

Les faux amis de la flore cutanée

Staphylococcus epidermidis : une nouvelle entité indestructible

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)

bioMérieux, Pfizer, Heraeus, BiofilmControl, Pathoquest, MSD,
Novartis, DMS, AstraZeneca, Sanofi, DebioPharm, BiofilmPharma,
Alere-Abbott, Hologic, Thermofisher, Luminex, Biocentric,



Votre gel douche respecte-t-il
votre microbiome?



Le microbiome est une protection naturelle de votre peau

Dove

Votre gel douche respecte-t-il votre microbiome?



Microbiome ?



Je ne sais pas ce que c'est le microbiome

Dove

<https://www.youtube.com/watch?v=S3rQrnwmw-M>
<https://www.youtube.com/watch?v=0U12qv2Aga>



20^{es} JNI, Lyon du 5 au 7 juin 2019



Microbiome cutané

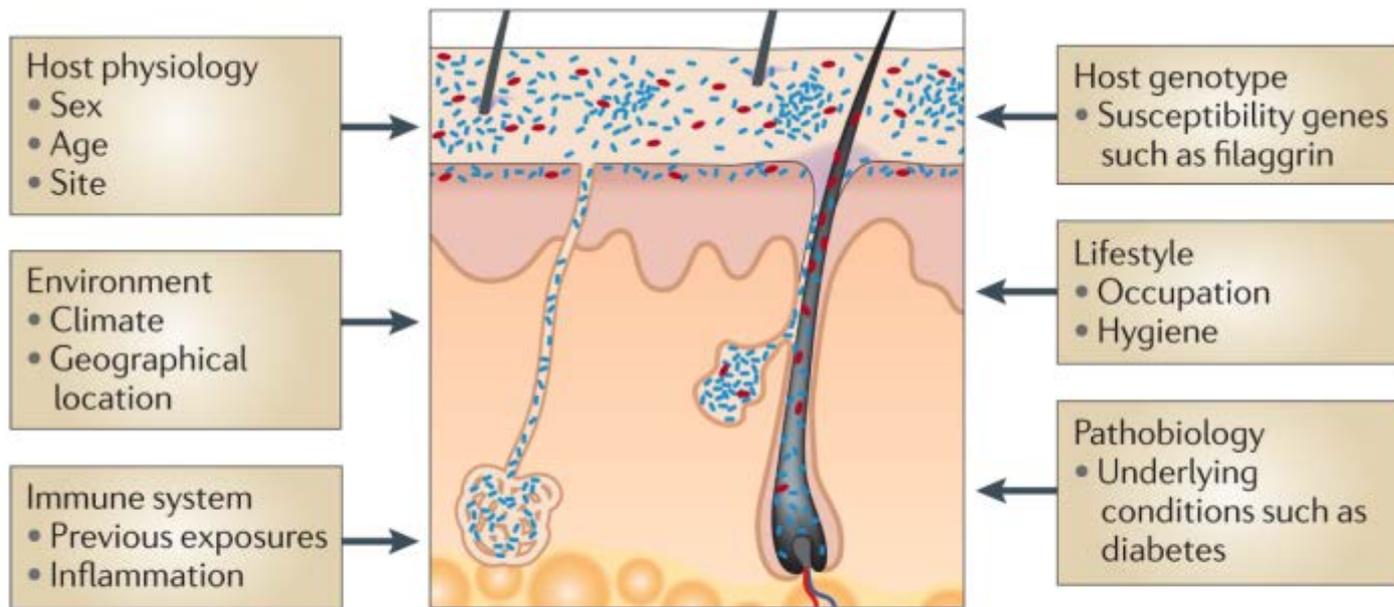


Figure 2. Factors contributing to variation in the skin microbiome
Exogenous and endogenous factors discussed in this Review that contribute to variation between individuals and over the lifetime of an individual.

Et votre gel douche ! ...

