

Staphylococcus epidermidis multirésistants : diffusion des clones et prise en charge

Frédéric LAURENT

Institut des Agents Infectieux, Hôpital de la Croix Rousse, Hospices Civils de Lyon

Centre National de Référence des Staphylocoques, Hospices Civils de Lyon-Santé Publique France

Centre Internationale de Recherche en Infectiologie – INSERM U1111, CNRS UMR5308, Université Lyon 1, ENS de Lyon - Equipe
"Pathogénie des infections à staphylocoques"

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lyon, Département de Microbiologie

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002)

- OUI NON
- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- OUI NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- OUI NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- OUI NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

Il y a staphylocoque ... et staphylocoque !

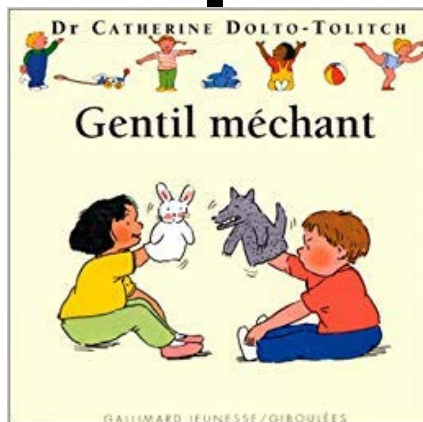
Staphylocoque blanc

Commensal/Portage 100% population

Peu virulent

Contaminant d'hémoculture

Rarement pathogène / Infections chroniques



Staphylocoque doré

Portage 30% population

Clones virulents

Toxines

Infections invasives

Morbi-mortalité



Diffusion clonale des *S. aureus* multi-résistants bien connue !

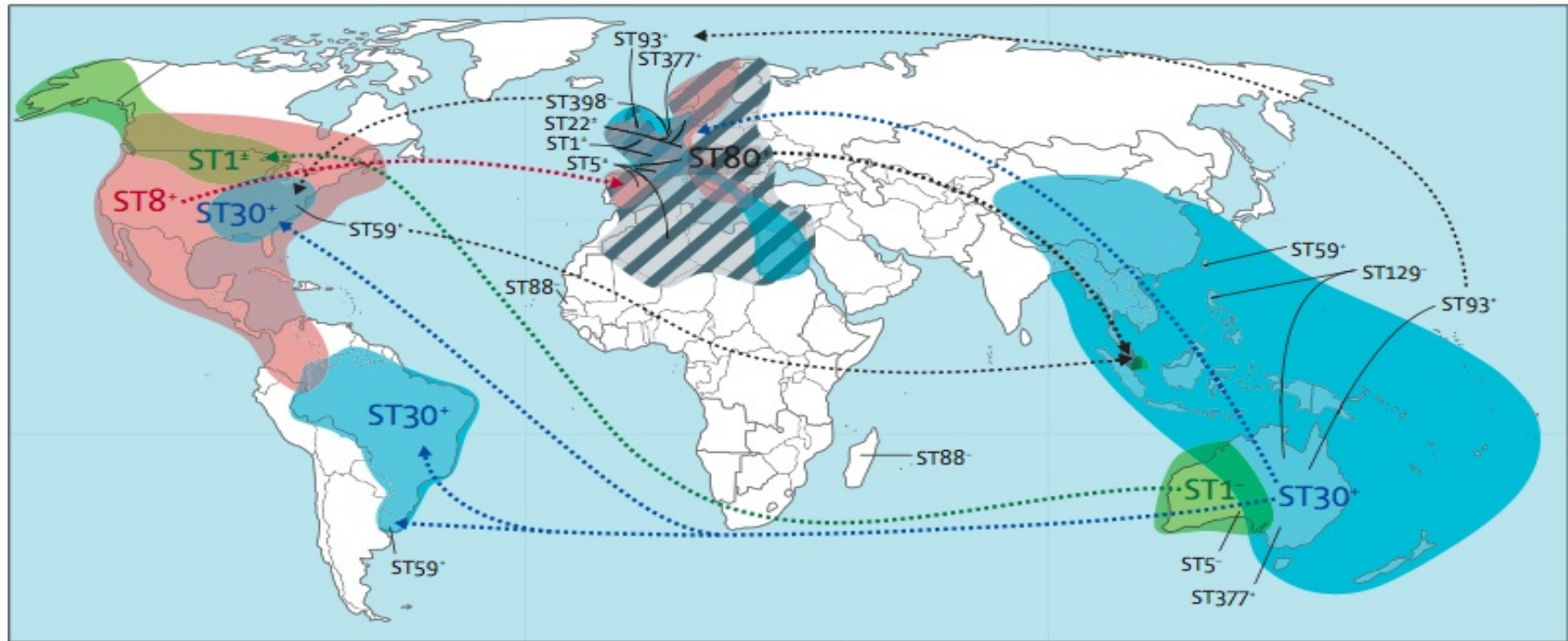


Figure 1: Global distribution of community-associated meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) by multilocus sequence type (ST)
Dotted lines indicate possible route of dissemination of the CA-MRSA strains. Estimates of the areas in which infections with the main strains—ie, ST1 (green), ST8 (red), ST30 (blue), and ST80 (grey hatched)—have been reported. +=Panton-Valentine leukocidin (PVL)-positive strains. —=PVL-negative strains. ±=combination of PVL-positive and PVL-negative strains.

... et *S. epidermidis* ? ... La multi-résistance oui !

2018 – Institut des Agents Infectieux, HCL

% Résistance	<i>S. aureus</i> n= 8,018	<i>S. epidermidis</i> n= 2,475
Meticilline	13	76
Kanamycine	9	62
Tobramycine	7	61
Gentamicine	2	59
Ofloxacine	12	59
Rifampicine	2	23
Vancomycine	1	1

... et *S. epidermidis* ? ... La multi-résistance oui !

2018 – Institut des Agents Infectieux, HCL

% Résistance	<i>S. aureus</i> n= 8,018	<i>S. epidermidis</i> n= 2,475
Meticilline	13	76
Kanamycine	9	62
Tobramycine	7	61
Gentamicine	2	59
Ofloxacine	12	59
Rifampicine	2	23
Vancomycine	1	1

2016-2018 - Infections ostéo-articulaires
Hospices Civils de Lyon



% Résistance	<i>S. epidermidis</i> n=473
Meticilline	63
Kanamycine	54
Tobramycine	50
Gentamicine	46
Clindamycine	39
Pristinamycine	24
Ofloxacine	53
Sulfaméthoxazole	35
Rifampicine	10
Linézolide	0,2

... et *S. epidermidis* ? ... La multi-résistance oui !

2018 – Institut des Agents Infectieux, HCL

% Résistance	<i>S. aureus</i> n= 8,018	<i>S. epidermidis</i> n= 2,475
Meticilline	13	76
Kanamycine	9	62
Tobramycine	7	61
Gentamicine	2	59
Ofloxacine	12	59
Rifampicine	2	23
Vancomycine	1	1

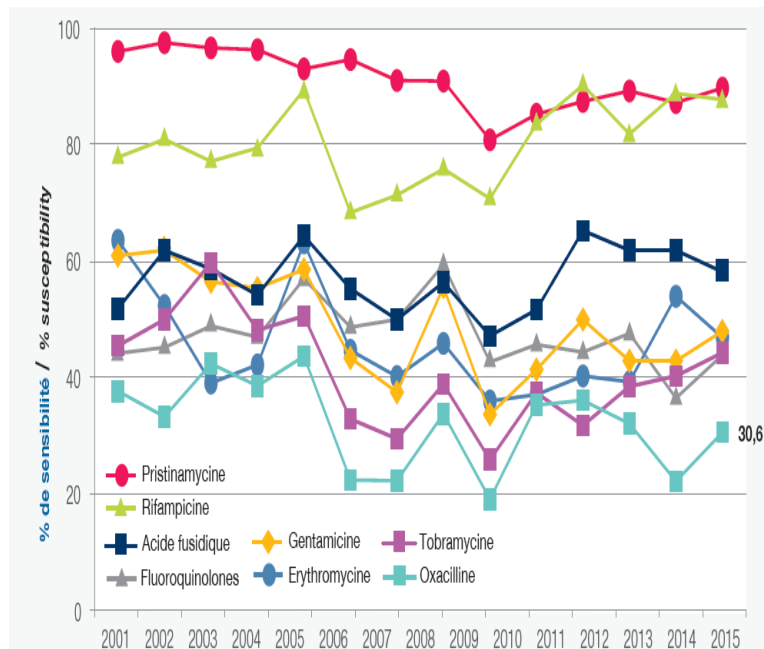


Figure 4.19

Staphylocoques à coagulase négative : sensibilité (%) aux antibiotiques, souches responsables de bactériémies.

Coagulase-negative staphylococci: susceptibility (%) to antibiotics of strains isolated from bacteraemia (réseau Ile-de-France, 2001 à 2015) Cf. Tableau 4.37

... et *S. epidermidis* ? ... La multi-résistance oui !

2018 – Institut des Agents Infectieux, HCL

% Résistance	<i>S. aureus</i> n= 8,018	<i>S. epidermidis</i> n= 2,475
Meticilline	13	76
Kanamycine	9	62
Tobramycine	7	61
Gentamicine	2	59
Ofloxacine	12	59
Rifampicine	2	23
Vancomycine	1	1

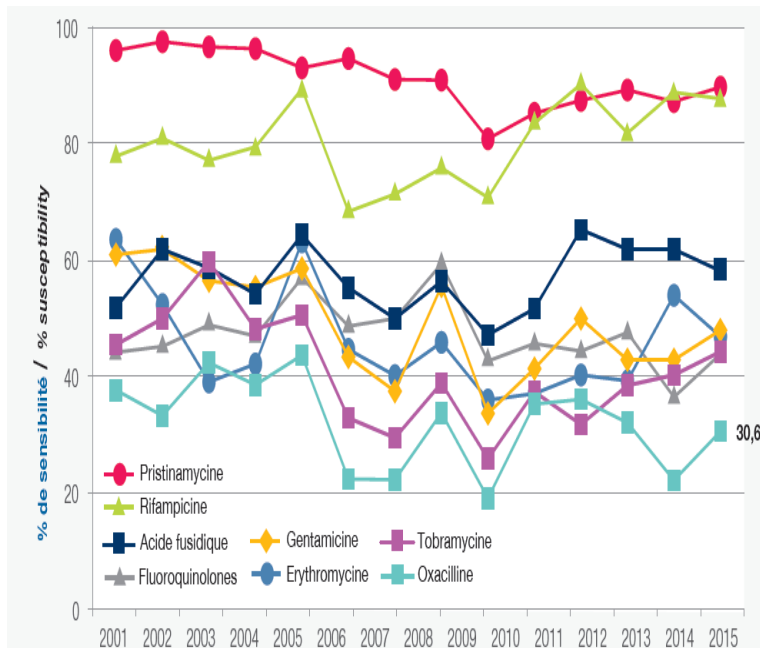


Figure 4.19

Staphylocoques à coagulase négative : sensibilité (%) aux antibiotiques, souches responsables de bactériémies.

Coagulase-negative staphylococci: susceptibility (%) to antibiotics of strains isolated from bacteraemia (réseau Ile-de-France, 2001 à 2015) Cf. Tableau 4.37

... et *S. epidermidis*? ... La multi-résistance oui !

MICROBIAL GENOMICS

Bases to Biology

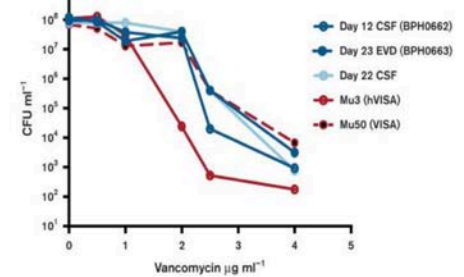
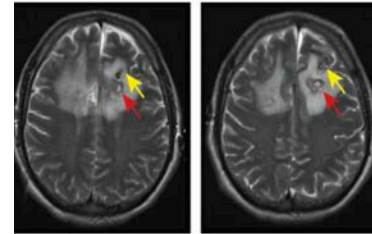
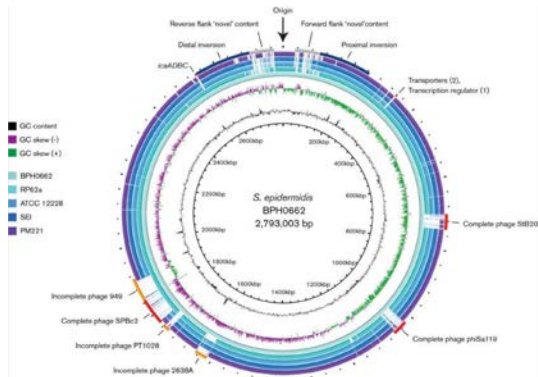


Microb Genom. 2016 Sep; 2(9): e000077.
Published online 2016 Sep 20. doi: [10.1099/mgen.0.000077](https://doi.org/10.1099/mgen.0.000077)

PMCID: PMC5537629
PMID: [28785416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28785416/)

Functional analysis of the first complete genome sequence of a multidrug resistant sequence type 2 *Staphylococcus epidermidis*

Jean Y. H. Lee,¹ Ian R. Monk,¹ Sacha J. Pidot,¹ Siddarth Singh,² Kyra Y. L. Chua,³ Torsten Seemann,^{4,5} Timothy P. Stinear,^{#1,4,†} and Benjamin P. Howden^{2,4,6,7†}



(d)

Isolate	Source	VITEK 2										VAN		MET		PAP/									
		PEN	FLX	CFZ	COT	GEN	CIP	ERY	CLI	FA	RIF	TEC	VAN	DAP	TET	LZD	BMD	VAN	TEC	AUC					
Reference																									
<i>S. epidermidis</i>	ATCC 12228	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	2	3	3	0.52		
<i>S. aureus</i>	ATCC 700698 (Mu3)	R	R	R	S	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	2	8	32	1.00		
Case patient																									
<i>S. epidermidis</i>	Day 12 CSF (BPH0662)	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	2	6	32	1.30		
<i>S. epidermidis</i>	Day 22 CSF	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	2	8	32	1.42		
<i>S. epidermidis</i>	Day 23 EVD (BPH0663)	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	2	6	24	1.42		
BPH0662 locus tag		00048_01874	02697	02697	01161	02702	00418	p2_00002	p2_00002	01697	00258	-													
BPH0662 Resistome		blaZ ₂ (2)	AncA	AncA	CspA	antA ₂ (2)	antA ₁ (2)	antC	antC	antC	flaB	RpoB_D471E_S_1527M													

- souche 2016BPH0662 = isolé d'une infection neurologique post-opératoire à l'Austin Health Hospital, Melbourne
- WGS = *S. epidermidis* ST2 multiR **sauf** daptomycine et linézolide !

