sont devenus une cause majeure d'infections acquises à l'hôpital (5-15%) et de nombreuses épidémies impliquant des souches d'entérocoques résistantes aux glycopeptides (ERG) ont été rapportées<sup>1,2</sup>. Aux États-Unis, près de 80% des isolats cliniques d'*Enterococcus faecium* sont résistants à la vancomycine tandis que la prévalence de ces souches en Europe varie significativement d'un pays à l'autre, allant de moins de 1% (France) à plus de 45% en 2019 (Chypre, Grèce)<sup>3,4</sup>. Chez les entérocoques, la résistance aux glycopeptides est due à l'acquisition d'opérons *van* codant pour des enzymes permettant la synthèse de précurseurs du peptidoglycane de faible affinité pour ces antibiotiques et prévenant la formation des précurseurs naturels<sup>5</sup>. À l'échelle mondiale, les opérons *vanA* et *vanB* sont de loin les plus fréquents parmi les souches cliniques d'ERG<sup>6</sup>. Le succès épidémiologique des souches d'ERG chez *E. faecium* est principalement dû à la dissémination internationale d'un complexe clonal particulier, appelé CC17, comprenant des souches cliniques caractérisées par une résistance de haut niveau à l'ampicilline et aux fluoroquinolones, la détection fréquente de gènes de virulence (*esp*, *hyl*) et la présence d'une séquence d'insertion spécifique (*IS16*)<sup>7,8</sup>. Plus récemment, il a été proposé que ce CC17 fasse partie d'une lignée génétique (clade A1) comprenant des souches humaines adaptées à l'environnement hospitalier ayant émergé d'une lignée génétique (clade A2) associée aux animaux après l'introduction des antibiotiques, et qui diffère des souches humaines commensales (clade B)<sup>9</sup>. Depuis quelques années, des souches d'entérocoques résistantes au linézolide (ERL) sont de plus en plus rapportées en relation avec la diffusion de gènes transférables (*cfr*-like, *optrA* et *poxtA*) portés par des plasmides<sup>10,11</sup>.

Cet article décrit les caractéristiques phénotypiques et génotypiques des souches d'ERG et d'ERL isolées en France et reçues au Centre national de référence (CNR) de la Résistance aux antibiotiques entre 2006 et 2020.

## Matériel-Méthodes

Les souches reçues au CNR entre 2006 et 2020 ont toutes été caractérisées d'un point de vue phénotypique et génotypique. L'identification des espèces bactériennes a été réalisée par spectrométrie de masse MALDI-TOF (Microflex™, Bruker Daltonics) et par séquençage des gènes *sodA* ou *rrs* (ARNr 16S) si nécessaire. L'évaluation de la sensibilité *in vitro* aux antibiotiques (ampicilline, gentamicine, érythromycine, clindamycine, quinupristine-dalfopristine, vancomycine, téicoplanine, norfloxacine, lévofloxacine, linézolide, cotrimoxazole et chloramphénicol) a été réalisée par la méthode des disques sur milieu gélosé selon les recommandations du CA-SFM/EUCAST<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> CA-SFM/EUCAST : Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie/European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.

Depuis 2017, les CMI (concentration minimale inhibitrice) de la vancomycine, de la téicoplanine, de la daptomycine, de la tigécycline, du linézolide, du tédizolide, de la dalbavancine, de la télavancine et de l'oritavancine sont déterminées par la méthode Sensititre (Thermo Fisher Scientific Inc.).

L'identification des gènes de résistance aux glycopeptides les plus fréquents (*vanA*, *vanB*, *vanC1*, *vanC2/C3* et *vanD*) est réalisée dans un premier temps par qPCR. En cas de résultat négatif, les gènes les plus rares (*vanE*, *vanG*, *vanL*, *vanM* et *vanN*) sont recherchés secondairement par PCR classique. La détection des gènes de résistance au linézolide (*cfr*-like, *optrA* et *poxtA*) est également réalisée par PCR en temps réel. Le gène *ptsD*, potentiellement impliqué dans le pouvoir de diffusion des souches d'*E. faecium*, est recherché par PCR en temps réel ainsi que la séquence d'insertion *IS16*, spécifique du CC17.