Microbiome cutané

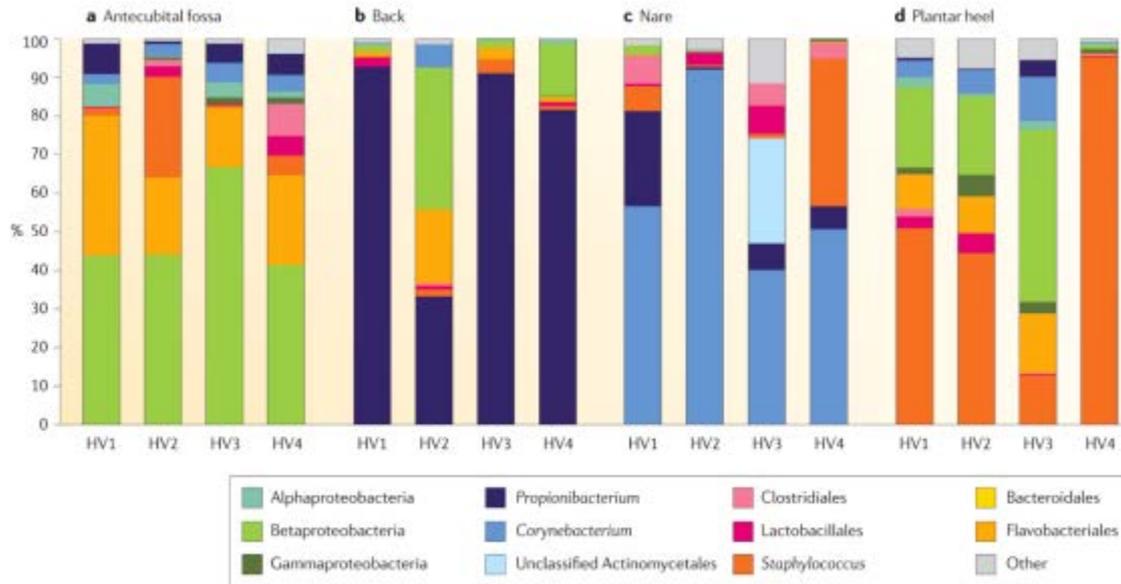
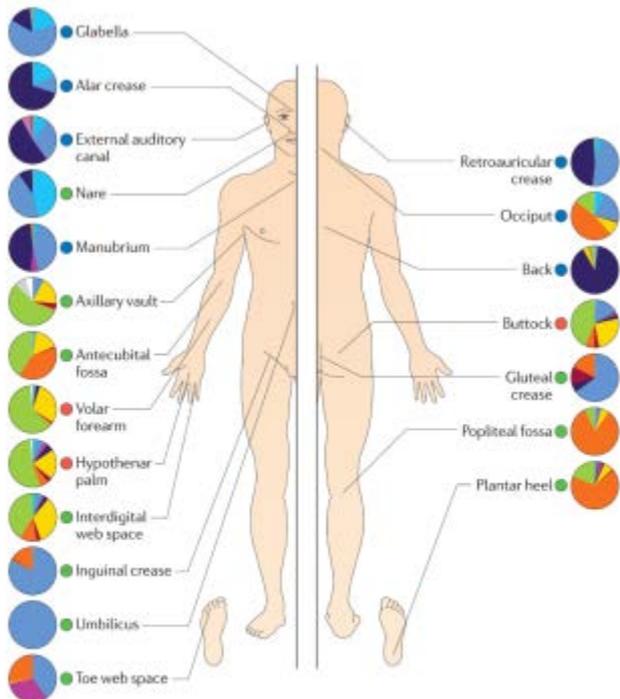
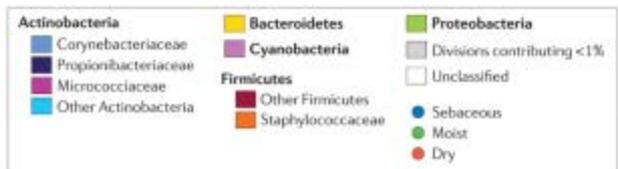