... et *S. epidermidis* ? ... La diffusion ?

3 septembre 2019 : ... et là, c'est le drame !

nature
microbiology

ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41564-018-0230-7>

Global spread of three multidrug-resistant lineages of *Staphylococcus epidermidis*



Pr Ben Howden

3 septembre 2019 : ... et là, c'est le drame !

nature
microbiology

ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41564-018-0230-7>

Global spread of three multidrug-resistant lineages of *Staphylococcus epidermidis*



Pr Ben Howden

SANTÉ

Une bactérie potentiellement mortelle se propage en douce dans les hôpitaux

LE PROGRÈS.fr

Une inquiétante bactérie se propage dans les hôpitaux du monde entier

LE FIGARO.fr

Publié le 03/09/2018 à 21:10

Une bactérie multirésistante se balade dans les hôpitaux

metro

04/09/2018

SANTÉ

SCIENCES
AVENIR

Une bactérie résistante à tous les antibiotiques connus retrouvée dans le monde entier

Hôpitaux: Une redoutable bactérie se propage insidieusement dans le monde entier

SANTÉ Des chercheurs ont découvert des souches de cette bactérie multirésistante qui ne peuvent être maîtrisées par aucun médicament actuellement sur le marché...

20 Minutes avec AFP

Publié le 04/09/18 à 02h35 — Mis à jour le 04/09/18 à 02h35

20
minutes

S. epidermidis à l'hôpital de Melbourne

MICROBIAL GENOMICS
Bases to Biology



Microb. Genom. 2016 Sep; 2(9): e000077.
Published online 2016 Sep 20. doi: [10.1099/mgen.0.000077](https://doi.org/10.1099/mgen.0.000077)

PMCID: PMC5537629
PMID: 28785416

Functional analysis of the first complete genome sequence of a multidrug resistant sequence type 2 *Staphylococcus epidermidis*

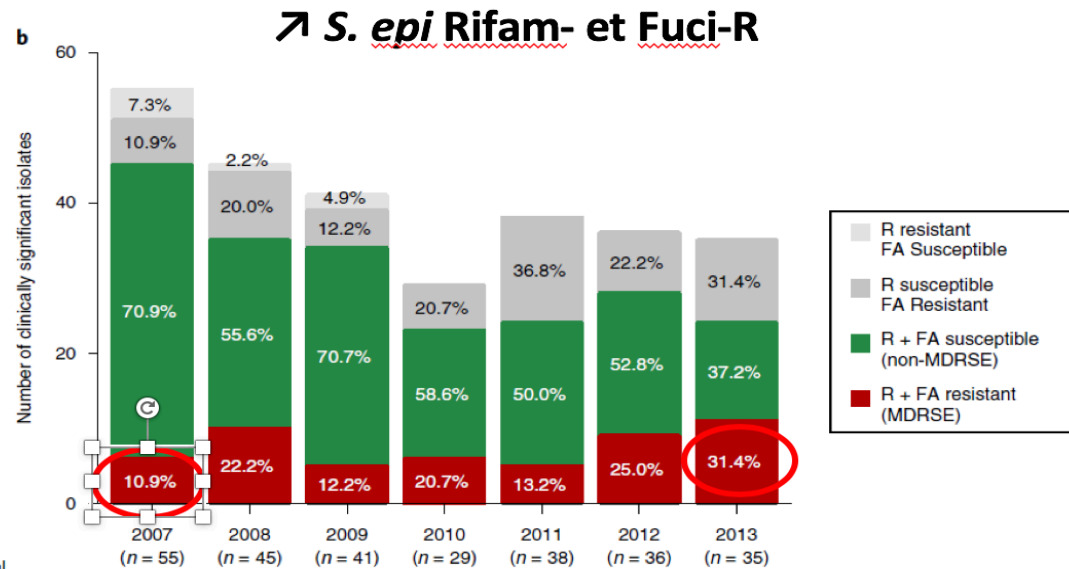
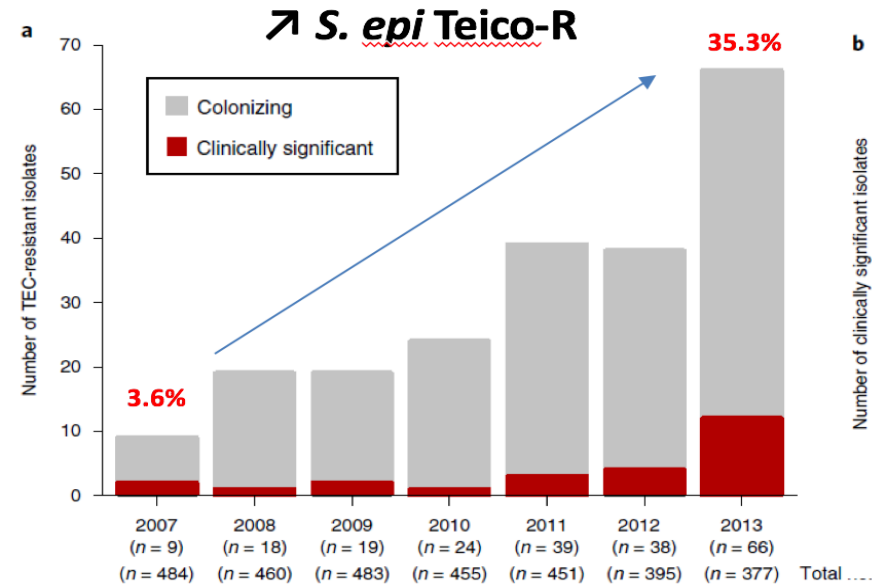
Jean Y. H. Lee,¹ Ian R. Monk,¹ Sacha J. Pidot,¹ Siddarth Singh,² Kyra Y. L. Chua,³ Torsten Seemann,^{4,5}
Timothy P. Stinear,^{#1,4,†} and Benjamin P. Howden^{2#4,6,7†}



- Observation d'autres cas similaires à l'hôpital Austin Health à Melbourne -> exploration
- Objectif : caractériser l'épidémiologie moléculaire et les mécanismes de résistance des souches de *S. epidermidis* responsables d'infections
 - Hôpital Austin Health
 - Puis aux niveaux national et international



S. epidermidis à l'hôpital de Melbourne



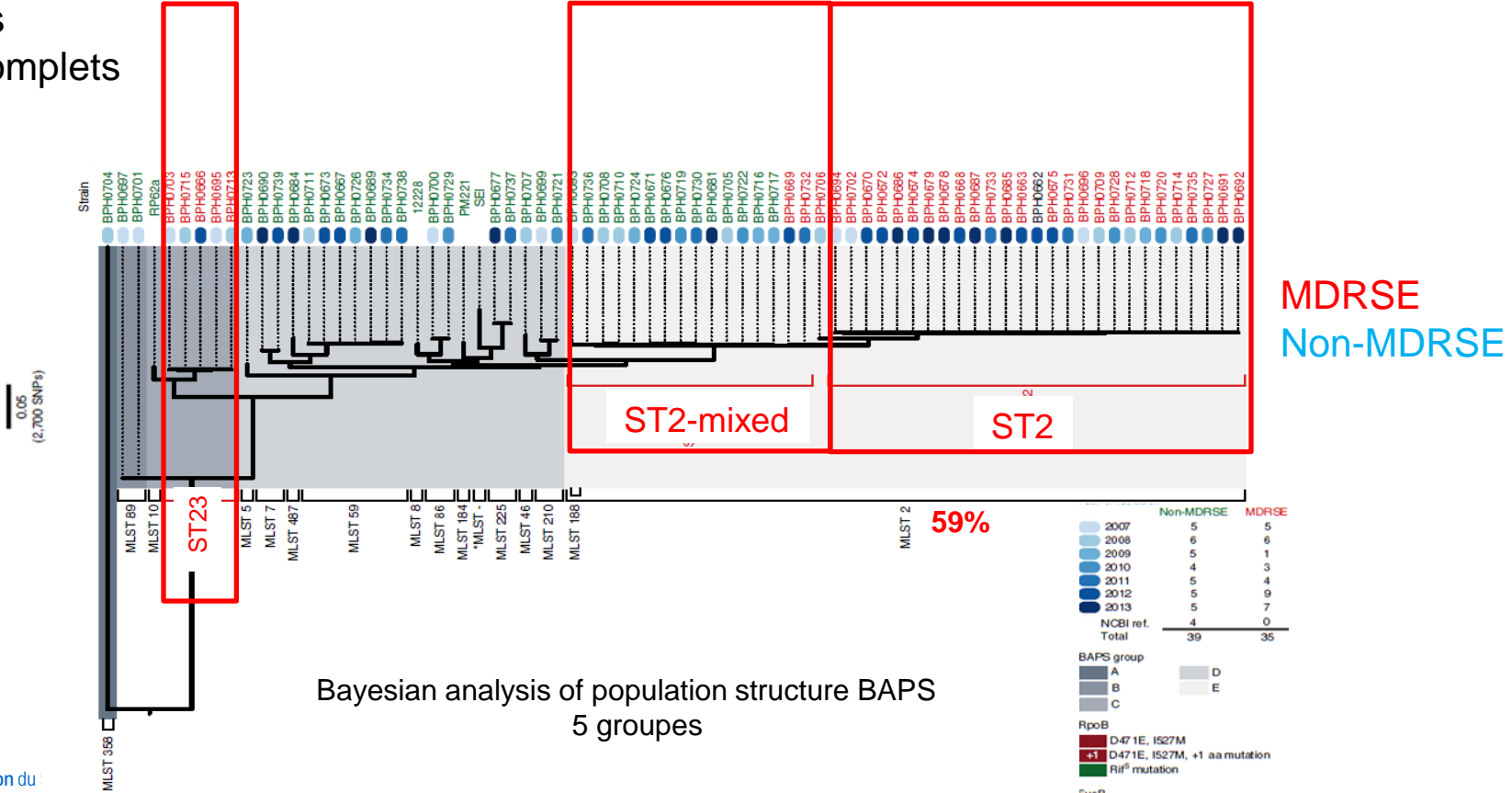
Souches MultiR : bêta-lactamines, macrolides, fluoroquinolones, aminosides, sulfonamides
Corrélation entre R teicoplanine et R rifampicine

Utilisation de la **résistance associée rifampicine-ac. fusidique** comme marqueurs des *S. epidermidis* MDR

Sélection souches d'infection 2007-2013 : 33 MDRSE + 35 non-MDRSE
+ 2 souches de réf + BPH0662 et BPH0663

