

# *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 !

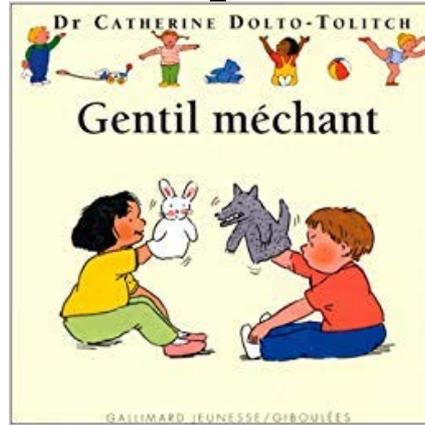
## Staphylocoque blanc

Commensal/Portage 100% population

Peu virulent

Contaminant d'hémoculture

Rarement pathogène / Infections chroniques



## Staphylocoque doré

Portage 30% population

Clones virulents

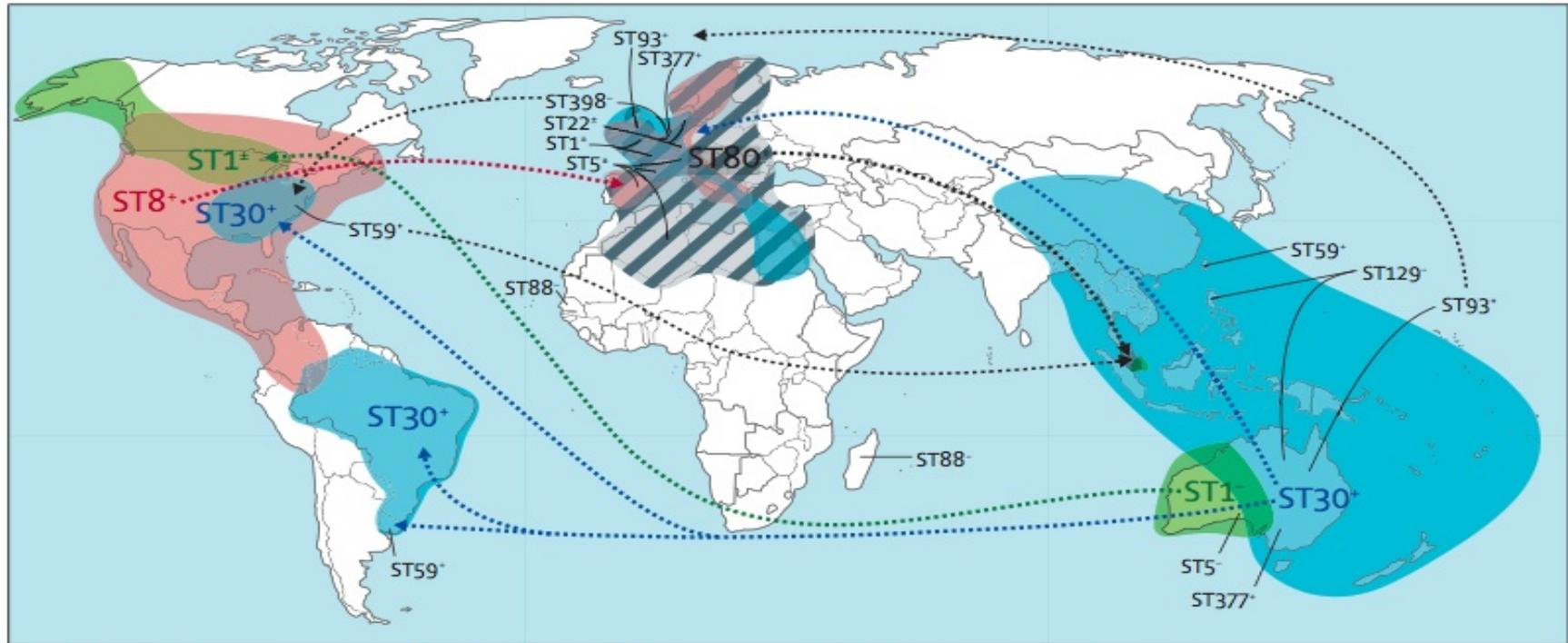
Toxines

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

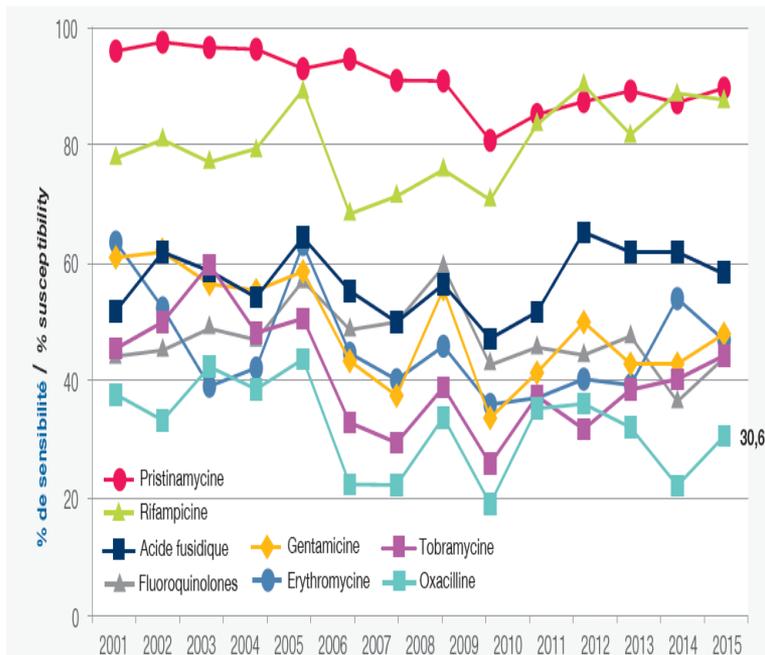


Figure 4.19

*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

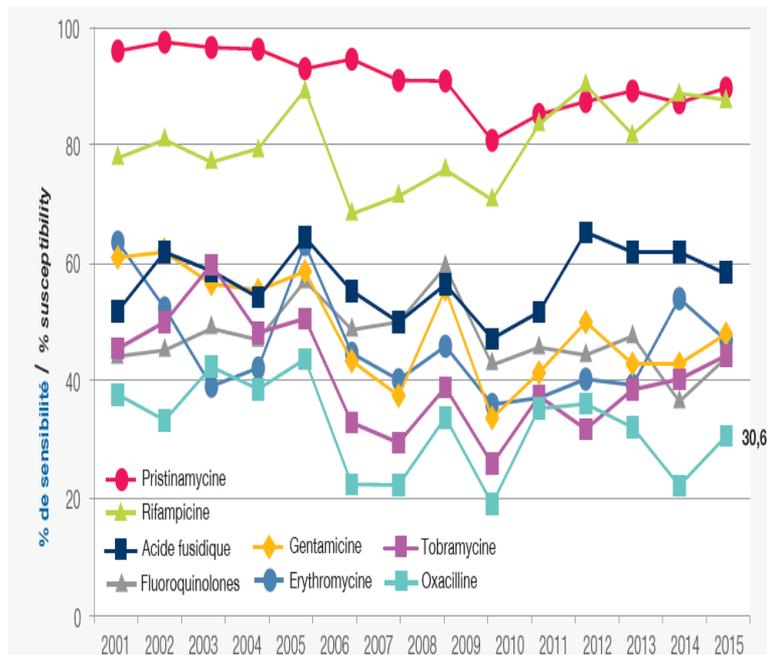


Figure 4.19

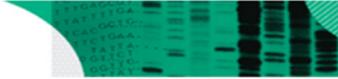
*Staphylocoques à coagulase négative* : sensibilité (%) aux antibiotiques, souches responsables de bactériémies.