Le typage et la comparaison des souches d'ERG ont été réalisés avec différentes techniques selon la période : électrophorèse en champ pulsé (2006-2012 et 2017-2019), rep-PCR (Diversilab®, bioMérieux) (2012-2016), analyse génomique comparative par séquençage entier du génome (WGS pour *Whole Genome Sequencing*) (depuis 2019) et spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) (IR Biotyper™, Bruker) (depuis 2020). Toutes ces techniques avaient des performances différentes qui n'ont pas été comparées de façon systématique. Par WGS, il a aussi été possible de détecter les gènes de virulence et de résistance aux antibiotiques et de déterminer le 'Sequence Type' (ST) par approche MLST (*Multi-Locus Sequence Typing in silico*).

## Résultats

Après un pic en 2008, le nombre des souches d'ERG reçues et analysées au CNR s'était stabilisé entre 2009 et 2014 (avec une moyenne de 300 à 350 souches par an) puis a fortement augmenté entre 2015 et 2019 (x 3,1) (figure 1A). Sur les 6 311 souches d'ERG reçues pour expertise sur la période 2006-2020, une très grande majorité appartient à l'espèce *E. faecium* (de 91,8 à 98,3%), suivie par *E. faecalis* (de 0,8 à 7,9%) et les espèces plus rares (<2%) comme *E. avium*, *E. casseliflavus*, *E. durans*, *E. gallinarum*, *E. gilvus*, *E. hirae* et *E. raffinosus* (figure 1B, tableau). Ces souches ont principalement été isolées d'écouvillonnages ano-rectaux ou de selles lors de dépistages (>85%) tandis que peu de souches responsables de bactériémies ont été reçues (<3%). Les souches d'ERG ont été isolées dans de nombreux types de services cliniques, dont les principaux (5 à 15% selon les années) sont les services de réanimation, de néphrologie-dialyse, d'hépatogastro-entérologie et de médecine interne/maladies infectieuses.

Concernant les mécanismes de résistance, le gène *vanA* est toujours majoritaire parmi les souches d'ERG sur la période 2006-2020 (74,9%), suivi du gène *vanB* (23,8%) et du gène *vanD* (n=46, 0,9%) (figure 1C, tableau). Quelques souches sont porteuses

des deux gènes *vanA* et *vanB* (n=26, 0,4%) tandis que les gènes *vanG* et *vanN* n'ont été identifiés qu'une seule fois chacun chez *E. faecium* (tableau).

Par détection de l'IS16, une grande majorité (>95%) des souches d'*E. faecium* ont pu être catégorisées comme appartenant au CC17. De la même façon, le gène *ptsD*, potentiellement impliqué dans le pouvoir épidémique des souches hospitalières d'*E. faecium*, est retrouvé chez de nombreuses souches (>90%).