S. epidermidis à l'hôpital de Melbourne

Analyse des
génomés complets
WGS



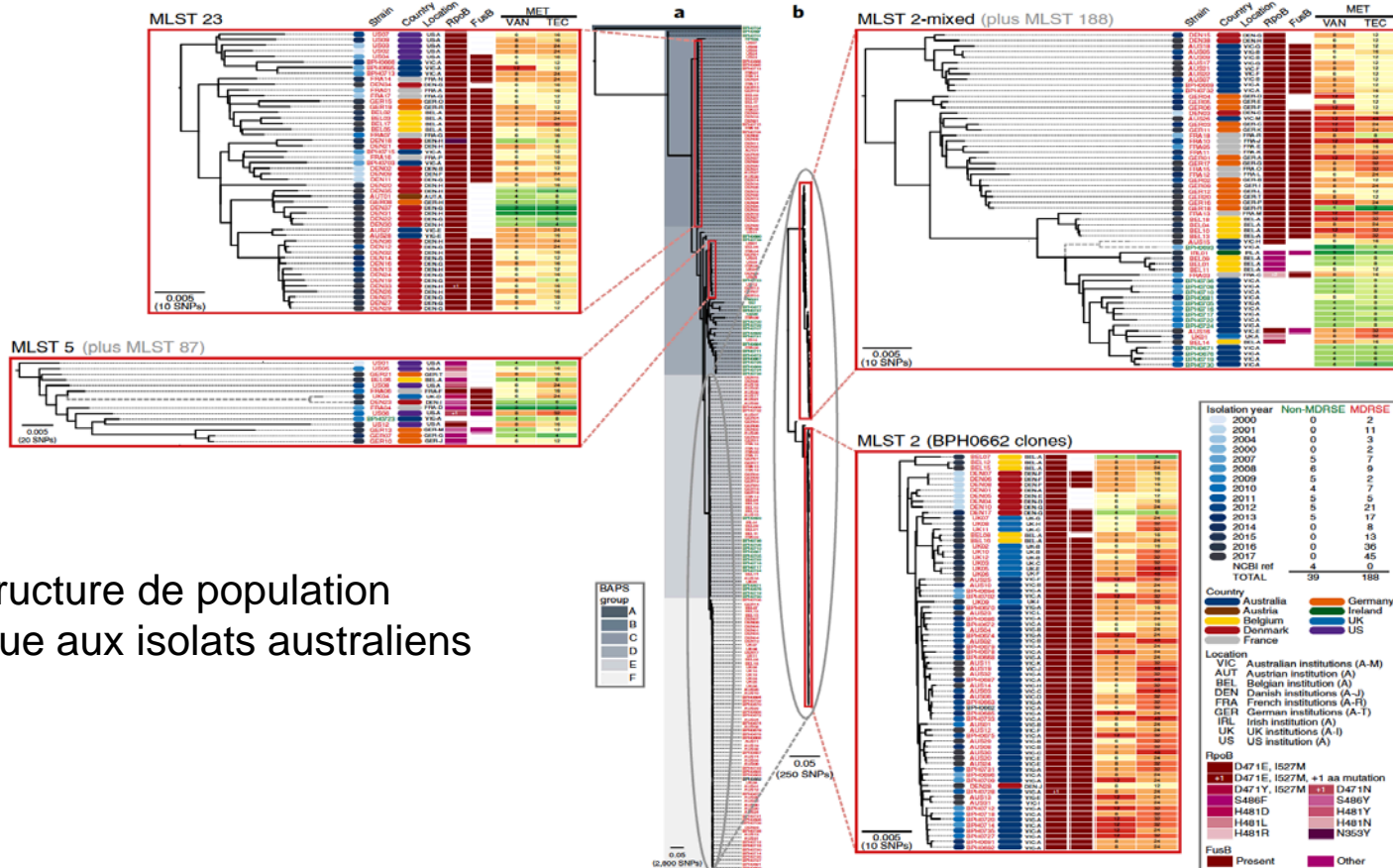
S. epidermidis MDR : épidémie locale ?

- Ajout :
 - 32 *S. epidermidis* rifam-R de 13 hôpitaux australiens
 - 121 *S. epidermidis* rifam-R de 61 hôpitaux d'autres pays
 - Autriche n=1
 - Belgique n=18
 - Danemark n=38
 - France n=18
 - Allemagne n=21
 - Irlande n=1
 - UK n=12
 - USA n=12



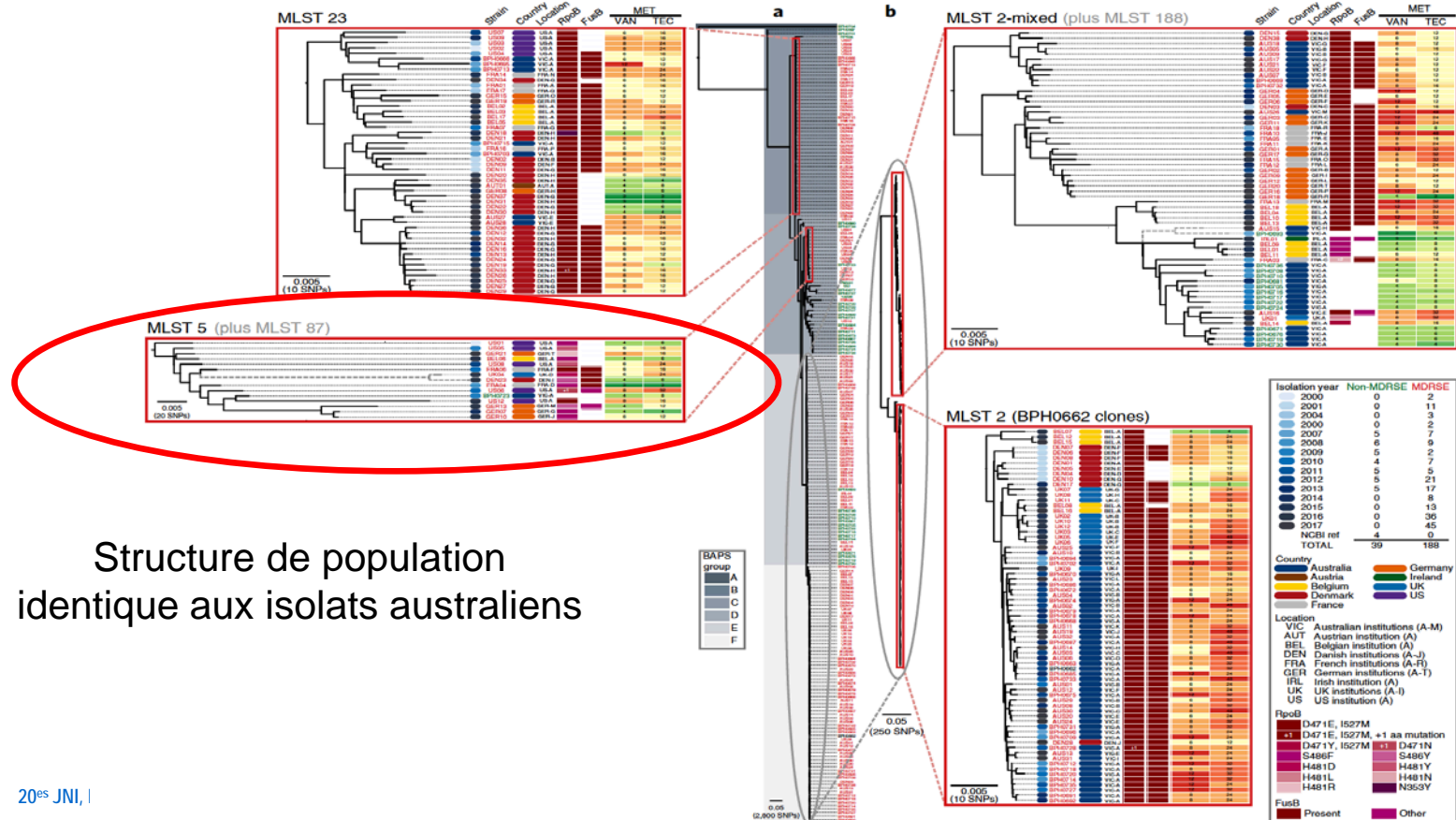
→ 227 souches
WGS : >56,000 SNP

S. epidermidis MDR : endémie mondiale !

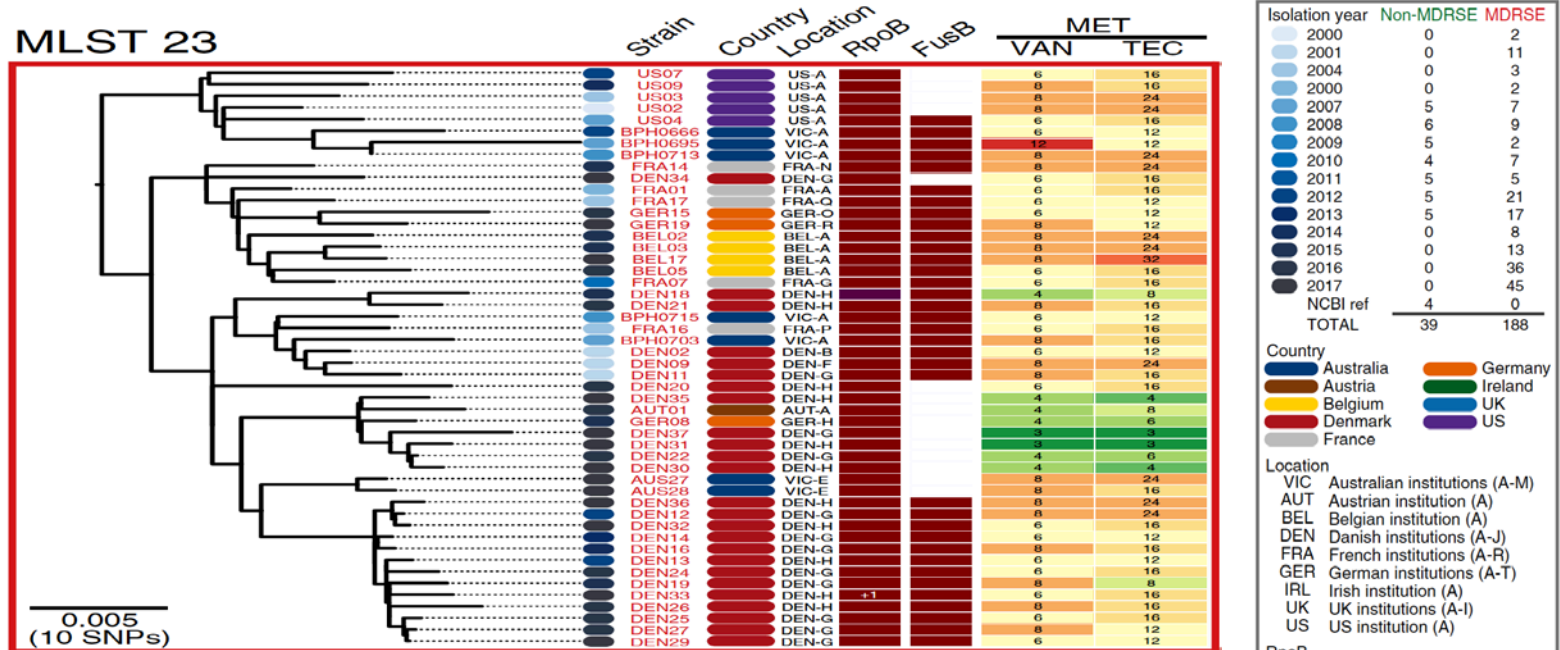


Structure de population
identique aux isolats australiens

S. epidermidis MDR : endémie mondiale !



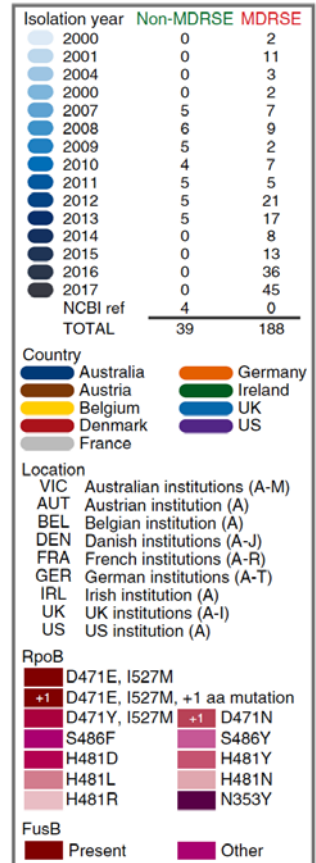
S. epidermidis MDR : endémie mondiale !



Hétérogénéité

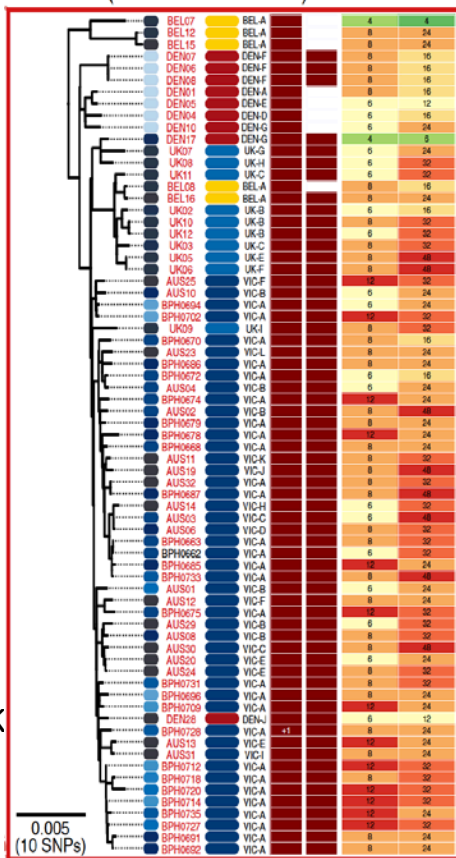
Médiane nb SNP = 374

Australie, Autriche, Belgique, Danemark
(>17ans), **France**, Allemagne, USA
(>15ans)



S. epidermidis MDR : endémie mondiale !

MLST 2 (BPH0662 clones)