**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

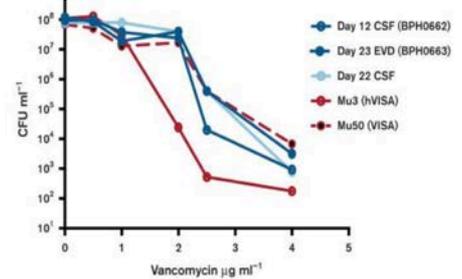
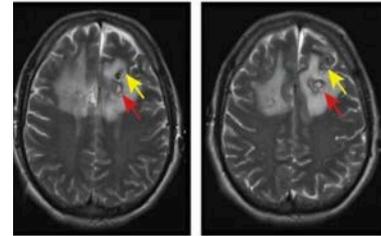
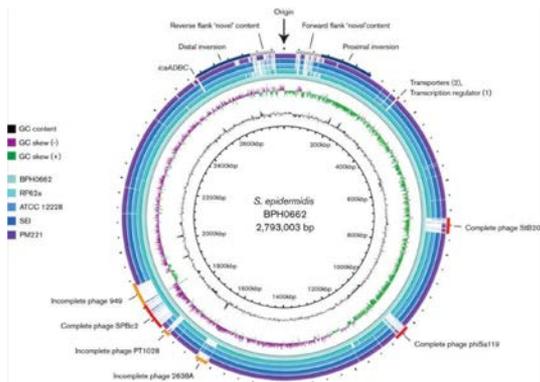


*Microb Genom.* 2016 Sep; 2(9): e000077.  
Published online 2016 Sep 20. doi: [10.1099/mgen.0.000077](https://doi.org/10.1099/mgen.0.000077)

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,<sup>1</sup> Ian R. Monk,<sup>1</sup> Sacha J. Pidot,<sup>1</sup> Siddarth Singh,<sup>2</sup> Kyra Y. L. Chua,<sup>3</sup> Torsten Seemann,<sup>4,5</sup> Timothy P. Stinear,<sup>#1,4,†</sup> and Benjamin P. Howden<sup>2,4,6,7†</sup>



(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				
<b>Reference</b>																								
<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	
<b>Case patient</b>																								
<i>S. epidermidis</i>	Day 12 CSF (BPH0662)	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	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	R	R	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	R	R	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 <sub>2</sub> (2)	AncA	AncA	CspA	antA <sub>2</sub> (2)	antA <sub>1</sub> (2)	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*

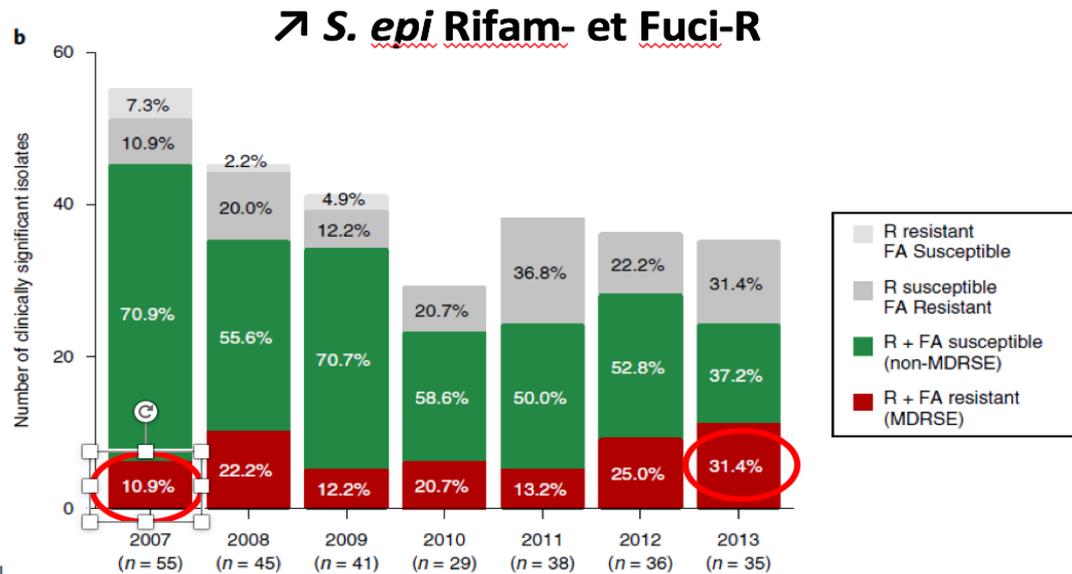
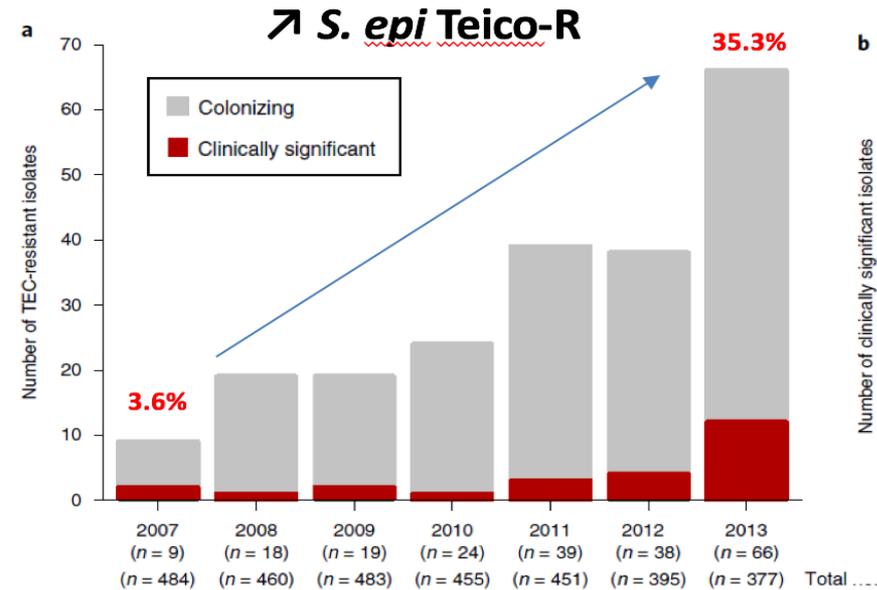
Jean Y. H. Lee,<sup>1</sup> Ian R. Monk,<sup>1</sup> Sacha J. Pidot,<sup>1</sup> Siddarth Singh,<sup>2</sup> Kyra Y. L. Chua,<sup>3</sup> Torsten Seemann,<sup>4,5</sup>  
Timothy P. Stinear,<sup>#1,4,†</sup> and Benjamin P. Howden<sup>2#4,6,7†</sup>



- 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



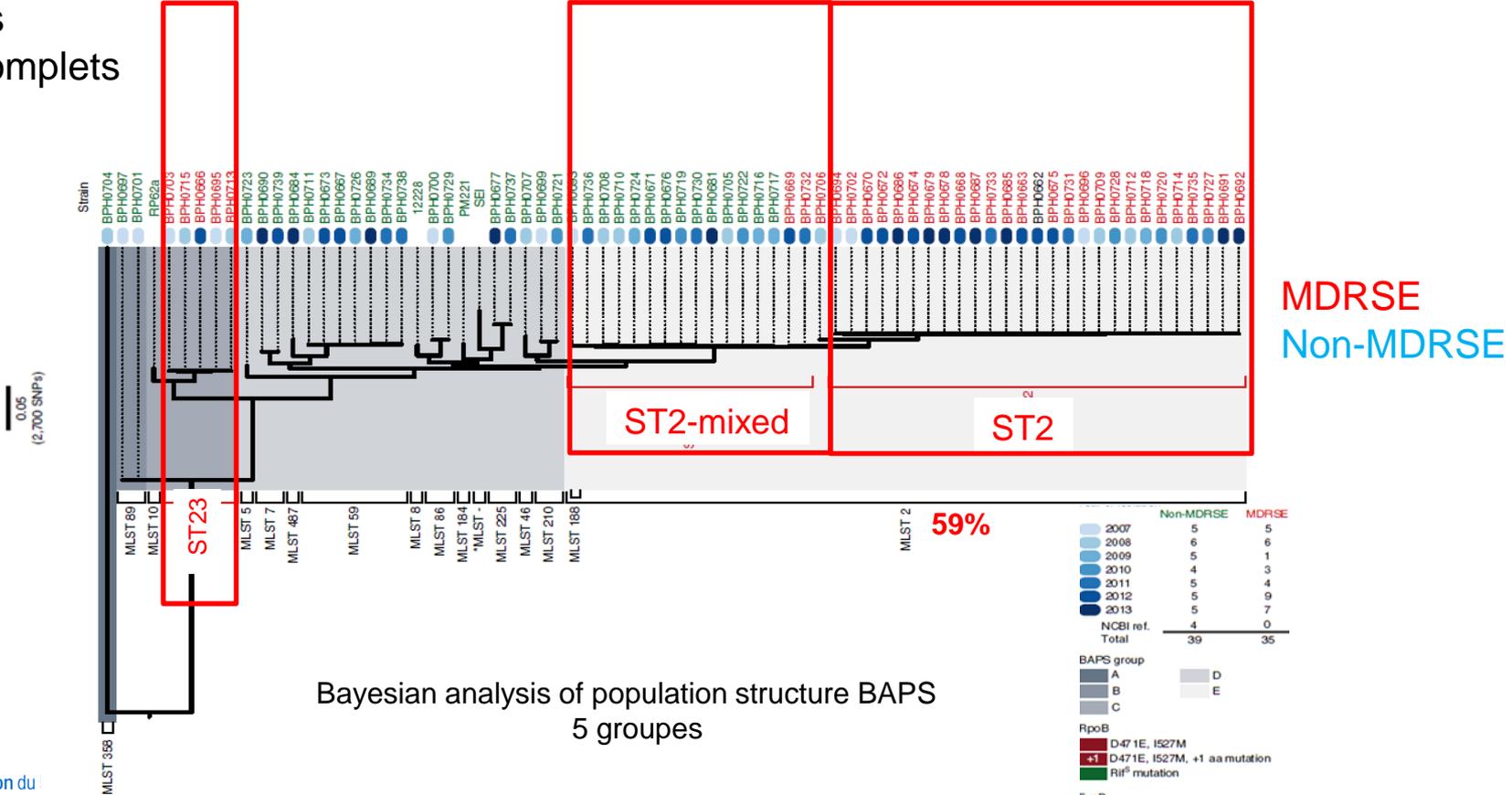
**Souches MultiR** : bêta-lactamines, macrolides, fluoroquinolones, aminosides, sulfonamides  
 Corrélation entre R teicoplanine et R rifampicine