Figure 4. Interpersonal variation of the skin microbiome



S. epidermidis

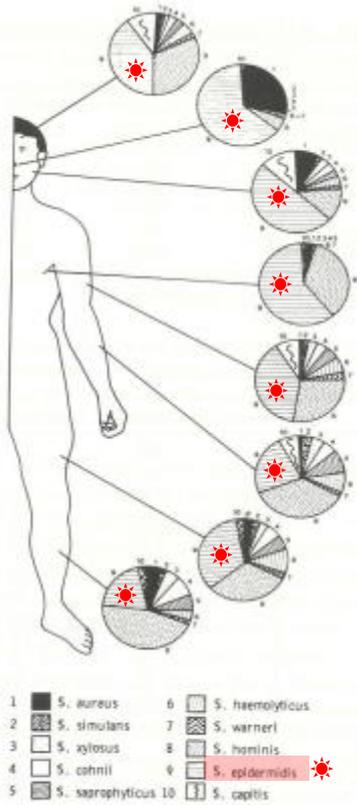
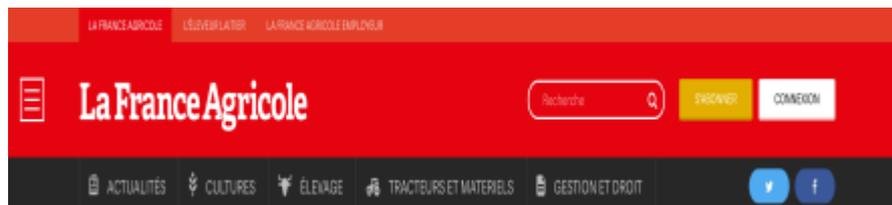


Fig. 6.2. Distribution of *Staphylococcus* spp. on different regions of the body. The mean percentages of species of total staphylococci are directly related to the shaded areas in the circles (taken, by kind permission, from Kloos and coworkers⁶⁹).

Staphylocoques ... tout un monde !

Le bon
= *Staphylococcus carnosus/xylosus*



Des staphylocoques qui parfument le saucisson

06.12.01

Des chercheurs de l'Institut national de la recherche agronomique à Clermont-Ferrand ont mis en évidence le rôle de deux staphylocoques dans le développement de l'arôme du saucisson sec. Il s'agit de *carnosus* et de *xylosus*. Ces deux bactéries sont déjà employées lors de la fabrication du saucisson sec. Les charcutiers, industriels et artisanaux, les ajoutent à la méele (un mélange de gras et de viande maigre) avec des bactéries lactiques. Les souches lactiques, sélectionnées sur leur caractère acidifiant, empêchent le développement de bactéries pathogènes. Les staphylocoques participent au développement de la couleur du produit final. Dorénavant, le critère arôme pourra être pris en compte dans leur sélection.

Les molécules responsables de l'arôme du saucisson sec sont bien identifiées. Elles proviennent de la transformation de la méele à laquelle des sucres sont ajoutés. Les staphylocoques *carnosus* et *xylosus* agissent en modulant l'oxydation des acides gras. Ils enrichissent les saucissons en cétones, des composés aux caractéristiques olfactives très marquées, responsables des odeurs épicées et de fromage 'bleu'.



Staphylocoques ... tout un monde !