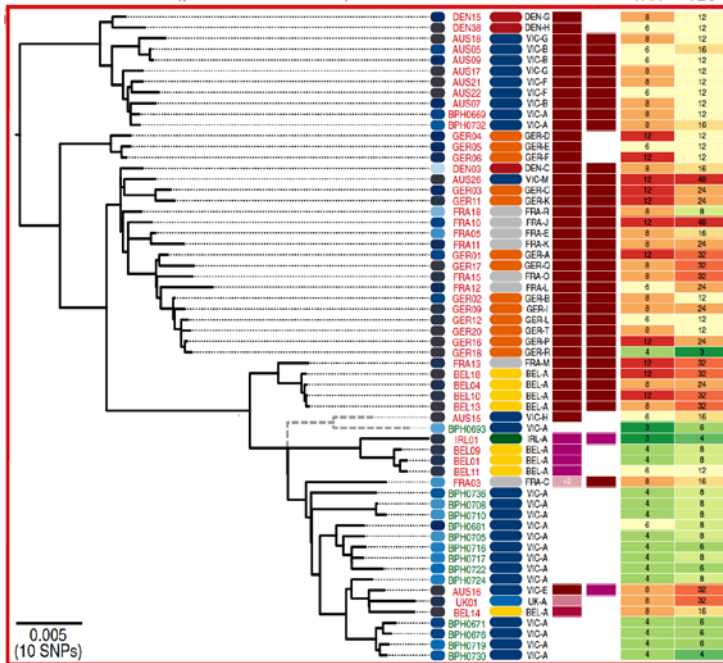


Forte identité

Médiane nb SNP = 62

Australie (>8ans),
Belgique, Danemark, UK

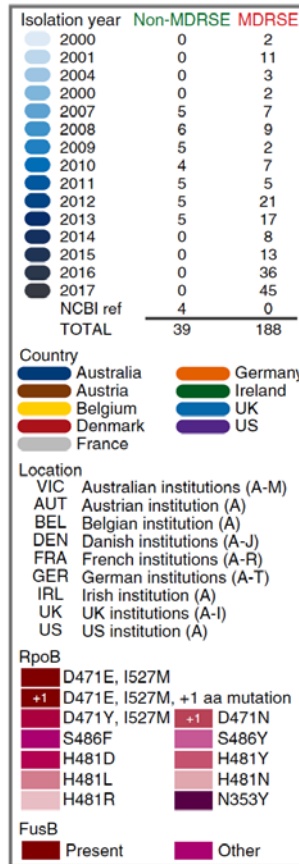
MLST 2-mixed (plus MLST 188)



Plus grande diversité

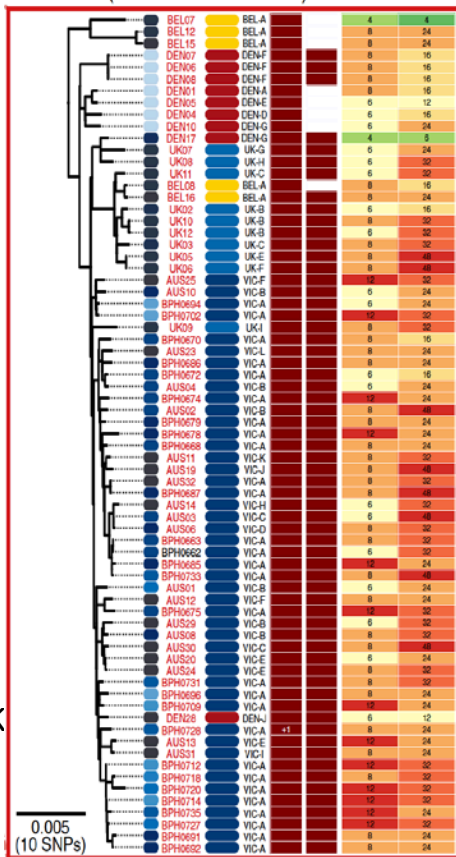
Médiane nb SNP = 282

Australie, Belgique, Danemark,
France, Allemagne, Irlande, UK



S. epidermidis MDR : endémie mondiale !

MLST 2 (BPH0662 clones)

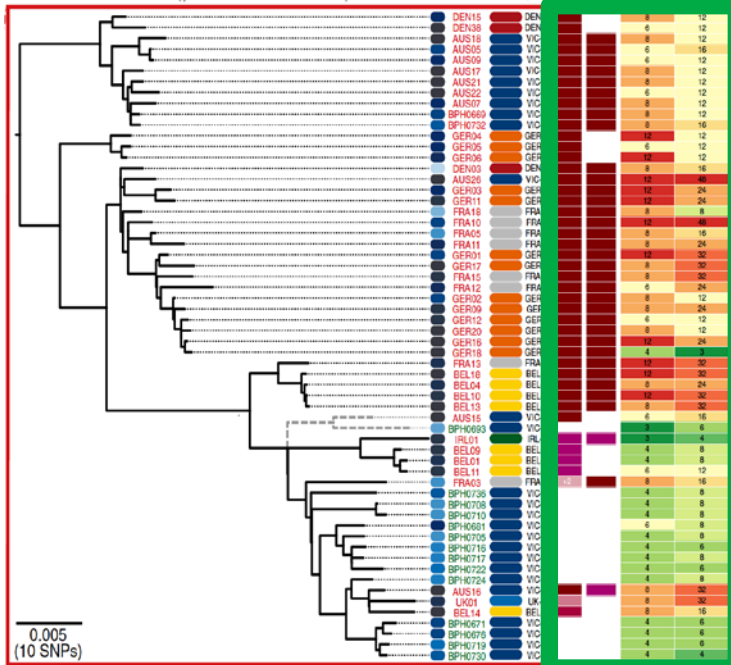


Forte identité

Médiane nb SNP = 62

Australie (>8ans),
Belgique, Danemark, UK

MLST 2-mixed (plus MLST 188)



Plus grande diversité

Médiane nb SNP = 282

Australie, Belgique, Danemark,
France, Allemagne, Irlande, UK

Isolation year	Non-MDRSE	MDRSE
2000	0	2
2001	0	11
2004	0	3
2006	0	7
2007	5	2
2008	6	9
2009	5	2
2010	4	7
2011	5	5
2012	5	21
2013	5	17
2014	0	8
2015	0	13
2016	0	36
2017	0	45
NCBI ref	4	0
TOTAL	39	188

Country	Germany	UK
Australia		
Austria		
Belgium		
Denmark		
France		
Germany		
Ireland		
UK		
US		

Location	Australian institutions (A-M)
AUT	Austrian institution (A)
BEL	Belgian institution (A)
DEN	Danish institutions (A-J)
FRA	French institutions (A-R)
GER	German institutions (A-T)
IRL	Irish institutions (A)
UK	UK institutions (A-I)

RpoB	aa mutation
D471E, I527M	D471N
+1 D471E, I527M, +1	S486F
	S486Y
	H481D
	H481Y
	H481L
	H481N
	H481R
	N353Y

FusB	Other
Present	
Other	

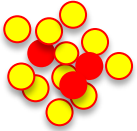
S. epidermidis MDR : multi-résistance atypique ?

- Corrélation résistance teicoplanine/vancomycine et rifampicine
→ **Recherche d'hétérorésistance à la vancomycine chez les *S. epidermidis* MDR et non-MDR par macroEtest**

Lien entre résistance rifampicine et hétéroR vancomycine



- L'hétéro-résistance à la vancomycine, qu'est-ce-que c'est?
 - Présence de **sous-populations** bactériennes capables de croître à une concentration $>$ concentration critique (donc **résistantes**) mais trop **minoritaires** pour être détectées par les méthodes d'antibiogramme standards
 - Souches catégorisées **sensibles** au laboratoire avec les techniques classiques (sous-estimation de la résistance)
- Implications cliniques et définitions diagnostiques : assez discutées, peu de données pour les espèces autres que *S. aureus*

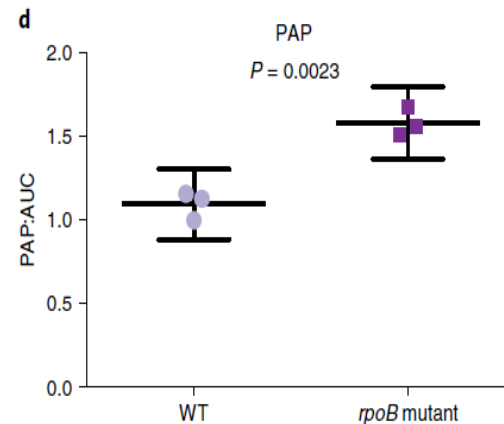
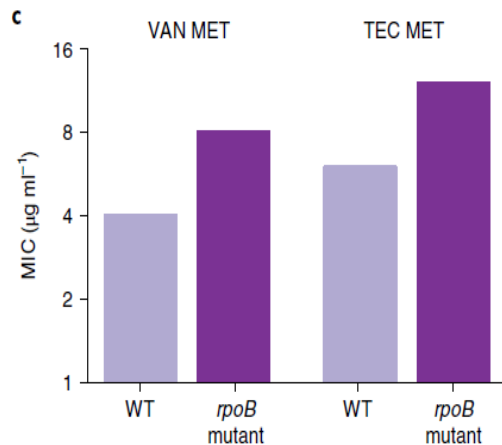
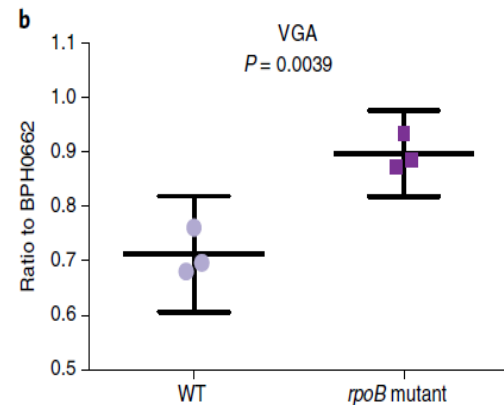
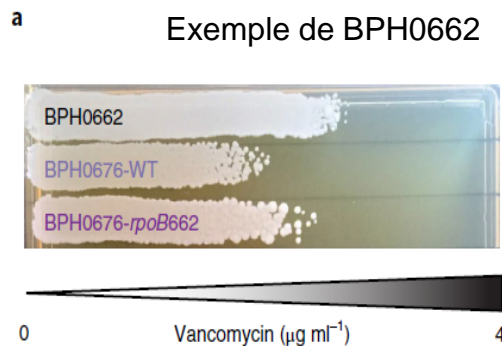


Lien entre résistance rifampicine et hétéroR vancomycine

Double mutation *rpoB* de BPH0662 introduit dans 4 *S. epidermidis* Rifam-S de fonds génétiques différents

- confère résistance de haut niveau à la rifampicine
- + hétérorésistance à la vancomycine

**Double Mutation *rpoB*
= Résistance croisée Rifam/Vanco !**

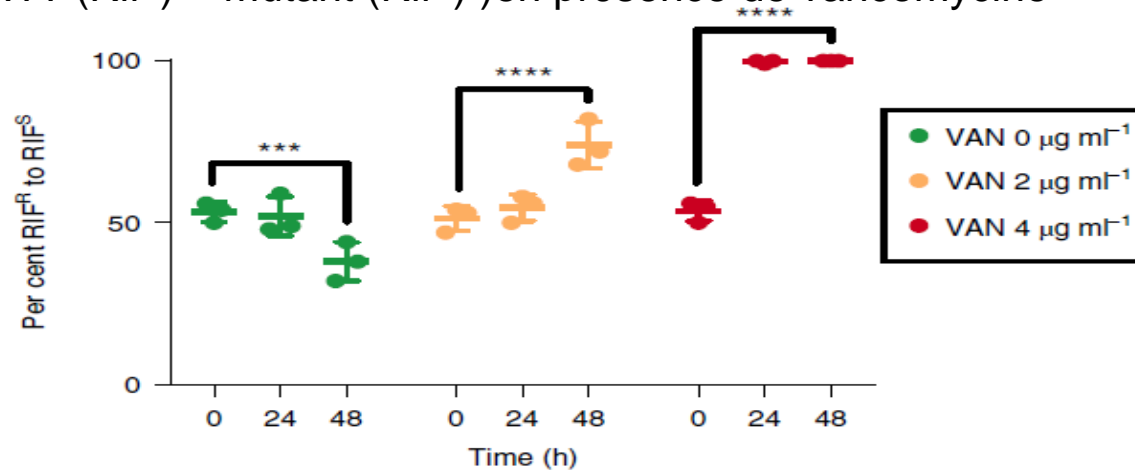


Résistance rifampicine et hétéroR vancomycine : quel avantage ?

- Souches WT et mutants *rpoB* : même vitesse de croissance
- Expériences de culture **compétitive** (WT (Rif^S) + mutant (Rif^R) en présence de vancomycine

Mélange 50/50
WT (Rif^S) et mutants (Rif^R)

Suivi sur 0-24-48h



- ✓ **absence** de vancomycine : **coût ++**
- ✓ **présence** de vancomycine : **avantage ++**

Et en France ?