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



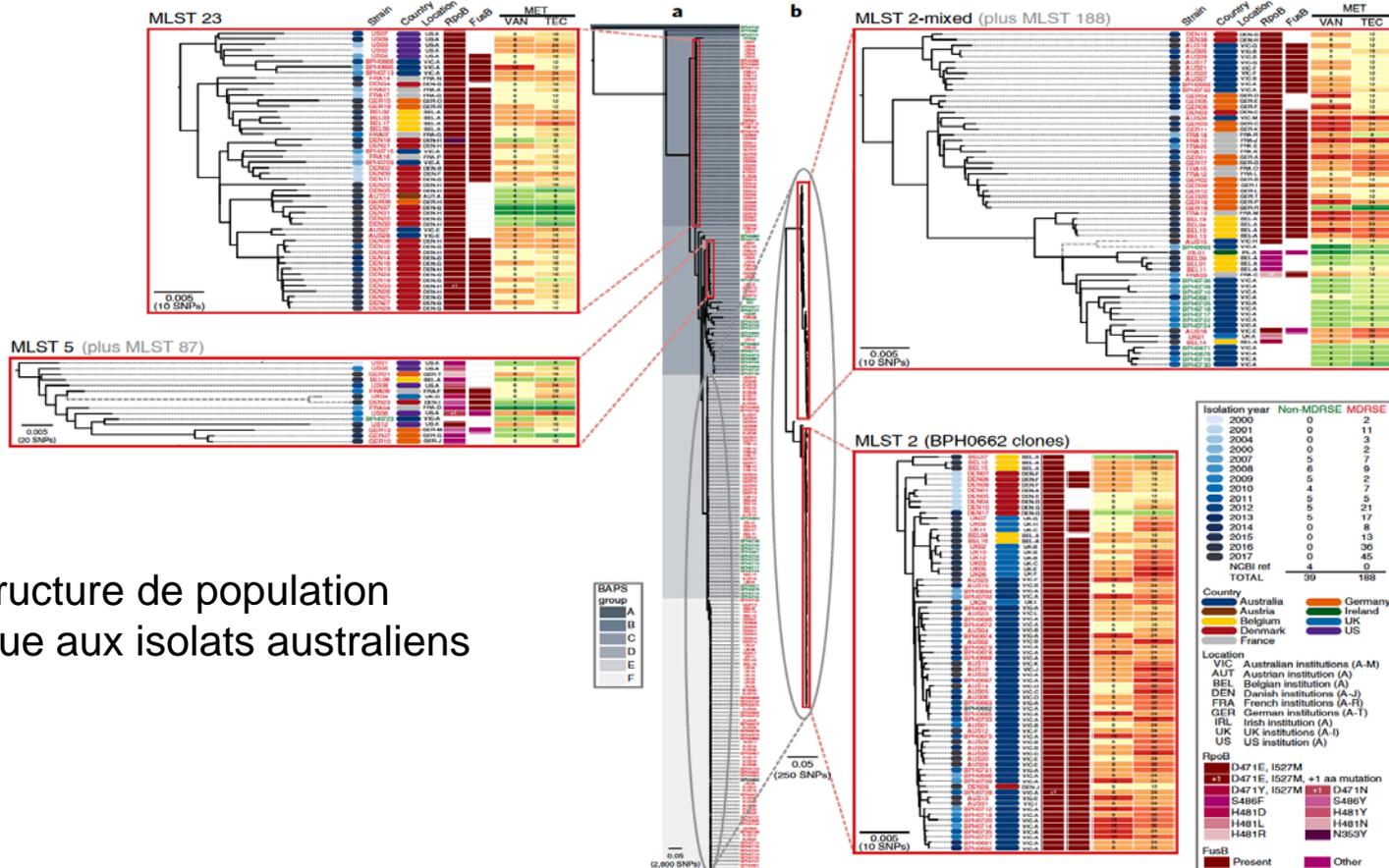
# *S. epidermidis* MDR : épidémie locale ?

- 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



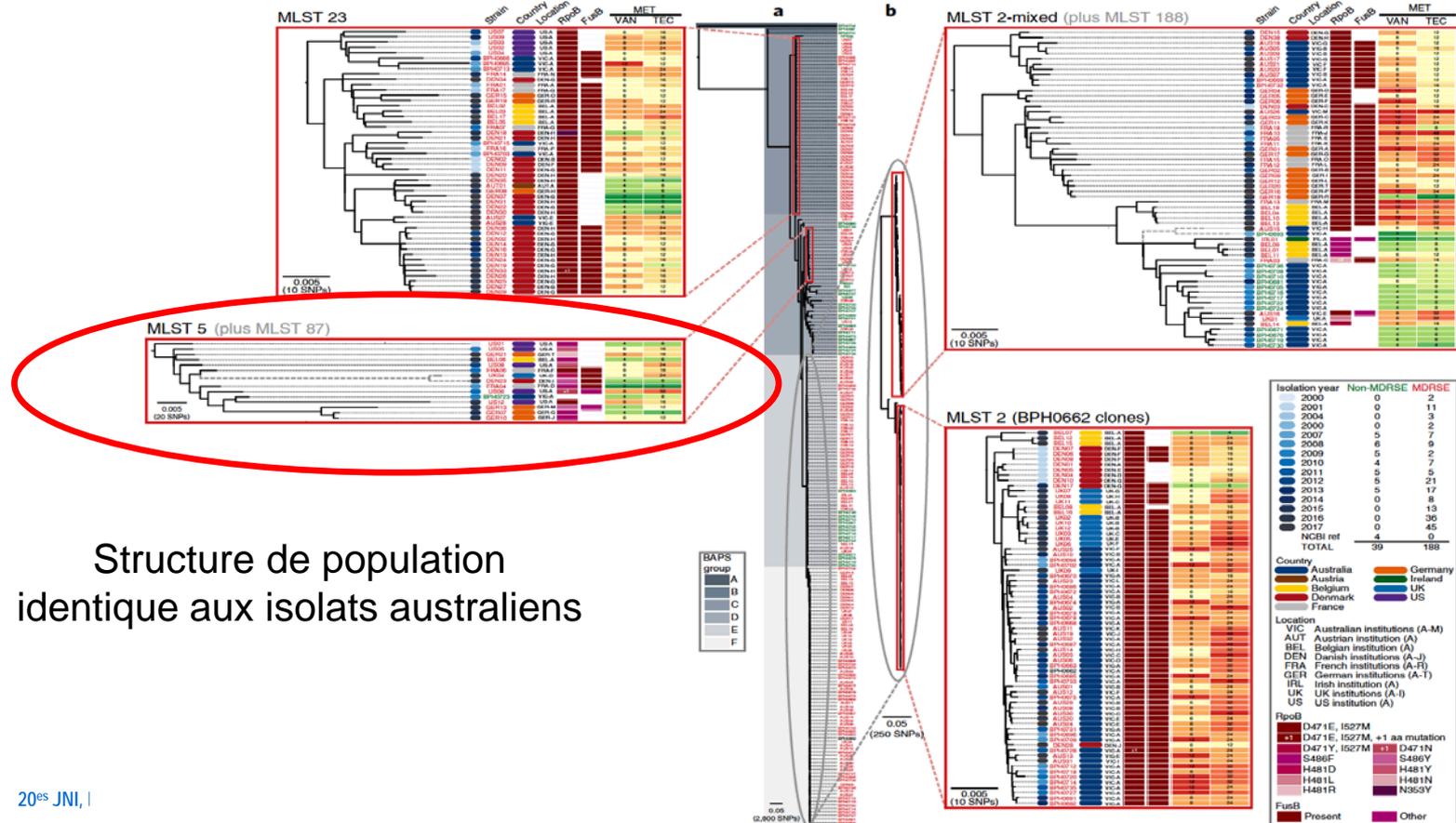
→ 227 souches  
WGS : >56,000 SNP

# *S. epidermidis* MDR : endémie mondiale !



Structure de population  
identique aux isolats australiens

# *S. epidermidis* MDR : endémie mondiale !

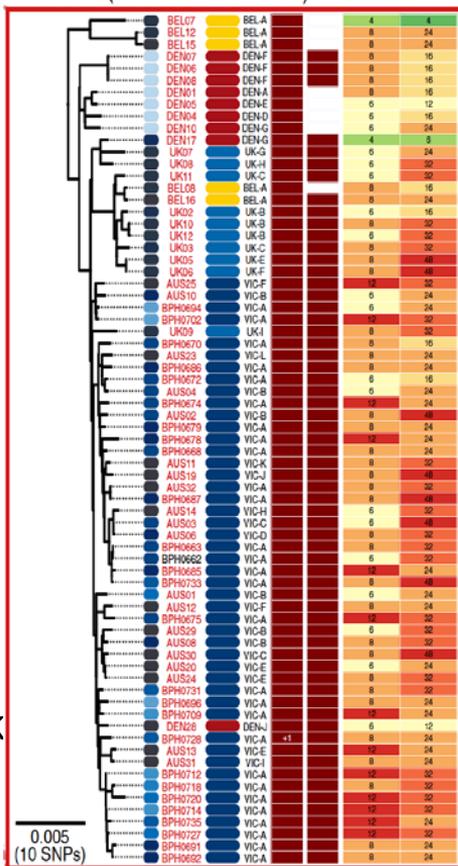


Structure de population  
identique aux isolats australiens



# *S. epidermidis* MDR : endémie mondiale !

MLST 2 (BPH0662 clones)