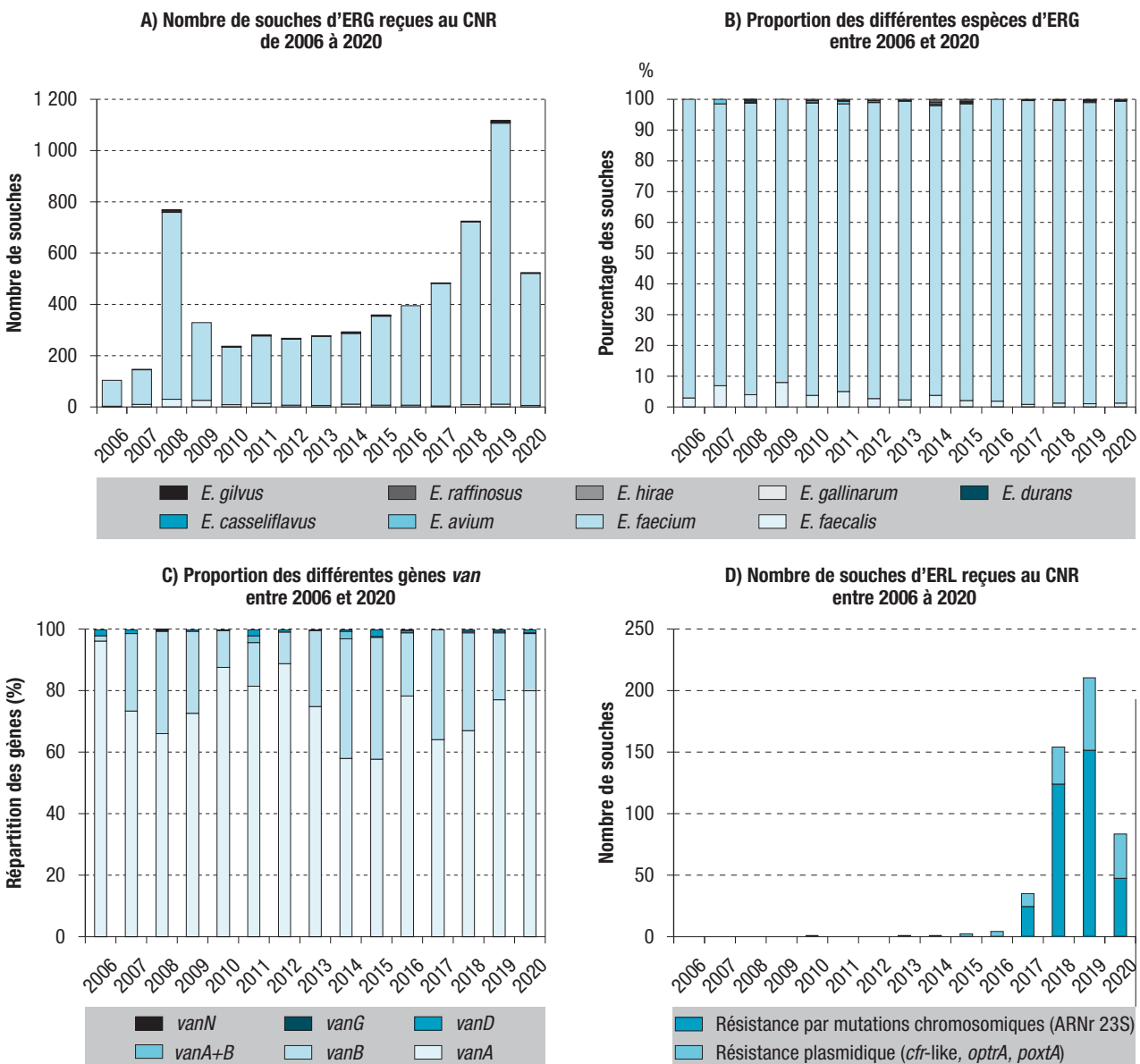
Toutes les souches d'*E. faecalis* sont sensibles à l'ampicilline alors qu'environ un tiers d'entre elles (entre 26 et 42% selon les années) ont été catégorisées résistantes à haut niveau à la gentamicine. Parmi les souches d'*E. faecium* résistantes aux glycopeptides testés, la grande majorité (>96%) était résistantes à l'ampicilline, alors que la résistance de haut niveau

à la gentamicine était présente chez 48 à 69% des souches selon les années, sans qu'une tendance au cours du temps ne soit observée. Chez ces deux espèces, cette résistance est due à la production de l'enzyme bi-fonctionnelle AAC(6')-APH(2'') dont le gène a été retrouvé par PCR ou WGS.

Avant 2017, seules quelques rares souches résistantes au linézolide (CMI de 8 à >256 mg/L) avaient été isolées (figure 1D). Depuis 2017, il est noté une augmentation inquiétante des souches d'ERL liée à la diffusion dans certaines régions de souches épidémiques présentant une résistance chromosomique (mutations de l'ARNr 23S), mais aussi à l'acquisition de gènes plasmidiques (notamment *optrA* et *poxtA*) par des souches non reliées clonalement (figure 1D). À noter que les souches d'ERL chez *E. faecalis* (majoritairement *optrA+*) sont quasi-exclusivement sensibles

Figure 1

**Caractéristiques des souches d'entérocoques reçues au CNR sur la période 2006-2020**



(A) Nombre de souches d'entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) reçues au CNR entre 2006 et 2020. (B) Proportion des différentes espèces d'entérocoques parmi les ERG. (C) Proportion des différents gènes de résistance van parmi les ERG. (D) Nombre de souches d'entérocoques résistants au linézolide (ERL) reçues au CNR entre 2006 et 2020. CNR : Centre national de référence de la Résistance aux antibiotiques.