Etude rétrospective – Novembre 2018

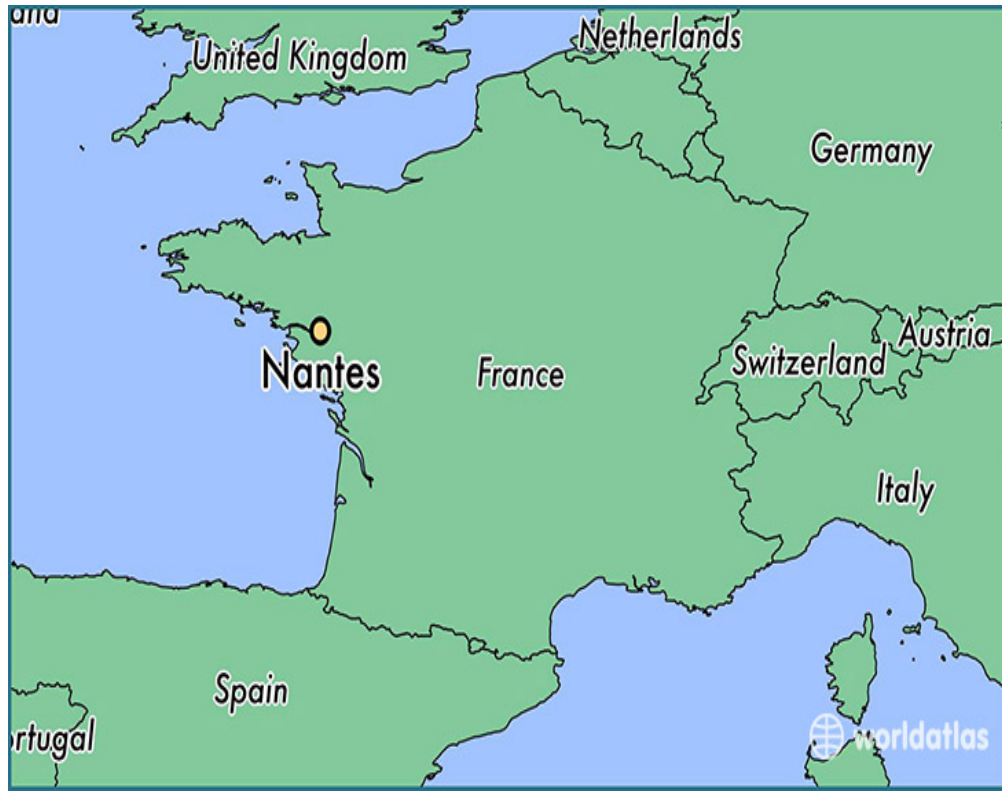
- 13 centres hospitaliers français
- Recueil des 20 dernières souches de MRSE résistantes à la rifampicine
 - 10 souches de bactériémie vraies
 - 10 souches responsables d'infections ostéo-articulaires
- Recherche double mutation spécifique des clones australien par PCR + séquençage du gène *rpoB*
- Sélection aléatoire dans chaque centre de 4 souches *S. epidermidis* portant la double mutation *rpoB* aléatoire (n=52)
 - ➡ MLST (Multilocus Locus Sequence Typing (PCR + séquençage 7 gènes ménage) pour comparer aux 4 ST australiens (ST2, ST2-mixte, ST5, ST23)

Et en France ?

Résultats

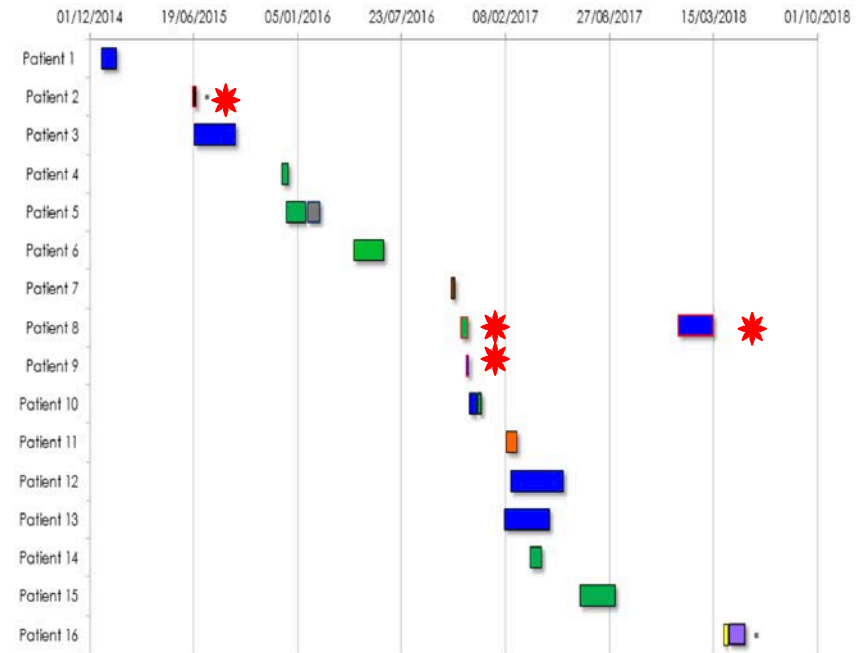
- 233 souches incluses (confirmation identification et résistance à la rifampicine)
- Double mutation *ropB* = **199 /233 souches = 85,4% avec mutations D471E et I527M**
 - ➡ prévalence +++ des clones multirésistants de diffusion mondiale décrit par Lee et al.
 - ➡ très majoritaires en France parmi les *S. epidermidis* MetiR-RifamR
= confirmation diffusion très important de ces clones.
- Dans chaque centre : **sélection aléatoire** de 4 souches *S. epidermidis* portant la double mutation *rpoB* aléatoire (n=52) pour MLST
 - ✓ clone ST2 = 25/52
 - ✓ clone ST23 = 12/52
 - ✓ groupe ST2-Mixte = 15 /52
avec 8 ST différents dont 5 nouveaux = confirme diversité intrinsèque de ce groupe

Et en France ?



Et en France ?

Species	Date	Unit	Sample	MIC (mg/L)	meti-R	Rif-R	cfr gene	ARN 23 S mutations
<i>S. epidermidis</i>	15/02/2015	ICU	Blood (Catheters)	96	R	R	+	G2576T
<i>S. epidermidis</i>	11/08/2015	Ortho.	Bone	>256	R	R	+	G2576T
<i>S. epidermidis</i>	11/08/2015	ICU	Blood	>256	R	R	+	G2576T
<i>S. epidermidis</i>	21/01/2016	Orthop.	Blood (Catheters)	48	S	S	+	G2576T
<i>S. epidermidis</i>	30/05/2016	Orthop.	Bone	>256	R	R	+	G2576T
<i>S. epidermidis</i>	15/11/2016	ICU	Blood	>256	R	R	+	G2576T
<i>S. epidermidis</i>	18/11/2016	ID	Blood	96	R	R	+	G2576T
<i>S. epidermidis</i>	16/12/2016	Intern Med.	Bone	>256	R	R	+	G2576T
<i>S. epidermidis</i>	17/02/2017	Orthop.	Blood (Catheters)	48	R	R	+	G2576T
<i>S. epidermidis</i>	22/03/2017	ICU	Blood	>256	R	R	+	G2576T
<i>S. epidermidis</i>	26/03/2017	ICU	Bone	>256	R	R	+	G2576T
<i>S. epidermidis</i>	09/05/2017	ICU	Blood	>256	R	R	+	G2576T
<i>S. aureus</i>	17/06/2015	ICU	wound	12	S	-	+	none
<i>S. aureus</i>	18/11/2016	Endocrino.	Cutaneous tissue	6	R	-	+	none
<i>S. aureus</i>	26/11/2016	Orthop.	Wound	8	R	-	+	none



Bleu = SIC, Noir = endocrino, Vert : Chir ortho, Gris = Chir plastique, Marron = Chir vasc, Orange : MIT, Jaune: Chir cardio, Violet = ICU
 * *S. aureus* (les autres = MRSE)

Caractérisation des souches



Staphylococcus sp. *cfr+*
n=16

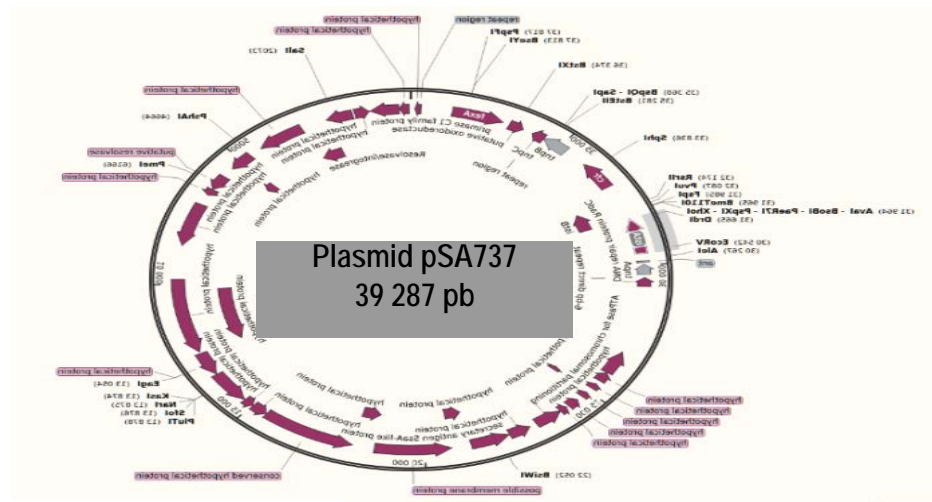
Staphylococcus epidermidis
cfr+
n=13

Staphylococcus aureus cfr+
n=3

Sequencing Illumina

- Plasmide
caractérisation
- MLST typing
- Phylogénie

Caractérisation des plasmides portant cfr+



Vol. 52, No. 6

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, June 2008, p. 2244-2246
0066-4804/08/S08.00+0 doi:10.1128/AAC.00231-08
Copyright © 2008, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

First Report of *cfr*-Mediated Resistance to Linezolid in Human Staphylococcal Clinical Isolates Recovered in the United States[▽]

Rodrigo E. Mendes,¹ Lalitagauri M. Deshpande,¹ Mariana Castanheira,¹ Joseph DiPersio,² Michael A. Saubolle,³ and Ronald N. Jones^{1*}

¹JMI Laboratories, Iowa¹; ²Summa Health System, Akron, Ohio²; and ³Laboratory Sciences of Arizona, Banner Health, Phoenix, Arizona³

Received 19 February 2008/Returned for modification 5 March 2008/Accepted 30 March 2008

J Antimicrob Chemother 2018; 73: 41-51
doi:10.1093/jac/dkx370 Advance Access publication 30 October 2017

Long-lasting successful dissemination of resistance to oxazolidinones in MDR *Staphylococcus epidermidis* clinical isolates in a tertiary care hospital in France

Laurent Dortet^{1-4*}, Philippe Glaser^{4,5†}, Najib Kassis-Chikhani⁶, Delphine Girlich²⁻⁴, Philippe Ichai⁷, Marc Boudon⁷, Didier Samuel⁷, Elodie Creton²⁻⁴, Dilek Imançli⁸, Rémy Bonnin²⁻⁴, Nicolas Fortineau¹⁻⁴ and Thierry Naas¹⁻⁴

→ Le même plasmide partout

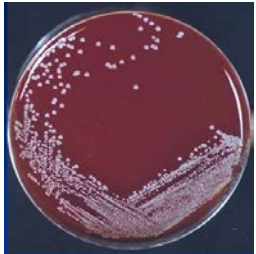
Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Caractérisation des fonds génétiques des souches



- 3 souches de *S. aureus*
 - 3 fonds génétiques différents
 - CC8 = ST8, ST72, ST2416

Transfert du même plasmide dans différents fonds génétiques



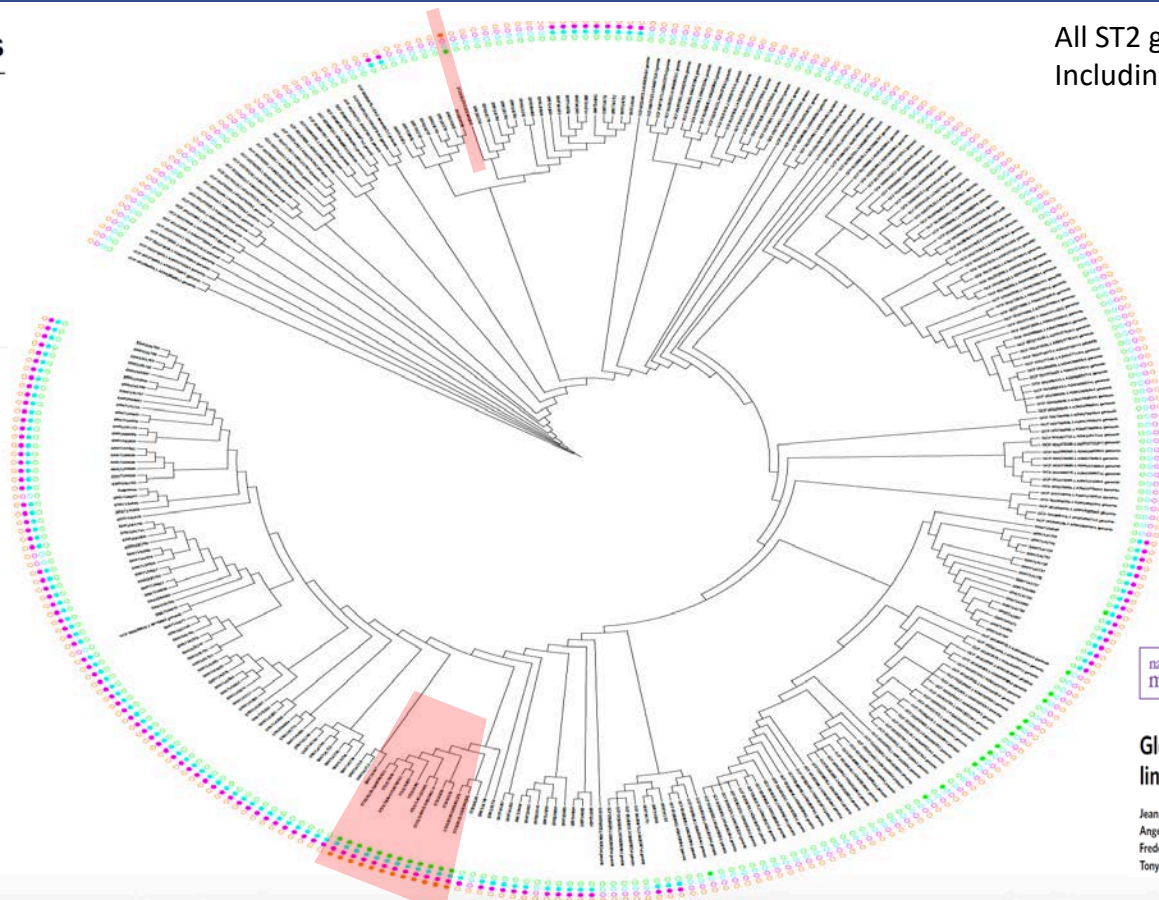
- 13 *S. epidermidis* isolates
 - Same genetic background
 - CC2 = ST2