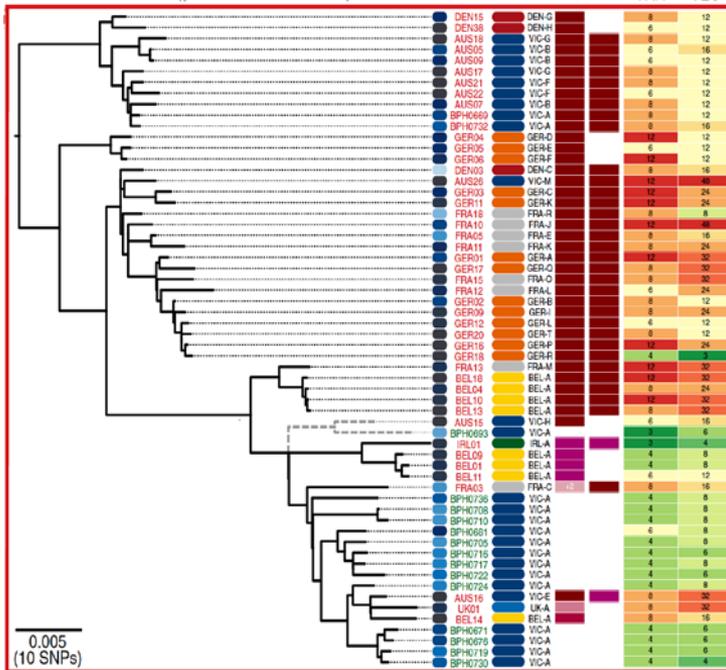


**Forte identité**

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
2000	0	3
2000	0	2
2007	5	7
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
<b>TOTAL</b>	<b>39</b>	<b>188</b>

Country	Germany	Ireland	UK	US
Australia				
Austria				
Belgium				
Denmark				
France				

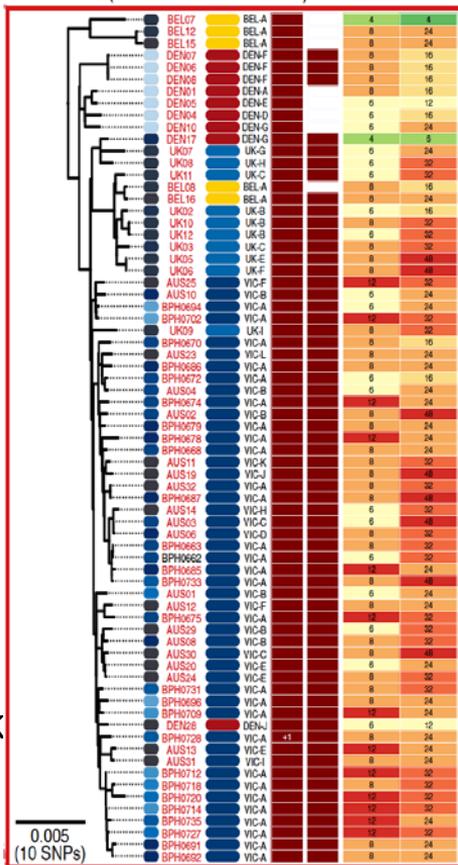
Location	Australian institutions (A-M)	Austrian institution (A)	Belgian institution (A)	Danish institutions (A-J)	French institutions (A-R)	German institutions (A-T)	Irish institutions (A)	UK institutions (A-I)	US institution (A)
VIC									
AUT									
BEL									
DEN									
FRA									
GER		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

RpoB	D471E, I527M	D471Y, I527M	+1 aa mutation	D471N	S486F	S486Y	H481D	H481Y	H481L	H481N	H481R	N353Y
+1												
H481D												
H481L												
H481R												
N353Y												

FusB	Present	Other
Present		
Other		

# *S. epidermidis* MDR : endémie mondiale !

MLST 2 (BPH0662 clones)

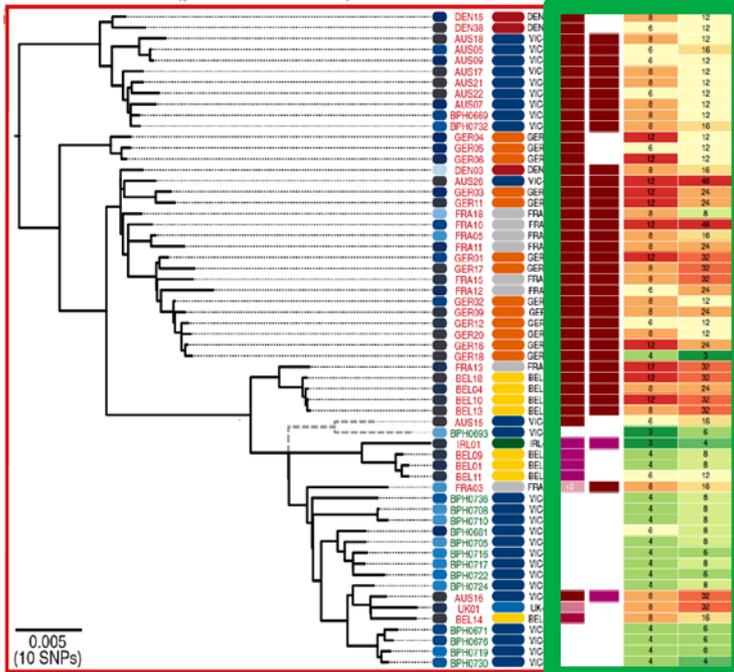


**Forte identité**

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
<b>TOTAL</b>	<b>39</b>	<b>188</b>

Country	Non-MDRSE	MDRSE
Australia	0	0
Austria	0	0
Belgium	0	0
Denmark	0	0
France	0	0
Germany	0	0
Ireland	0	0
UK	0	0
US	0	0

Location	Non-MDRSE	MDRSE
Australian institutions (A-M)	0	0
Austrian institution (A)	0	0
Belgian institution (A)	0	0
Danish institutions (A-J)	0	0
French institutions (A-R)	0	0
German institutions (A-T)	0	0
Irish institutions (A)	0	0
UK institutions (A-I)	0	0

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

FusB
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*



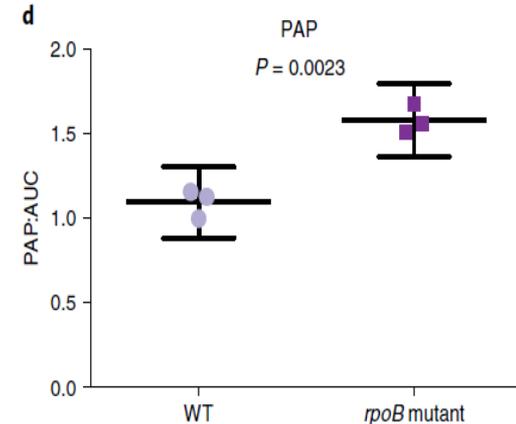
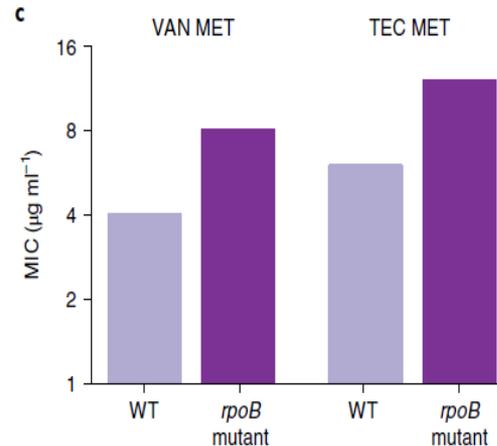
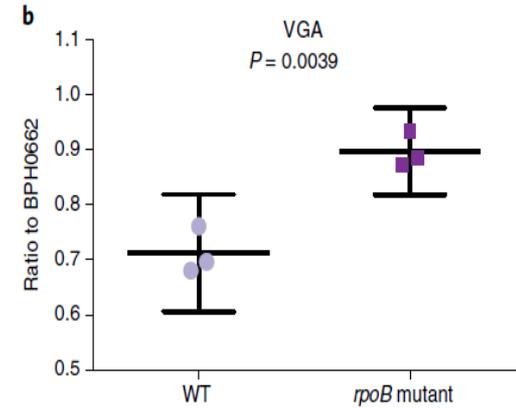
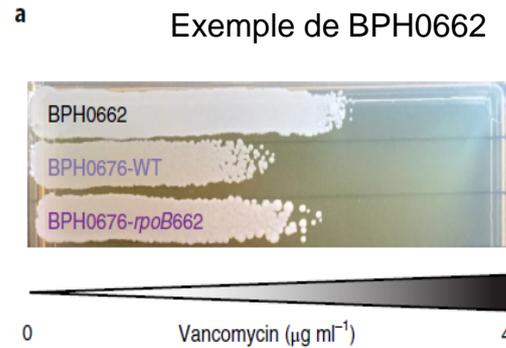