### Souches d'entérocoques résistantes aux glycopeptides reçues au Centre national de référence de la Résistance aux antibiotiques entre 2006 et 2020

Espèce	Opéron van	Année														
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<i>E. faecalis</i>	vanA	3	10	22	23	8	11	4	5	5	3	4	3	6	11	5
	vanB	0	0	8	3	1	3	3	1	6	4	3	1	3	0	1
<i>E. faecium</i>	vanA	97	98	479	216	197	214	231	201	159	201	305	305	478	841	411
	vanB	2	37	247	85	27	37	25	68	108	137	79	173	228	243	97
	vanA + vanB	0	0	2	0	0	6	0	0	7	1	0	0	3	6	1
	vanD	2	0	1	2	1	6	2	1	2	8	3	0	4	6	6
	vanG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	vanN	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>E. avium</i>	vanA	0	0	2	0	1	2	0	1	1	0	0	0	2	4	1
	vanD	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>E. casseliflavus</i>	vanA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	3	0
<i>E. durans</i>	vanA	0	0	6	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	2
<i>E. gallinarum</i>	vanA	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	3	0
	vanB	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
<i>E. hirae</i>	vanA	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	vanB	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
<i>E. raffinosus</i>	vanA	0	0	0	0	1	1	0	1	3	2	0	0	1	0	0
<i>E. gilvus</i>	vanA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
<b>TOTAL</b>		<b>104</b>	<b>147</b>	<b>770</b>	<b>329</b>	<b>237</b>	<b>281</b>	<b>268</b>	<b>278</b>	<b>293</b>	<b>359</b>	<b>395</b>	<b>484</b>	<b>725</b>	<b>1 118</b>	<b>524</b>

aux glycopeptides alors que celles chez *E. faecium* (le plus souvent avec des mutations de l'ARNr 23S) sont principalement des ERG de génotype *vanA*.

Seules quelques souches (<10) résistantes à la tigécycline (CMI de 0,5 à 2 mg/L) ont été identifiées alors que la résistance de haut niveau à la daptomycine (CMI >8 mg/L) reste exceptionnelle en France, ces souches étant plus volontiers des ERG.

Par typage moléculaire, il a été démontré que de nombreux clones d'ERG (très majoritairement appartenant à l'espèce *E. faecium*) sont sporadiques tandis que dans les établissements où plusieurs clones étaient rapportés, il existait généralement un clone majoritaire et plusieurs clones minoritaires. Des clones (*vanA* ou *vanB*) pouvant être considérés comme hyper-épidémiques (isolés chez ≥5 patients) ont été détectés dans plusieurs établissements/villes différents au sein d'une même région. Sur la période 2015-2020, les principales régions touchées par des épidémies à *E. faecium vanA* sont l'Île-de-France, les Hauts-de-France et le Grand Est. Concernant les épidémies à *E. faecium vanB*, ce sont les régions Grand Est et Nouvelle-Aquitaine qui ont été les plus atteintes. Sur 132 souches d'*E. faecalis* dont le génome a été séquencé, les principaux clones appartenaient aux ST suivants : ST16 (14%), ST40 (10%) et ST179 (8%). Les 402 souches d'*E. faecium* appartenaient majoritairement aux ST suivants : ST80 (42%), ST117 (17%), ST78 (7%), ST612 (6%) et ST203 (5%).

## Discussion

Les entérocoques sont retrouvés de façon ubiquitaire dans la nature et sont généralement considérés comme des espèces commensales. Cependant, ils sont devenus des agents pathogènes humains opportunistes majeurs, *E. faecalis* et *E. faecium* étant de loin les principales espèces responsables d'infections hospitalières<sup>2</sup>. Les entérocoques sont capables de survivre et de croître dans des environnements hostiles comme le tube digestif d'un patient hospitalisé sous traitement antibiotique<sup>12</sup>. Ceci est associé à une remarquable plasticité génomique qui leur permet d'acquérir de nombreux éléments génétiques mobiles par transfert horizontal<sup>13</sup>. C'est notamment le cas pour *E. faecium* qui peut acquérir de nombreux gènes de résistances (ex. *vanA*, *vanB*) portés par des plasmides et des transposons<sup>6</sup>. En effet, il y a depuis le début des années 90 la dissémination de souches d'*E. faecium* adaptées à l'hôpital (CC17 ou clade A1) et multirésistantes aux antibiotiques. Ceci explique la large prédominance de cette espèce parmi les souches cliniques d'ERG circulant en France et à l'étranger, comme en témoignent les nombreuses études épidémiologiques.

L'opéron de résistance *vanA* est majoritaire parmi les souches d'ERG, ce qui est en accord avec les études épidémiologiques conduites dans d'autres pays européens<sup>6,13</sup>. Cependant, dans certains pays (ex. Australie), les souches *vanB* sont majoritaires. Les souches d'entérocoques porteuses du gène *vanA*



sensibles phénotypiquement aux glycopeptides sont appelées VVE (*Vancomycin-Variable Enterococci*). Elles ont déjà été décrites dans plusieurs pays et quelques-unes (>10) ont déjà été identifiées en France. Elles doivent être signalées car elles peuvent réverter sous pression de sélection antibiotique en redevenant résistantes à la vancomycine<sup>14</sup>.