Présence du même plasmide dans un même fond génétique unique connu pour être très prévalent chez l'Homme

Phylogénie des MRSE

Bilan SE cfr+ Nantes

- cfr
- rpoB D471E
- rpoB I527M
- CHU nantes



All ST2 genomes publically available
Including genomes from Lee 's study

nature
microbiology

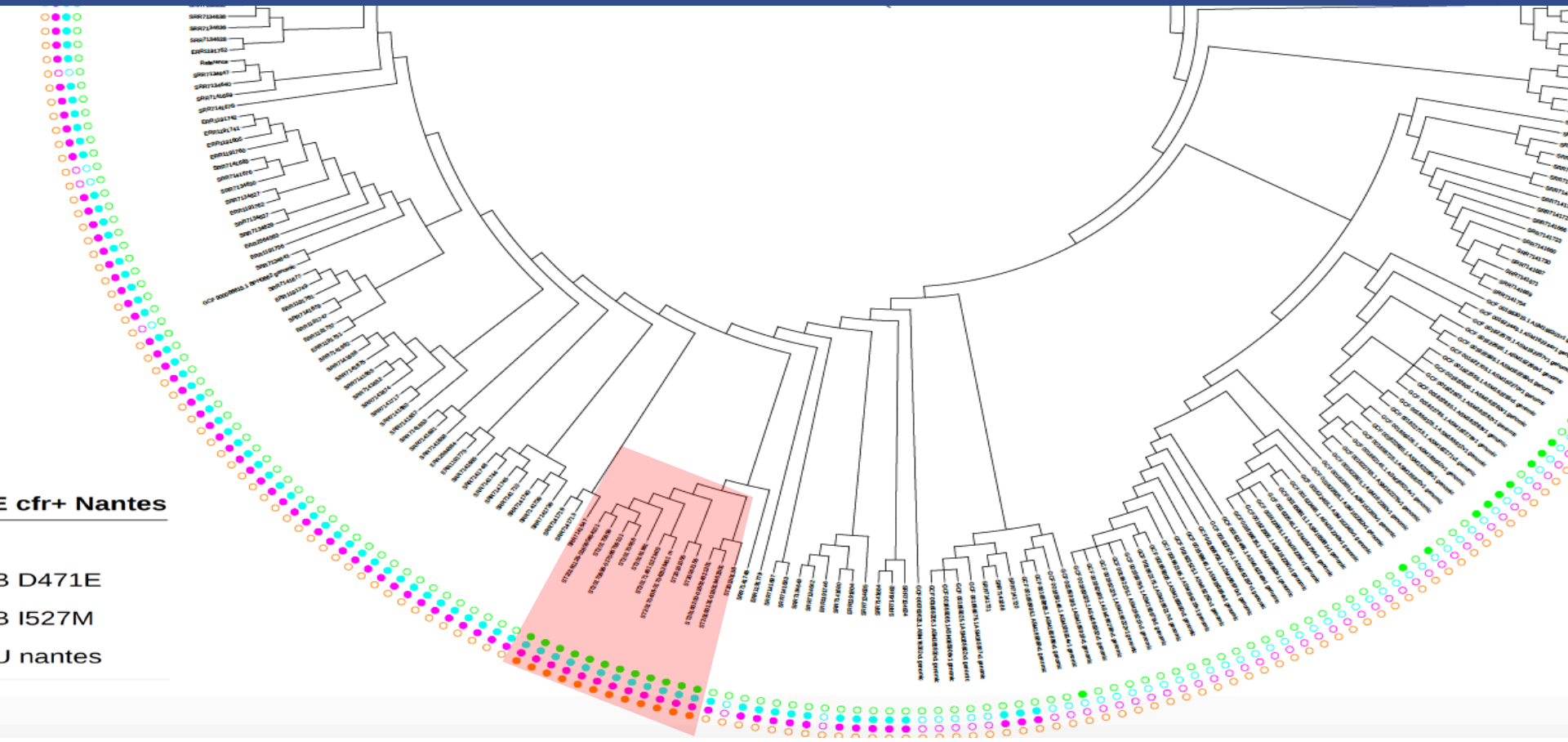
ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/n45644-018-0230-7>

Global spread of three multidrug-resistant lineages of *Staphylococcus epidermidis*

Jean Y. H. Lee¹, Ian R. Monk¹, Anders Gonçalves da Silva^{2,3}, Torsten Seemann^{3,4}, Kyra Y. L. Chua¹, Angela Kearns¹, Robert Hill¹, Neil Woodford⁵, Mette D. Bartels¹, Birgit Strommenger⁶, Frederic Laurent¹, Magali Dodémont¹⁰, Ariane Deplano¹⁰, Robin Patel¹¹, Anders R. Larsen¹², Tony M. Korman¹³, Timothy P. Stinear^{13,14} and Benjamin P. Howden^{13,14,15*}

Phylogénie des MRSE



E cfr+ Nantes

B D471E

B I527M

J nantes

CHU Nantes: MRSE australiens ST2 + Plasmide *cfr*+

- **diffusion** d'un des clones endémique “**Australian**” MDRSE
ayant acquis une résistance supplémentaire plasmidique au linézolide
- **diffusion du plasmide *cfr***
= transfert génétique horizontal MDRSE vers *S. aureus*!
- **Contexte d'utilisation +++ de linézolide !**

Souches épidémiques MDR !



Bug



Superbug

Souches endémiques MDR !

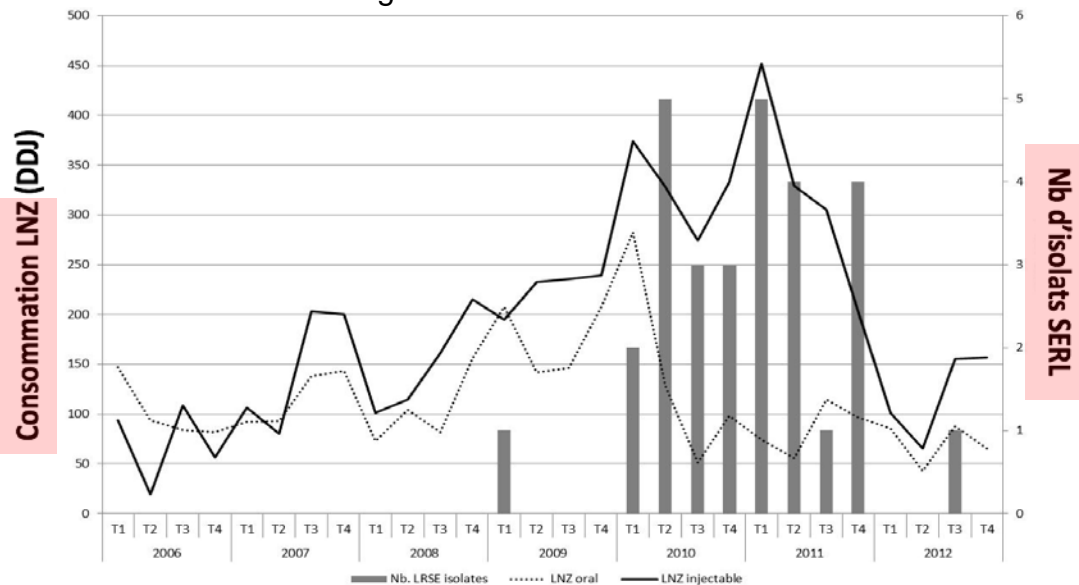
et responsable de la
diffusion de plasmides de
multirésistance !

Clone *S. epidermidis* MDR avec résistances au linézolide : sélection, émergence et dissémination

Pression de sélection et sélection de **mutants** résistants

- Toulouse – Hôpital Rangueil et Hôpital Purpan, 2009-2012
- Hémoculture (n=30), plaie (n=4), urines (n=3), liq peritoneal (n=1), liq pleural (n=1)
- 39 souches de *S. epidermidis* ST2 – Meti-R KTG fus Van - CMI linézolide > 256 mg/L (SERL)
- **23S : mutation T2504A (2/6) + L3: Gly152Asp, Asp159Glu, Ala160Pro**

Emergence et diffusion locale

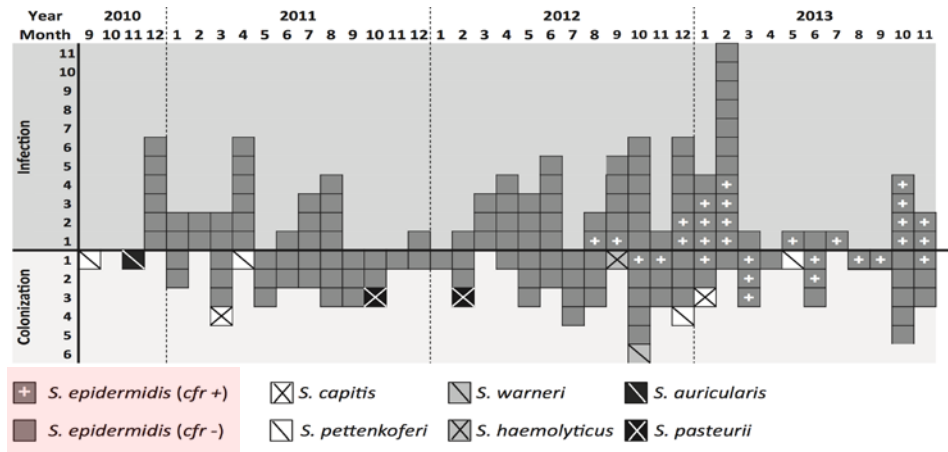


Diffusion nationale



Résistances aux oxazolidinones : sélection, émergence et dissémination

Epidémie/endémie multi-espèces, multi-clones, multi-mécanismes, multi-supports dans un contexte de surconsommation avec infection et colonisation



J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkx370

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Long-lasting successful dissemination of resistance to oxazolidinones in MDR *Staphylococcus epidermidis* clinical isolates in a tertiary care hospital in France

Laurent Dortet^{1-4*}, Philippe Glaser^{4,5†}, Najiby Kassis-Chikhani⁶, Delphine Girlich²⁻⁴, Philippe Ichai⁷, Marc Boudier⁷, Didier Samuel⁷, Elodie Creton²⁻⁴, Dilek Imanci⁸, Rémy Bonnin²⁻⁴, Nicolas Fortineau¹⁻⁴ and Thierry Naas¹⁻⁴

121 patients !

..... 169 souches !

S. epidermidis :

ST2

ARN23S (5/5) + L3 +/- cfr (7%)

ST5

ARN23S (1/6) + L3 + L4 +/- cfr (91%)

ST22

ARN23S (4/5) + L3



des plasmides
communs

Démonstration du transfert possible des plasmides *cfr+* entre SCN

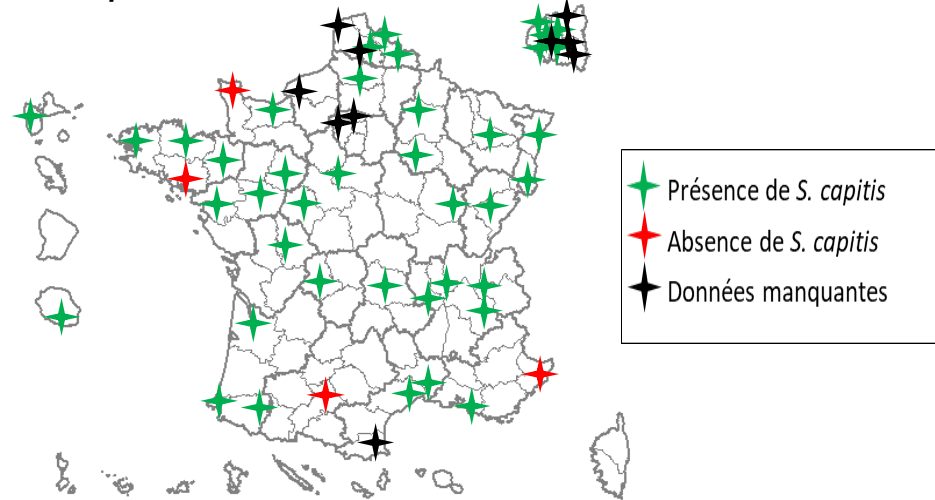
Clone *S. capitis* NRCS-A MDR en réanimation néonatale

S. capitis MRSE KTG-R Fos-R HeteroR-Vanco



Clone *S. capitis* NRCS-A MDR en Réanimation néonatale

S. capitis MRSE KTG-R Fos-R HeteroR-Vanco



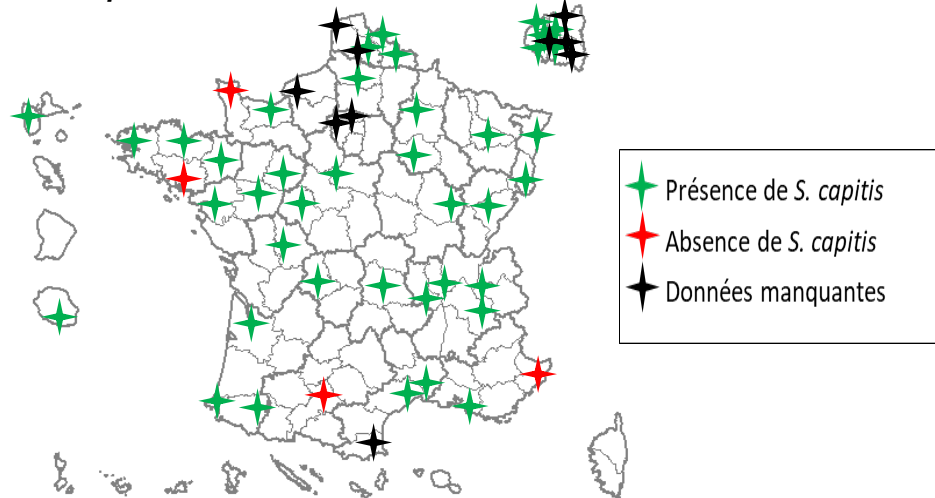
**Etude nationale rétrospective en 2015 auprès de
47 réa néonat**

Proportion *S. capitis* NRSA

- 0 à 46% des hémocs +
- Médiane = **13%** !