# Lien entre résistance rifampicine et hétéroR vancomycine

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 !**

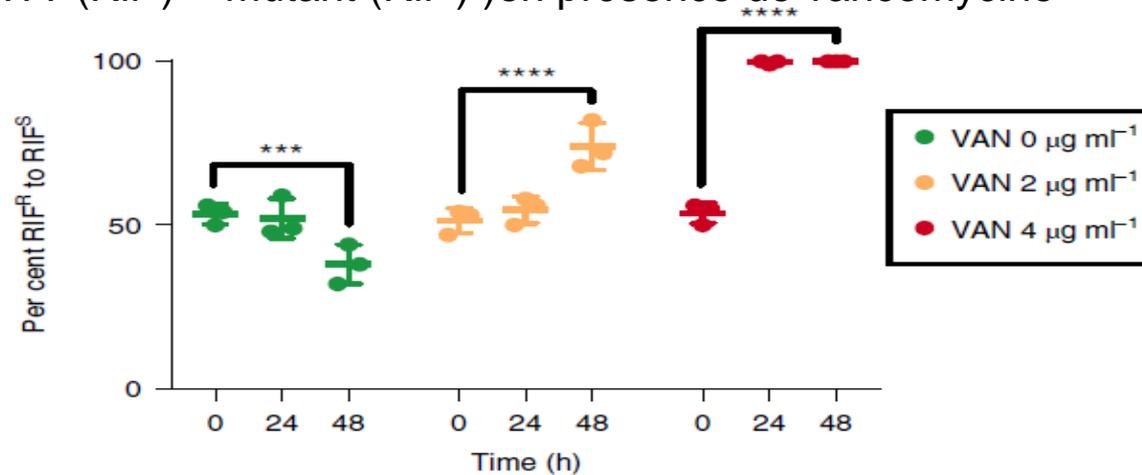


# Résistance rifampicine et hétéroR vancomycine : quel avantage ?

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

Mélange 50/50  
WT (Rif<sup>S</sup>) et mutants (Rif<sup>R</sup>)

Suivi sur 0-24-48h



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

# Et en France ?

## Etude rétrospective – Novembre 2018

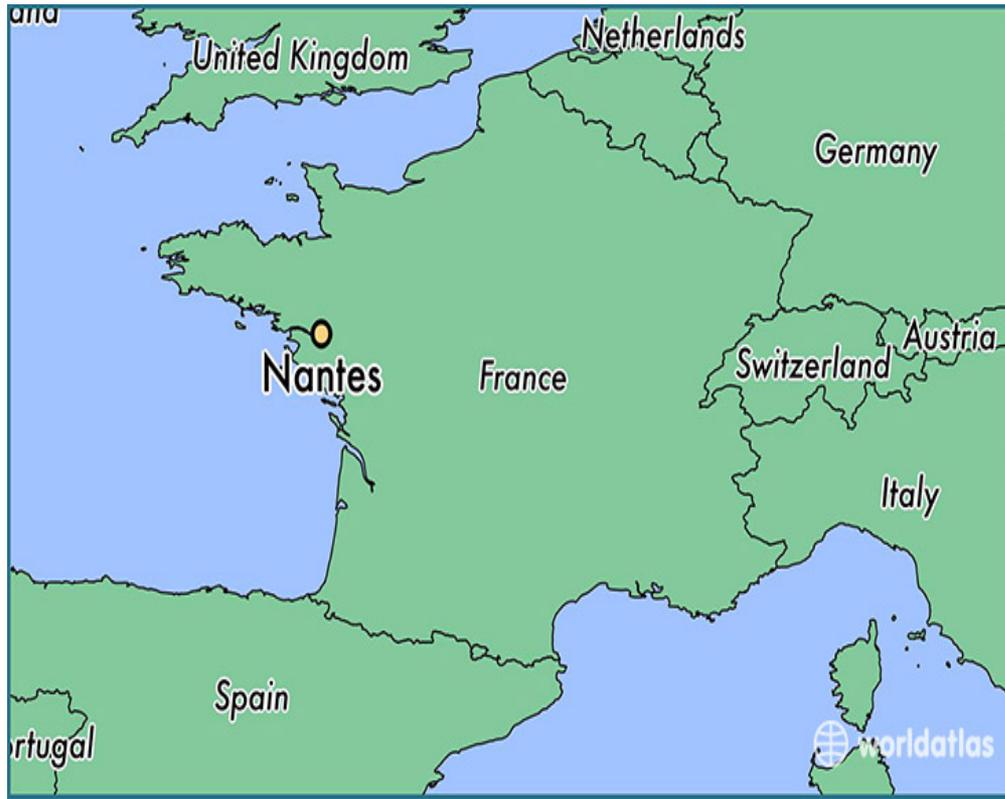
- 13 centres hospitaliers français
- Recueil des 20 dernières souches de MRSE résistantes à la rifampicine
  - 10 souches de bactériémie vraies
  - 10 souches responsables d'infections ostéo-articulaires
- Recherche double mutation spécifique des clones australien par PCR + séquençage du gène *rpoB*
- 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

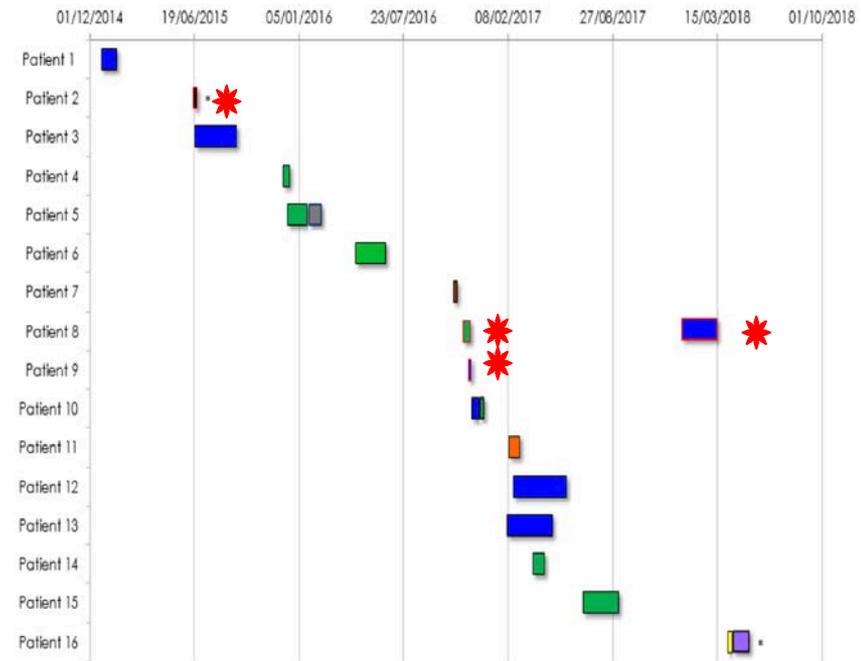
- 233 souches incluses (confirmation identification et résistance à la rifampicine)
- Double mutation *ropB* = **199 /233 souches = 85,4% avec mutations D471E et I527M**
  - ➡ prévalence +++ des clones multirésistants de diffusion mondiale décrit par Lee et al.
  - ➡ très majoritaires en France parmi 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

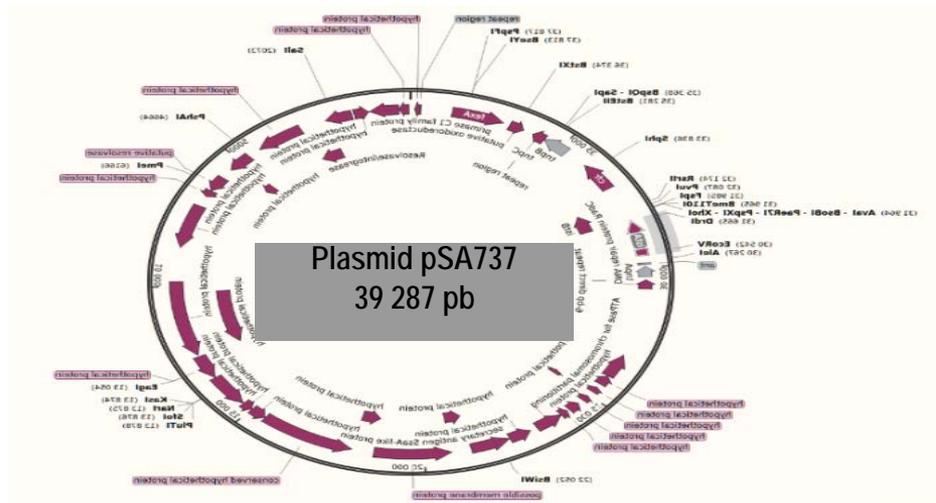
*Staphylococcus epidermidis*  
*cfr+*  
n=13

*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.