Alors qu'aucune souche d'*E. faecalis* résistante à l'ampicilline n'a été décrite jusqu'à ce jour en France et en Europe, la quasi-totalité des souches d'*E. faecium* le sont à haut niveau. Ceci est en accord avec le fait que la grande majorité de ces souches appartiennent au CC17. En effet, les souches CC17 présentent des caractéristiques communes, dont la résistance à haut niveau aux pénicillines et aux fluoroquinolones. Environ un tiers des souches d'*E. faecalis* et environ deux tiers des souches d'*E. faecium* ont été catégorisées résistantes à haut niveau à la gentamicine, ce qui est similaire à ce qui est rapporté au niveau européen dans EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, [www.ecdc.europa.eu/](http://www.ecdc.europa.eu/)). Bien connue, cette résistance est due à la production de l'enzyme bi-fonctionnelle AAC(6')-APH(2'').

Depuis quelques années, les souches d'ERL sont de plus en plus rapportées, en partie liée à la diffusion de gènes transférables portés par des plasmides (notamment *optrA* et *poxTA*). Le gène *optrA* est principalement détecté chez *E. faecalis* (généralement sensible aux glycopeptides) et *poxTA* l'est chez *E. faecium* (majoritairement *vanA*)<sup>15,16</sup>. Ceci confirme la diffusion récente des ERL en France, probablement en lien avec l'utilisation plus importante du linézolide en médecine humaine, du fait qu'il soit devenu récemment un médicament générique. De plus, les gènes de résistance plasmidique conférant également une co-résistance aux phénicolés, ils peuvent aussi être co-sélectionnés par le florfenicol utilisé en médecine animale.

La résistance à la tigécycline, due à des mutations chromosomiques dans le gène *rpsJ* codant pour la protéine ribosomale S10<sup>17</sup> est rare. Enfin, l'isolement de souches résistantes à haut niveau à la daptomycine reste exceptionnel en France. La résistance à ces deux antibiotiques est également rarement observée dans les autres pays européens<sup>10</sup>.

L'étude épidémiologique des ERG en France a permis de mettre en évidence de nombreuses épidémies d'ampleur plus ou moins importante au sein d'un ou de plusieurs établissements (souvent dans les mêmes régions), ce qui souligne une diffusion locorégionale au cours du temps qui a déjà été décrite précédemment<sup>18</sup>. Certains de ces clones peuvent être retrouvés pendant plusieurs années, sans que le réservoir environnemental n'ait été identifié.

La plupart des différents ST détectés en France sont aussi retrouvés au niveau international, soulignant l'importance de la dissémination de souches d'entérocoques adaptées à l'environnement hospitalier et multirésistantes aux antibiotiques<sup>19,20</sup>.

## Conclusion

La très grande majorité des souches d'ERG circulant en France sont des souches d'*E. faecium* adaptées à l'environnement hospitalier appartenant au clade A1 (anciennement CC17) et multirésistantes aux antibiotiques. Ces souches sont pour la plupart porteuses de l'opéron *vanA*, tandis que les souches *vanB* peuvent aussi être retrouvées. Elles ont été responsables d'épidémies dans de nombreux hôpitaux, avec des régions plus touchées que d'autres. Des clones considérés comme « hyper-épidémiques » ont aussi été détectés dans plusieurs établissements/villes différents au sein d'une même région. À côté des ERG, il y a aussi l'émergence des souches d'ERL qui portent des gènes de résistance transférables. Ce phénomène doit être surveillé étroitement à la fois en médecine humaine et vétérinaire, du fait de la co-sélection possible par des antibiotiques utilisés dans ces deux secteurs. Dans ce contexte, le rôle du CNR est majeur et il est recommandé d'y adresser toute souche suspecte d'être un ERL ainsi que toutes les souches avec des profils atypiques ou exceptionnels de résistance aux antibiotiques (comme les souches d'*E. faecalis* résistantes à l'ampicilline, les souches résistantes à la tigécycline ou à la daptomycine, les souches VVE). ■

## Remerciements

Nous remercions chaleureusement les nombreux collègues qui ont adressé leurs souches au CNR et ont ainsi permis de dresser la situation des ERG et des ERL en France.

## Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article.

## Références

- [1] Daniau C, Léon L, Berger-Carbonne A. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, mai-juin 2017. Saint-Maurice: Santé publique France; 2019. 270 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/documents/enquetes-etudes/enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissements-de-sante-mai-juin-2017>
- [2] Arias CA, Murray BE. The rise of the *Enterococcus*: Beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(4):266-78.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States. Atlanta: CDC; 2013. 114 p. [https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fdrugresistance%2Fbiggest\\_threats.html](https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fdrugresistance%2Fbiggest_threats.html)
- [4] European Center for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net). Annual Epidemiological Report for 2019. Solna: ECDC; 2019. 28 p. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2019.pdf>
- [5] Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis*. 2006;42 (Suppl 1):S25-S34.
- [6] Cattoir V, Giard JC. Antibiotic resistance in *Enterococcus faecium* clinical isolates. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014; 12(2):239-48.

- [7] Willems RJ, Top J, van Santen M, Robinson DA, Coque TM, Baquero F, *et al.* Global spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(6):821-8.
- [8] Leavis HL, Bonten MJ, Willems RJ. Identification of high-risk enterococcal clonal complexes: Global dispersion and antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol.* 2006;9(5):454-60.
- [9] Lebreton F, van Schaik W, McGuire AM, Godfrey P, Griggs A, Mazumdar V, *et al.* Emergence of epidemic multidrug-resistant *Enterococcus faecium* from animal and commensal strains. *mBio.* 2013;4(4):e00534-13.
- [10] Bender JK, Cattoir V, Hegstad K, Sadowy E, Coque TM, Westh H, *et al.* Update on prevalence and mechanisms of resistance to linezolid, tigecycline and daptomycin in enterococci in Europe: Towards a common nomenclature. *Drug Resist Updat.* 2018;40:25-39.
- [11] Schwarz S, Zhang W, Du XD, Kruger H, Feßler AT, Ma S, *et al.* Mobile oxazolidinone resistance genes in Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2021;34(3):e0018820.
- [12] Gaca AO, Lemos JA. Adaptation to adversity: The intermingling of stress tolerance and pathogenesis in enterococci. *Microbiol Mol Biol. Rev* 2019;83(3):e00008-19.
- [13] Garcia-Solache M, Rice LB: The *Enterococcus*: A model of adaptability to its environment. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(2):e00058-18.
- [14] Werner G, Neumann B, Weber RE, Kresken M, Wendt C, Bender JK, *et al.* Thirty years of VRE in Germany – “expect the unexpected”: The view from the National Reference Centre for Staphylococci and Enterococci. *Drug Resist Updat.* 2020;53:100732.
- [15] Sassi M, Guerin F, Zouari A, Beyrouthy R, Auzou M, Fines-Guyon M, *et al.* Emergence of *optrA*-mediated linezolid resistance in enterococci from France, 2006-16. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(6): 1469-72.
- [16] Dejoies L, Sassi M, Schutz S, Moreaux J, Zouari A, Potrel S, *et al.* Genetic features of the *poxTA* linezolid resistance gene in human enterococci from France. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(8):1978-85.
- [17] Cattoir V, Isnard C, Cosquer T, Odhiambo A, Bucquet F, Guerin F, *et al.* Genomic analysis of reduced susceptibility to tigecycline in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(1):239-44.
- [18] Bourdon N, Fines-Guyon M, Thiolet JM, Maugat S, Coignard B, Leclercq R, *et al.* Changing trends in vancomycin-resistant enterococci in French hospitals, 2001-08. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(4):713-21.
- [19] Cattoir V, Leclercq R. Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: Is it time to divorce? *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(4):731-42.
- [20] Guzman Prieto AM, van Schaik W, Rogers MR, Coque TM, Baquero F, Corander J, *et al.* Global emergence and dissemination of enterococci as nosocomial pathogens: Attack of the clones? *Front Microbiol.* 2016;7:788.

#### Citer cet article

Zouari A, Auger G, Nogues S, Collet A, Lecourt M, Guérin F, *et al.* Caractéristiques et évolution des souches cliniques d'entérocoques résistantes aux glycopeptides et/ou au linézolide isolées en France, 2006-2020. *Bull Epidémiol Hebd.* 2021;(18-19):359-64. [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/18-19/2021\\_18-19\\_5.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/18-19/2021_18-19_5.html)