Clone *S. capitis* NRCS-A MDR en Réanimation néonatale

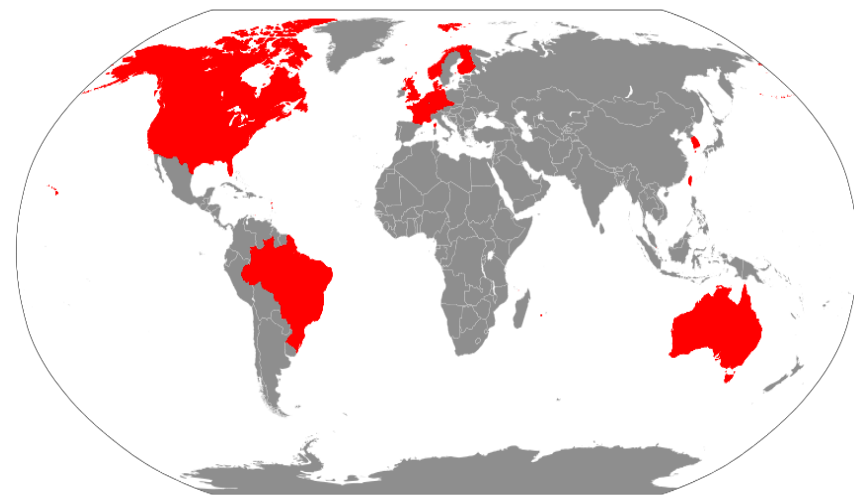
S. capitis MRSE KTG-R Fos-R HeteroR-Vanco



Etude nationale rétrospective en 2015 auprès de 47 réa néonat

Proportion *S. capitis* NRSA

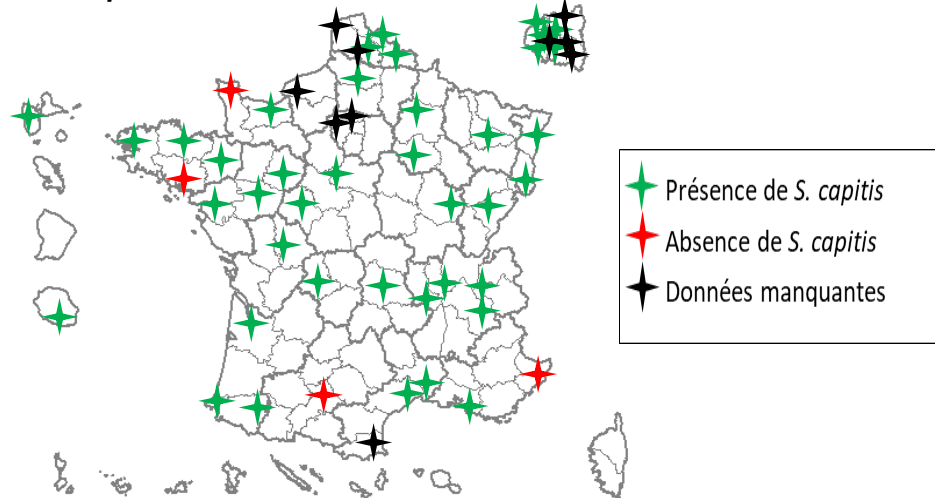
- 0 à 46% des hémocs +
- Médiane = **13%** !



Distribution mondiale du clone NRCS-A
Isolé dans **34 services** dans **17 pays**
depuis au moins 1995
spécifiquement en néonat

Clone *S. capitis* NRCS-A MDR en Réanimation néonatale

S. capitis MRSE KTG-R Fos-R HeteroR-Vanco

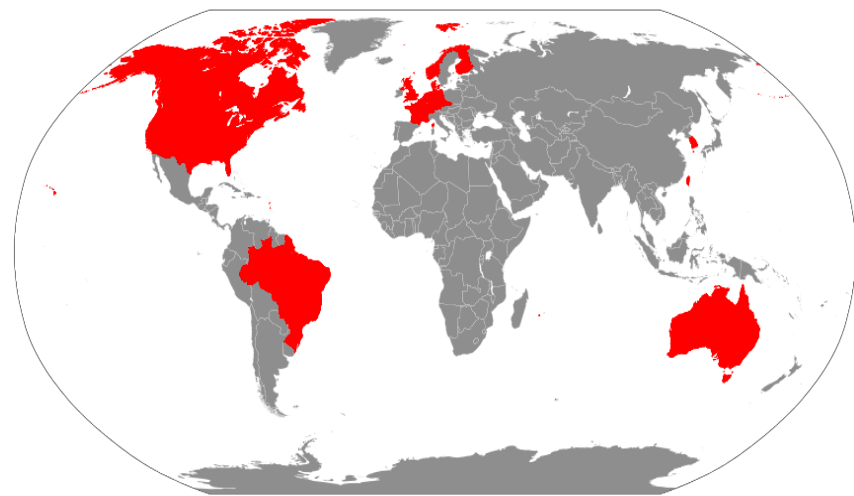


Etude nationale rétrospective en 2015 auprès de 47 réa néonat

Proportion *S. capitis* NRSA

- 0 à 46% des hémocultures +
- Médiane = **13%** !

Sous pression de sélection de la vancomycine utilisée +++ en Réa Néonat



Distribution mondiale du clone NRCS-A
Isolé dans **34 services** dans **17 pays**
depuis au moins 1995
spécifiquement en néonat

S. epidermidis – Staphylocoques blancs

- On ne trouve que ce que l'on cherche ...

- *S. epidermidis*

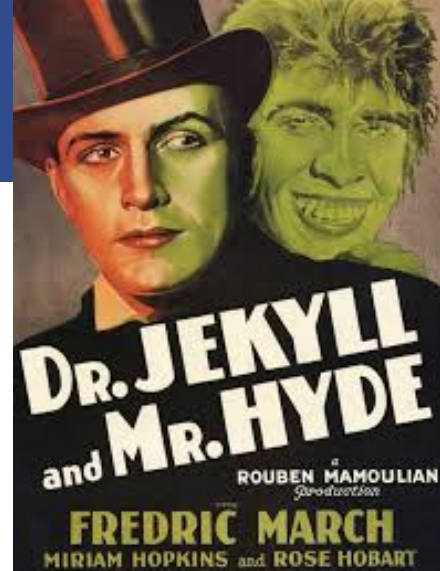
Ça résiste +++

Ça diffuse ++

Ça sert de réservoir pour les gènes de résistance de *S. aureus*
... et ça va nous poser de plus en plus de problème !

.... et y a pas que chez *S. epidermidis* :

S. capitis, *S. lugdunensis*, *S. pseudintermedius*, ...



S. epidermidis – Staphylocoques blancs

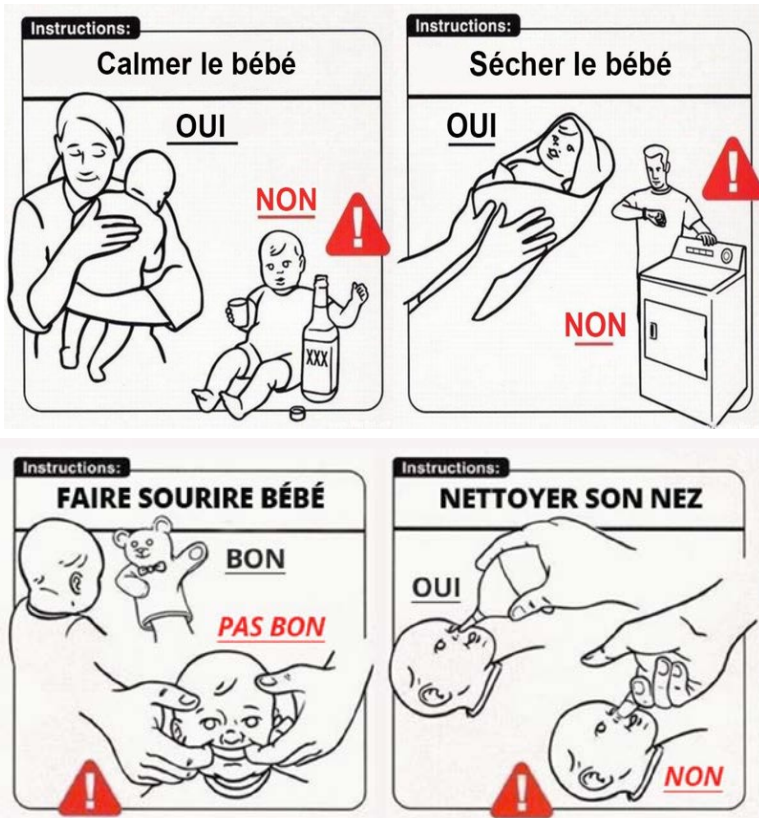


*La chance ne sourit qu'aux
esprits bien préparés.*

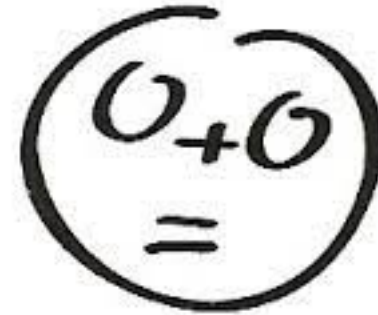
Louis Pasteur

- Comment faire ?
 - ✓ Avoir un bon microbiologiste
 - ✓ Suivre l'épidémiologie de son service et de son hôpital
 - ✓ Conserver sa capacité d'étonnement « *Tiens, c'est bizarre/inhabituel ..* »
 - ✓ Ecouter les nouveaux qui arrivent « *On avait pas ça d'où je viens ...* »
 - ✓ Etre réactif ! Ne pas attendre de 152^{ème} cas car souvent c'est trop tard !

S. epidermidis multirésistants: quelles recommandations ?



S. epidermidis multirésistants



Zéro plus zéro égal
la tête à Toto!

S. epidermidis multirésistants: quelles options ?

Zurenko et al., 2014

Antimicrobial agent	CMI 50		CMI 90						
	≤0.06	0.12	0.25 ^a	0.5	1	2	4	8	>8
<i>S. aureus</i> (7187)									
Tedizolide	17 (0.2)	550 (7.7)	5024 (69.9)	7163 (99.6)	7175 (99.8)	7180 (99.9)	7184 (99.9)	7186 (99.9)	7187 (100)
Linezolid	-	-	7 (0.1)	29 (0.4)	1580 (21.9)	6813 (94.7)	7167 (99.7)	7170 (99.7)	7187 (100)
Staphylococcal species (non- <i>S. aureus</i>) ^b (674)									
Tedizolide	30 (4.5)	323 (47.9)	597 (88.5)	664 (98.5)	669 (99.2)	669 (99.2)	673 (99.8)	674 (100)	674 (100)
Linezolid	-	-	6 (0.9)	163 (24.1)	575 (85.3)	660 (97.9)	668 (99.1)	669 (99.2)	674 (100)

Si Tédizolide R = **Linézolide R**

Si Linézolide R, **tester** le tédizolide

Résistance = augmentation+++

Toute résistance = **DOIT** être vérifiée

Si résistance <128 mg/L

= Attention plasmide **cfr**

Si résistance >256

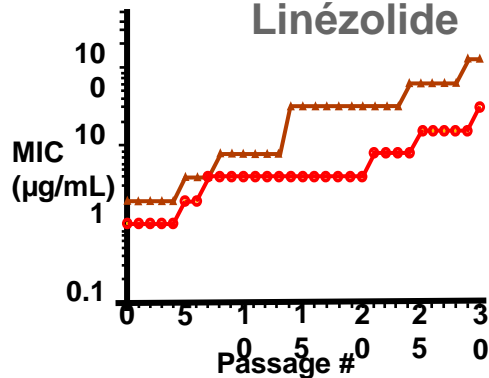
= mutations chromosomiques

ou = mutations + **cfr**

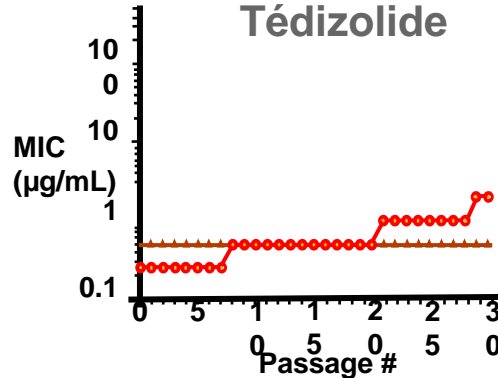
Nouveaux mécanismes plasmidiques en train d'apparaître **optrA**, **ptoxA**

Tédizolide = sélectionne moins les résistances

Linézolide



Tédizolide



S. epidermidis multirésistants: Ceftaroline?

Summary of ceftaroline activity tested against 1593 clinical isolates of coagulase-negative staphylococci from US medical centers (2013–2014).