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

Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy

## First Report of *cfr*-Mediated Resistance to Linezolid in Human Staphylococcal Clinical Isolates Recovered in the United States<sup>▼</sup>

Rodrigo E. Mendes,<sup>1</sup> Lalitagauri M. Deshpande,<sup>1</sup> Mariana Castanheira,<sup>1</sup> Joseph DiPersio,<sup>2</sup> Michael A. Saubolle,<sup>3</sup> and Ronald N. Jones<sup>1\*</sup>

JMI Laboratories, Iowa<sup>1</sup>; Summa Health System, Akron, Ohio<sup>2</sup>; and Laboratory Sciences of Arizona, Banner Health, Phoenix, Arizona<sup>3</sup>

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

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

Laurent Dortet<sup>1-4\*</sup>, Philippe Glaser<sup>4,5†</sup>, Najiby Kassis-Chikhani<sup>6</sup>, Delphine Girlich<sup>2-4</sup>, Philippe Ichai<sup>7</sup>, Marc Boudon<sup>7</sup>, Didier Samuel<sup>7</sup>, Elodie Creton<sup>2-4</sup>, Dilek Imançli<sup>8</sup>, Rémy Bonnin<sup>2-4</sup>, Nicolas Fortineau<sup>1-4</sup> and Thierry Naas<sup>1-4</sup>

→ Le même plasmide partout

# 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



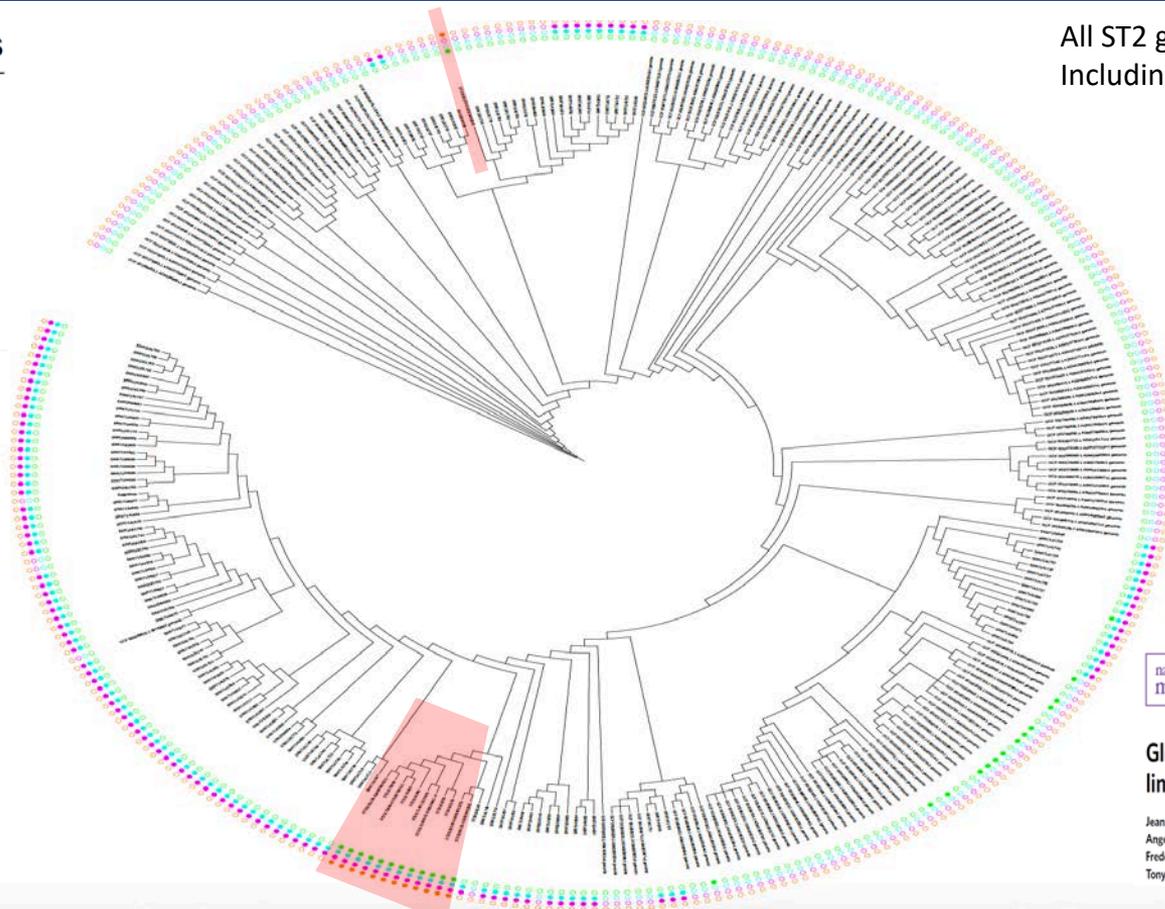
- 13 *S. epidermidis* isolates
  - Same genetic background
  - CC2 = ST2

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/s41564-018-0230-7>

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

Jean Y. H. Lee<sup>1</sup>, Ian R. Monk<sup>1</sup>, Anders Gonçalves da Silva<sup>2,3</sup>, Torsten Seemann<sup>3,4</sup>, Kyra Y. L. Chua<sup>1</sup>, Angela Kearns<sup>1</sup>, Robert Hill<sup>1</sup>, Neil Woodford<sup>5</sup>, Mette D. Bartels<sup>1</sup>, Birgit Strommenger<sup>6</sup>, Frederic Laurent<sup>7</sup>, Magali Dodémont<sup>8</sup>, Ariane Deplano<sup>9</sup>, Robin Patel<sup>10</sup>, Anders R. Larsen<sup>11</sup>, Tony M. Korman<sup>12</sup>, Timothy P. Stinear<sup>13,14</sup> and Benjamin P. Howden<sup>13,14,15\*</sup>



# 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 !

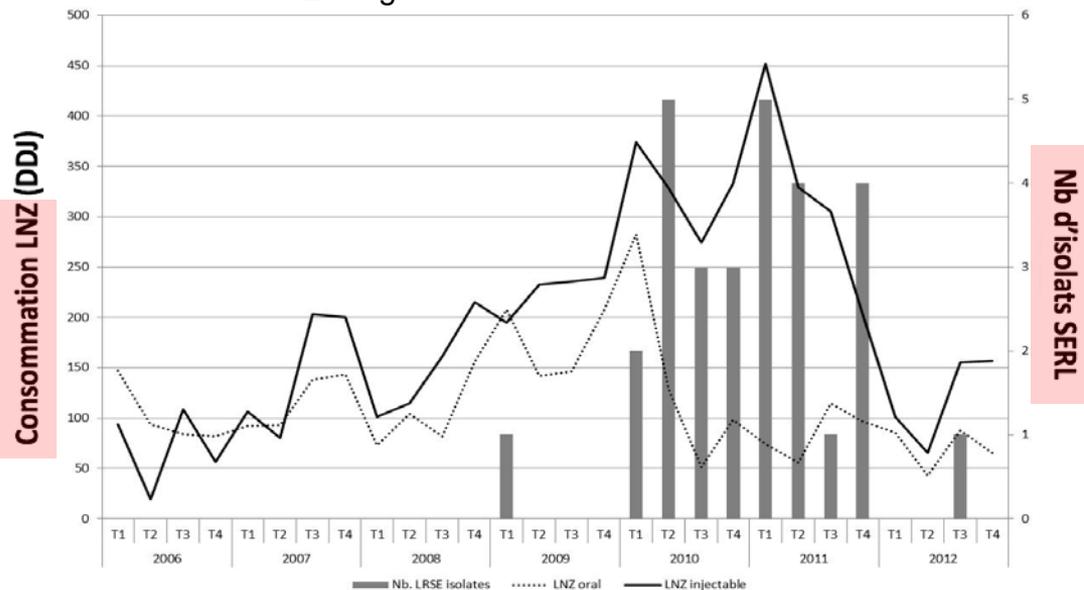
et responsable de la  
diffusion de plasmides de  
multirésistance !