Organism/no. tested	No. of isolates (cumulative %) inhibited at MIC ($\mu\text{g/mL}$) of							<i>S. aureus</i>	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	
	≤ 0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	50%	90%	
<i>S. capitis</i> (103)	36 (35.0)	43 (76.7)	5 (81.6)	10 (91.3)	6 (97.1)	3 (100.0)		0.06	0.25	
<i>S. caprae</i> (13)	1 (7.7)	8 (69.2)	3 (92.3)	0 (92.3)	1 (100.0)			0.06	0.12	
<i>S. epidermidis</i> (960)	28 (2.9)	181 (21.8)	124 (34.7)	354 (71.6)	257 (98.3)	15 (99.9)	1 (100.0)	0.25	0.5	
<i>S. haemolyticus</i> (77)		1 (1.3)	14 (19.5)	18 (42.9)	21 (70.1)	13 (87.0)	10 (100.0)	0.5	2	
<i>S. hominis</i> (120)		6 (5.0)	37 (35.8)	26 (57.5)	43 (93.3)	8 (100.0)		0.25	0.5	
<i>S. lugdunensis</i> (168)		4 (2.4)	24 (16.7)	121 (88.7)	17 (98.8)	2 (100.0)		0.25	0.5	
<i>S. pettenkoferi</i> (10)		1 (10.0)	6 (70.0)	3 (100.0)				0.12	0.25	
<i>S. saprophyticus</i> (35)			7 (20.0)	18 (71.4)	6 (88.6)	3 (97.1)	1 (100.0)	0.25	1	
<i>S. simulans</i> (27)		8 (29.6)	12 (74.1)	7 (100.0)				0.12	0.25	
<i>S. warneri</i> (38)	1 (2.6)	10 (28.9)	19 (78.9)	2 (84.2)	5 (97.4)	1 (100.0)		0.12	0.5	
Other species (42) ^a	1 (2.4)	3 (9.5)	17 (50.0)	11 (76.2)	4 (85.7)	5 (97.6)	1 (100.0)	0.12	1	
All isolates (1593)	67 (4.2)	265 (20.8)	268 (37.7)	570 (73.4)	360 (96.0)	50 (99.2)	13 (100.0)	0.25	0.5	
Isolates from BSI (602)	27 (4.7)	90 (19.7)	104 (37.0)	185 (67.7)	165 (95.1)	26 (99.3)	4 (100.0)	0.25	0.5	

^a Organisms include *Staphylococcus arlettae* (1), *Staphylococcus auricularis* (5), *Staphylococcus schleiferi* (4), *S. cohnii* (7), *Staphylococcus intermedius* (4), *Staphylococcus lentus* (3), *Staphylococcus pasteurii* (2), *Staphylococcus pseudintermedius* (6), *S. pseudintermedius/intermedius* (5), *Staphylococcus sciuri* (2), unspiciated *Staphylococcus* (2), and *Staphylococcus xylosus* (1).

S. epidermidis multirésistants: Ceftaroline?

Activity of ceftaroline and comparator antimicrobial agents when tested against 1593 isolates of CoNS.

Antimicrobial agent	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC range	CLSI ^a			EUCAST ^a	
				%S	%I	%R	%S	%I
<i>S. epidermidis</i> (960)								
Ceftaroline	0.25	0.5	≤0.015 to 2	(99.9) ^a	-	-	(99.9) ^a	-
Oxacillin	2	>2	≤0.25 to >2	28.6	-	71.4	28.6	-
Erythromycin	>16	>16	≤0.12 to >16	26.8	2.1	71.1	27.0	1.1
Clindamycin	≤0.25	>2	≤0.25 to >2	59.0	1.5	39.6	56.3	2.7
Levofloxacin	4	>4	≤0.12 to >4	46.5	1.8	51.8	46.5	1.8
Tetracycline	1	>8	≤0.5 to >8	86.4	0.7	12.9	80.6	5.1
TMP-SMX	1	>4	≤0.5 to >4	60.0	-	40.0	60.0	22.2
Tigecycline	0.06	0.12	≤0.015 to 0.5	-	-	-	100.0	-
Linezolid	0.5	0.5	≤0.12 to >8	98.9	-	1.1	98.9	-
Daptomycin	0.5	0.5	≤0.06 to 1	100.0	-	-	100.0	-
Teicoplanin	≤2	8	≤2 to >16	97.8	2.0	0.2	82.3	-
Vancomycin	2	2	0.25-4	100.0	0.0	0.0	100.0	-

C'est pas mal microbiologiquement, mais ça a pas l'AMM !

S. epidermidis multirésistants : Ceftobiprole ?

Table 1 MIC distribution of ceftobiprole against CoNS isolated from bacteraemias at centres in the UK and Ireland in 2013–2015

Organism (no. tested)	No. of isolates (cumulative %) inhibited at MIC (mg/L) of									MIC (mg/L)	
	0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	50%	90%
<i>S. capitis</i> (47)	2 (4.3)	7 (19.1)	7 (34.0)	8 (51.1)	2 (55.3)	9 (74.5)	10 (95.7)	2 (100)		0.125	1
<i>S. epidermidis</i> (411)			3 (0.7)	35 (9.2)	62 (24.3)	96 (47.7)	171 (89.3)	39 (98.9)	5 (100)	1	2
<i>S. haemolyticus</i> (64)				1 (1.6)	0 (1.6)	6 (10.9)	3 (15.6)	11 (32.8)	43 (100)	4	4
<i>S. hominis</i> (82)			1 (1.2)	6 (8.5)	17 (29.3)	13 (45.1)	12 (59.8)	28 (93.9)	5 (100)	1	2
<i>S. lugdunensis</i> (10)					1 (10.0)	8 (90.0)	0 (90.0)	1 (100)		0.5	0.5
<i>S. warneri</i> (20)				2 (10.0)	5 (35.0)	5 (60.0)	7 (95.0)	1 (100)		0.5	1
Other species (16) ^a			2 (12.5)	3 (31.3)	2 (43.8)	6 (81.3)	1 (87.5)	1 (93.8)	1 (100)	0.5	2
All isolates (650)	2 (0.3)	7 (1.4)	13 (3.4)	55 (11.8)	89 (25.5)	143 (47.5)	204 (78.9)	83 (91.7)	54 (100)	1	2

Santerre Henrickson et al., 2018

S. epidermidis multirésistants : Ceftobiprole ?

Table 2 Comparative in vitro activity of ceftobiprole against 650 CoNS from bacteraemias

Organism (n)	Antimicrobial agent	MIC determination			EUCAST MIC interpretation	
		MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)	MIC range (mg/L)	Percentage susceptible	Percentage resistant
Oxacillin-susceptible <i>S. epidermidis</i> (101)	Ceftobiprole	0.25	0.25	0.06–0.25	100 ^a	0.0 ^a
	Ciprofloxacin	0.25	8	0.125–128	88.1	11.9
	Clindamycin	0.125	0.125	0.06–> 128	92.1	7.9
	Erythromycin	0.5	> 128	0.125–> 128	52.5	47.5
	Teicoplanin	4	8	0.5–16	88.1	11.9
	Vancomycin	2	2	1–4	100	0.0
Oxacillin-resistant <i>S. epidermidis</i> (310)	Ceftobiprole	1	2	0.125–4	100 ^a	0.0 ^a
	Ciprofloxacin	8	64	0.125–128	24.8	75.2
	Clindamycin	0.125	> 128	0.06–> 128	61.0	35.8
	Erythromycin	> 128	> 128	0.125–> 128	21.0	79.0
	Teicoplanin	4	8	1–16	68.4	31.6
	Vancomycin	2	4	1–4	100	0.0

C'est pas mal microbiologiquement, mais ça a pas l'AMM !

Santerre Henrickson et al., 2018

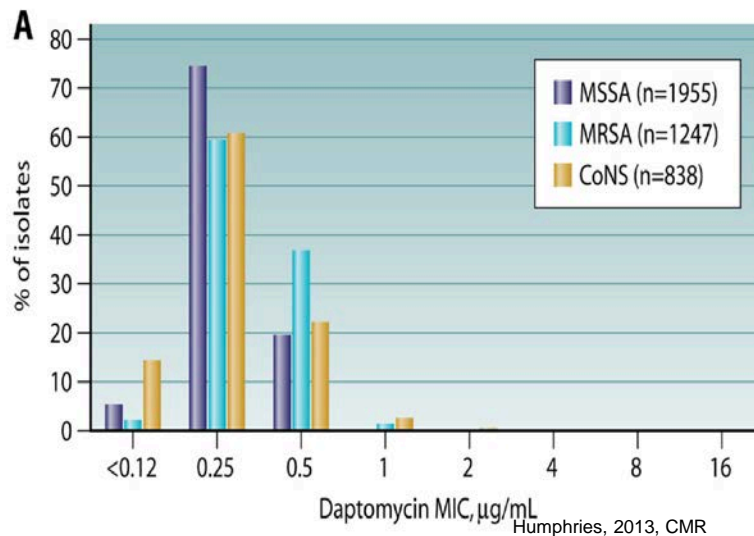
S. epidermidis multirésistants : Daptomycine ?



Société Française de Microbiologie



Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie



Autres	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Daptomycine	1	1 ¹		Note ^A	Note ^A	1/A. Détermination de la CMI. La CMI doit être mesurée en présence d'une concentration adaptée de calcium (50mg/L pour les techniques en milieu liquide, 25 à 40 mg/L en milieu gélosé). Les souches ayant des CMI au dessus de la concentration critique sont très rares. Les souches présentant de tels résultats doivent être vérifiées puis adressées pour confirmation dans un laboratoire référent. De telles souches doivent être considérées résistantes.

S. epidermidis multirésistants : Daptomycine ?

Année	Souches reçues		Souches résistantes (CMI > 1 mg/L)	
	<i>S. aureus</i>	SCN	<i>S. aureus</i>	SCN
2017	24	29	16	17
2016	21	18	12	6
2014	8	0	2	0

Résistance exceptionnelle

- Tout résultat R = à vérifier
- Si R confirmée = à envoyer CNR
- Si un deuxième cas dans l'année = sonner le tocsin

Souvent acquise sous traitement

- Si échec sous traitement = retester la souche de persistance rechute
- Si R confirmée = à envoyer CNR

Si Dapto S et persistance envisager l'association Dapto + Cefta

S. epidermidis multirésistants : Dalbavancine ?

Rappel : attention sur *S. epidermidis* Teico \neq vancomycine

Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (34)

Dalbavancin	≤ 0.03	0.06	$\leq 0.03-0.06$	NA	NA
Telavancin	0.25	0.5	0.12-1	NA	NA
Vancomycin	2	2	1-2	100	0
Daptomycin	0.12	0.25	0.12-0.5	100	NA
Clarithromycin	>32	>32	$\leq 0.03->32$	11.8	0
Clindamycin	>8	>8	$\leq 0.12->8$	14.7	0
Linezolid	0.5	1	0.25-1	100	NA
Tigecycline	0.12	0.25	0.06-0.5	NA	NA
Ciprofloxacin	>16	>16	1->16	2.9	2.9
Gentamicin	>32	>32	$\leq 0.5->32$	11.8	0
Trimethoprim-sulfamethoxazole	4	8	$\leq 0.12->8$	23.5	NA

Dalbavancine : CC = 0.125 mg/L

Si vanco S = dalbavancine S

Pas de souche R !

Donc si R = vérifier

**si souche vérifiée R = douter !!
et envoyer au CNR**

**Hétéro-résistance à la vancomycine
chez *S. aureus***

CMI toujours < 0.125 mg/L

Staphylococcus epidermidis multirésistants

- Diffusion
depuis que l'on regarde, on sait
pression de sélection des ATB drive cette diffusion +++
- Attention à la vieille pression glycopeptide ...
à la nouvelle pression linézolide ...
- Agir dès les premiers cas, sinon ...
- Importation possible de l'étranger à tout moment !



Merci de votre attention !

French National Reference Centre
for Staphylococci



François VANDENESCH

Anne TRISTAN

Michele BES

Céline DUPIEUX-CHABERT

Anne-Gaëlle RANC

Claude-Alexandre GUSTAVE

Patricia MARTINS SIMOES

Alan DIOT

Marina CORTES FARREL

Et tout le reste de l'équipe !!

Caroline BOUVEYRON

Emeline JEANNE

Nadia BOULEGROUN

Christine GARDON

Charline VUILLOT



Laboratoire de bactériologie
CHU de Nantes

Jocelyne CAILLON

Lise CREMET

Pascale BEMER

Stéphane CORVEC