# 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

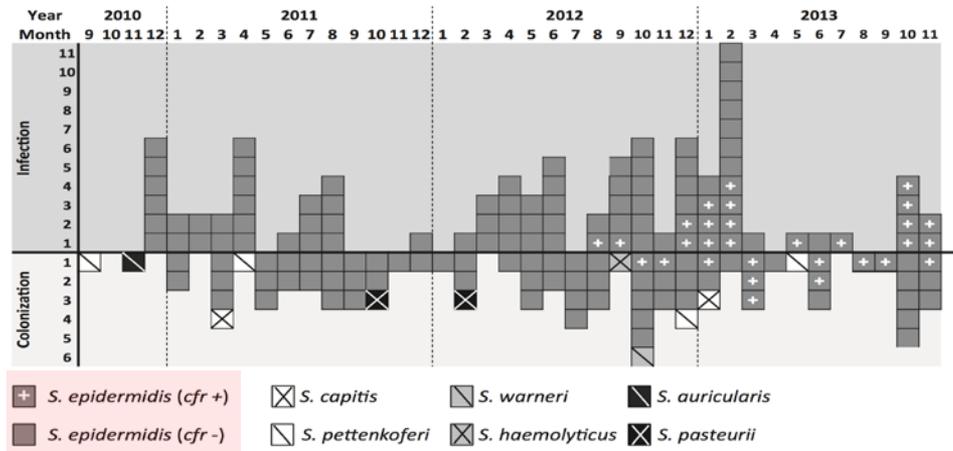


Diffusion nationale



# 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<sup>1-4\*</sup>, Philippe Glaser<sup>4,5†</sup>, Najiby Kassis-Chikhani<sup>6</sup>, Delphine Girlich<sup>2-4</sup>, Philippe Ichai<sup>7</sup>, Marc Boudon<sup>7</sup>, Didier Samuel<sup>7</sup>, Elodie Creton<sup>2-4</sup>, Dilek Imanci<sup>8</sup>, Rémy Bonnin<sup>2-4</sup>, Nicolas Fortineau<sup>1-4</sup> and Thierry Naas<sup>1-4</sup>

**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

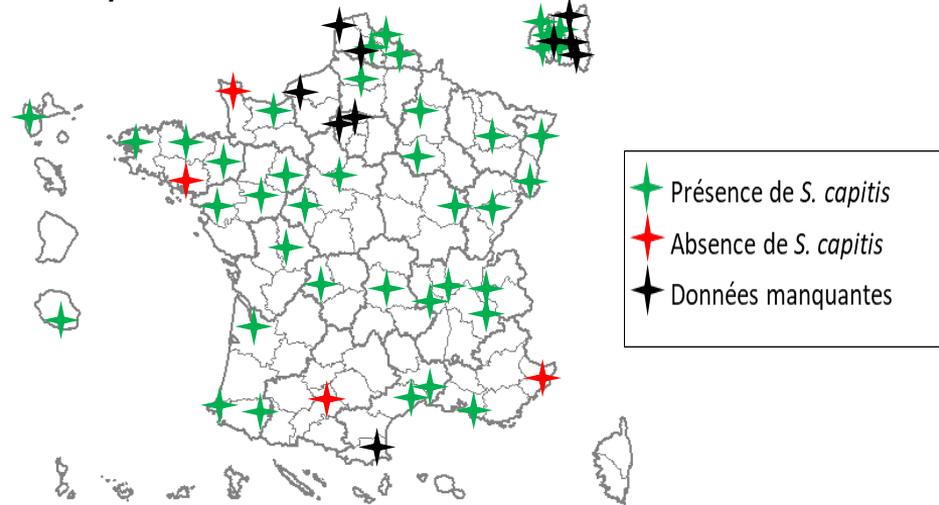
# Clone *S. capitis* NRCS-A MDR en réanimation néonatale

*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



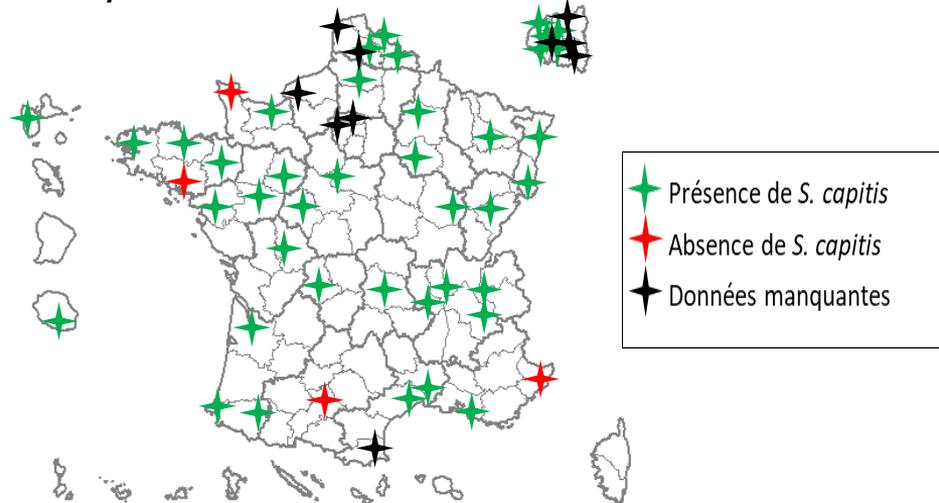
**Etude nationale rétrospective en 2015 auprès de  
47 réa néonat**

Proportion *S. capitis* NRSA

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

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

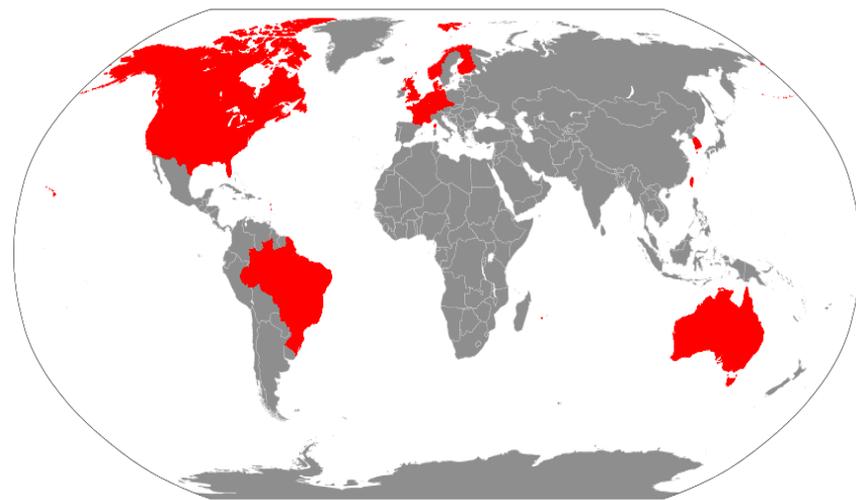
*S. capitis* MRSE KTG-R Fos-R HeteroR-Vanco



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

Proportion *S. capitis* NRSA

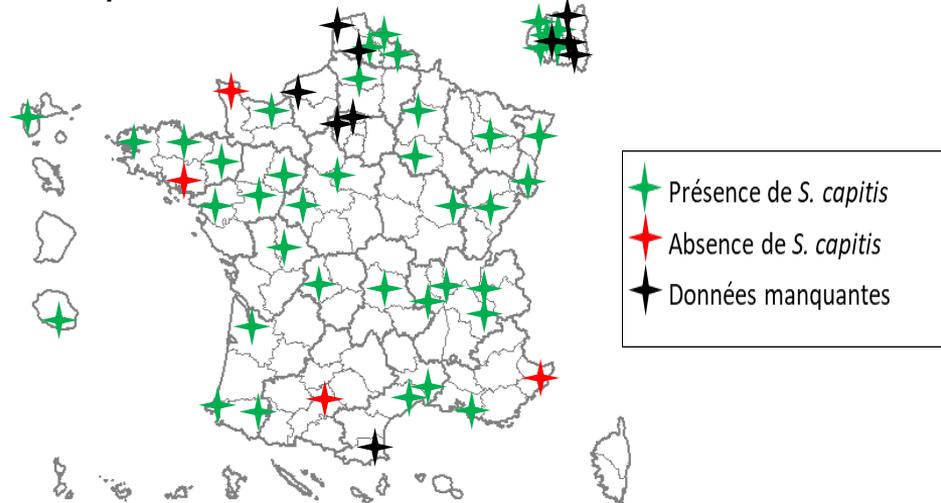
- 0 à 46% des hémocs +
- Médiane = **13%** !



**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

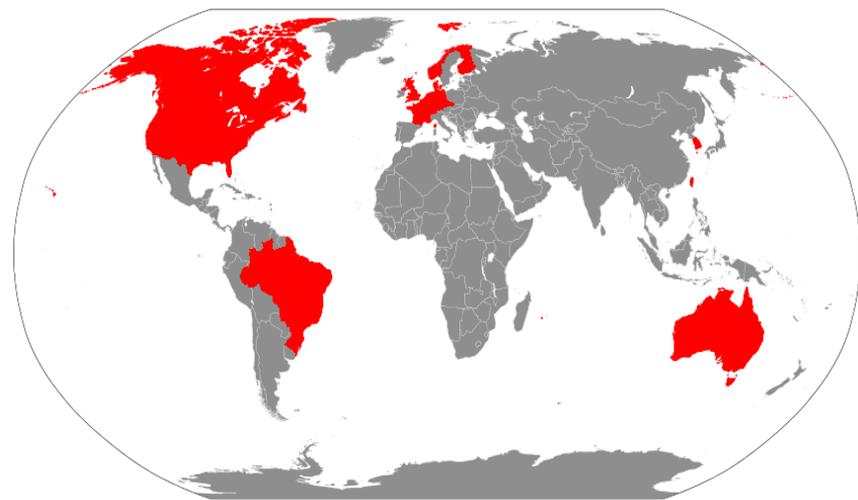


**Etude nationale rétrospective en 2015 auprès de 47 réa néonat**

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 +++

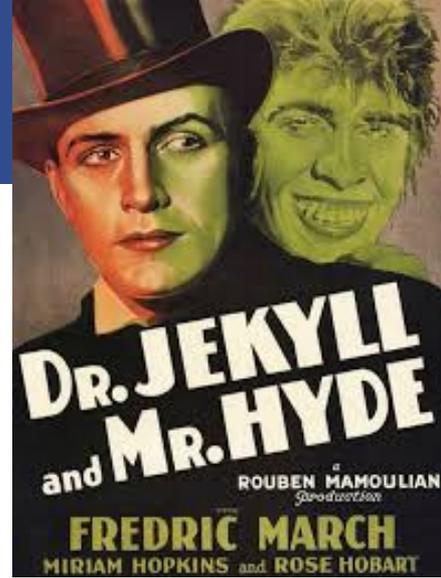
Ça diffuse ++

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*, ...

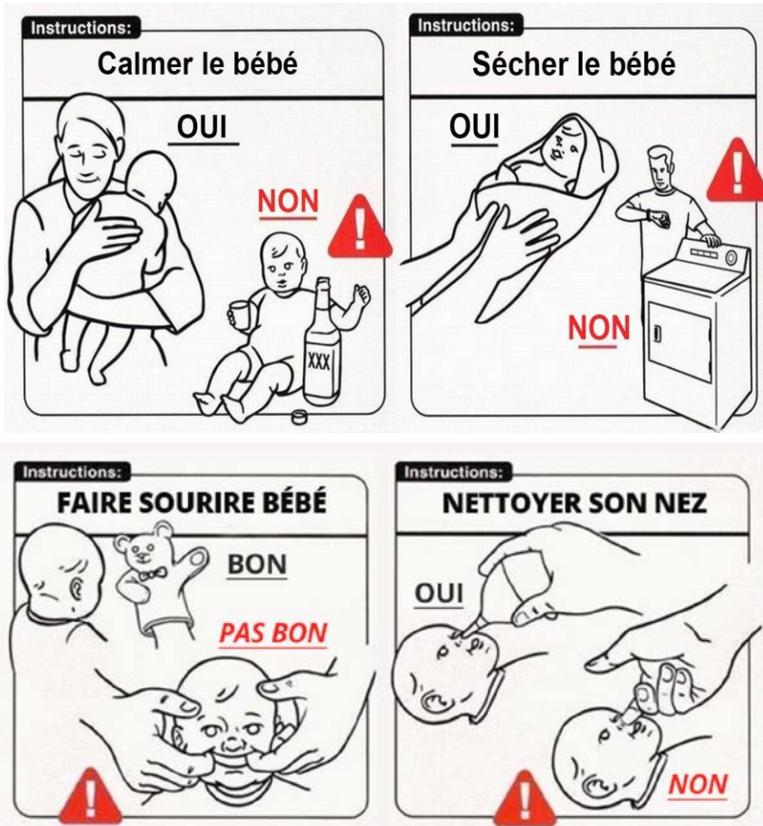


# *S. epidermidis* – Staphylocoques blancs

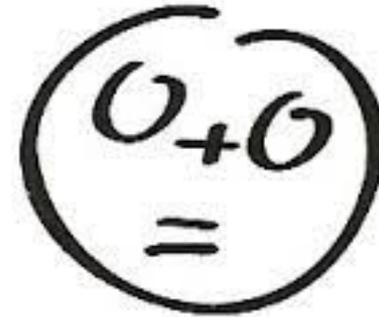


- Comment faire ?
  - ✓ Avoir un bon microbiologiste
  - ✓ Suivre l'épidémiologie de son service et de son hôpital
  - ✓ Conserver sa capacité d'étonnement « *Tiens, c'est bizarre/inhabituel ..* »
  - ✓ Ecouter les nouveaux qui arrivent « *On avait pas ça d'où je viens ...* »
  - ✓ Etre réactif ! Ne pas attendre de 152<sup>ème</sup> 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 <sup>a</sup>	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> ) <sup>b</sup> (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

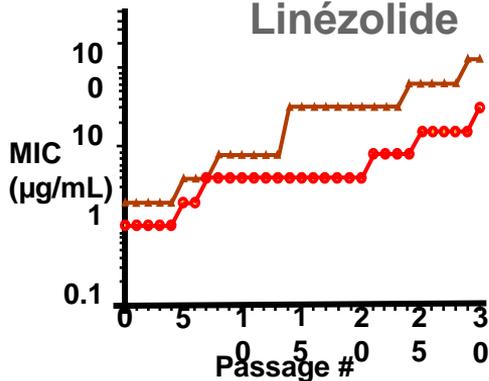
= mutations chromosomiques

ou = mutations + **cfr**

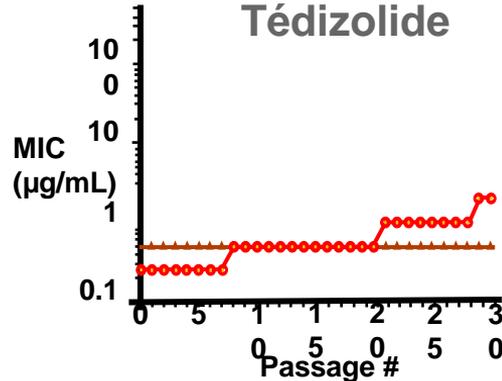
Nouveaux mécanismes plasmidiques en train d'apparaître **optrA**, **ptoxA**

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 ( $\mu\text{g/mL}$ )	
	$\leq 0.03$	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) <sup>a</sup>	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	

<sup>a</sup> 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 xylosum* (1).

# *S. epidermidis* multirésistants: Ceftaroline?

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

Antimicrobial agent	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC range	CLSI <sup>a</sup>			EUCAST <sup>a</sup>	
				%S	%I	%R	%S	%I
<i>S. epidermidis</i> (960)								
Ceftaroline	0.25	0.5	≤0.015 to 2	(99.9) <sup>a</sup>	-	-	(99.9) <sup>a</sup>	-
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) <sup>a</sup>			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 <sub>50</sub> (mg/L)	MIC <sub>90</sub> (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 <sup>a</sup>	0.0 <sup>a</sup>
	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 <sup>a</sup>	0.0 <sup>a</sup>
	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

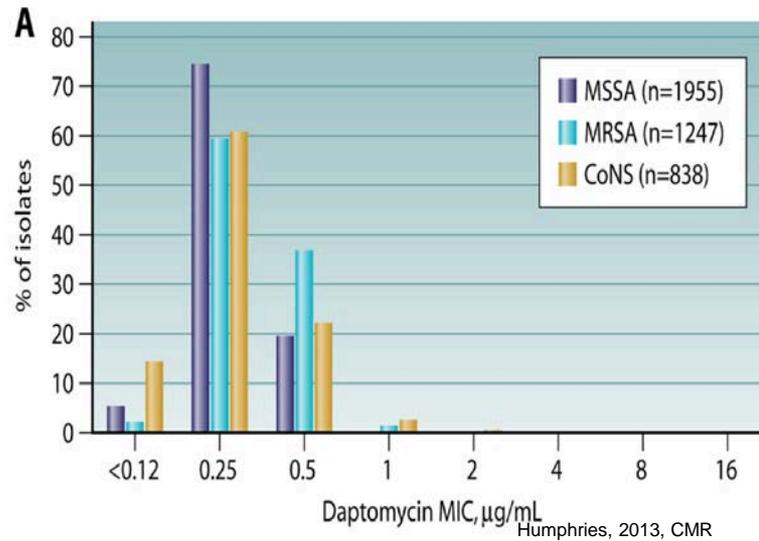


EUCAST

EUROPEAN COMMITTEE  
ON ANTIMICROBIAL  
SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

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 <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	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	$\leq 0.03$	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**

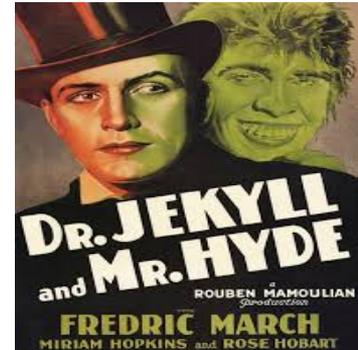
**si souche vérifiée R = douter !!  
et envoyer au CNR**

**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