La brute
= *Staphylococcus aureus*



Adhésines



Toxines



Enzymes



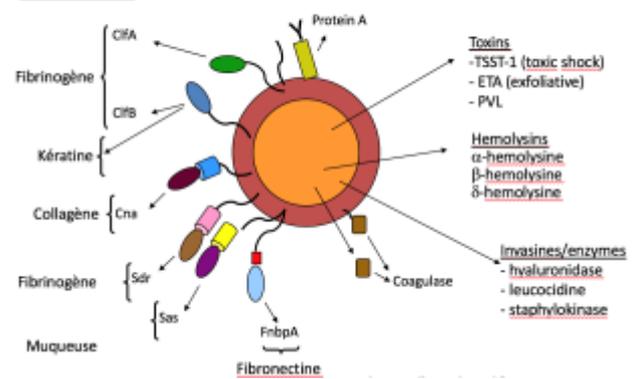
Capsule



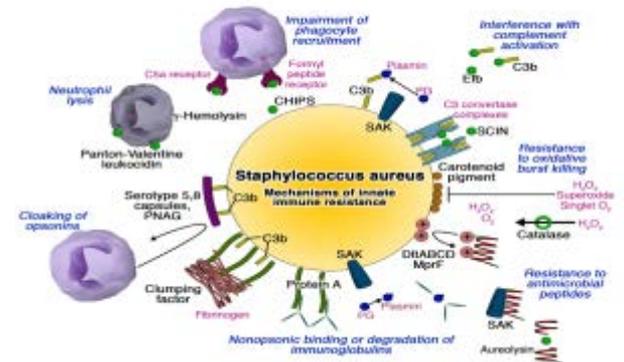
Biofilm

Adhésines de la paroi

MSCRAMMS

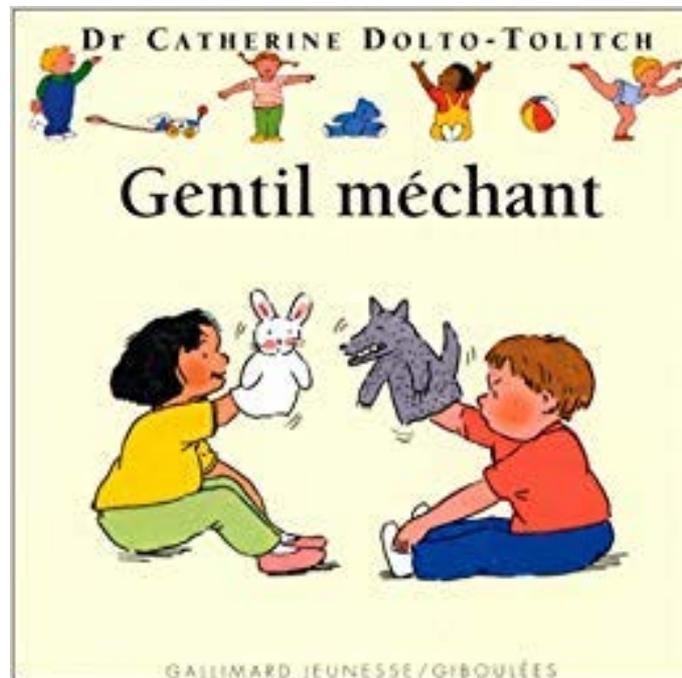


Echappement au système immunitaire



Staphylocoques ... tout un monde !

Le truand = *Staphylococcus epidermidis* ?

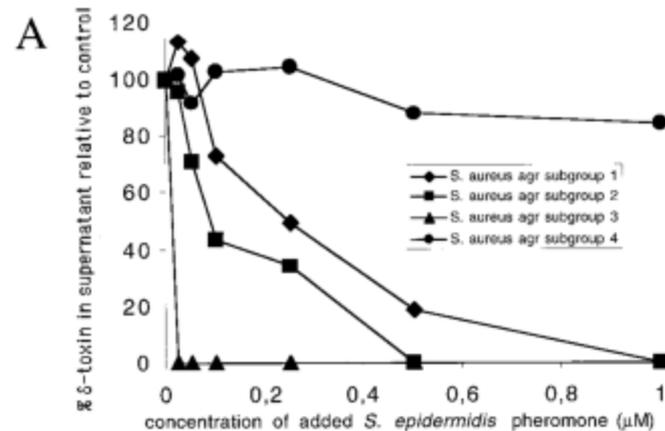
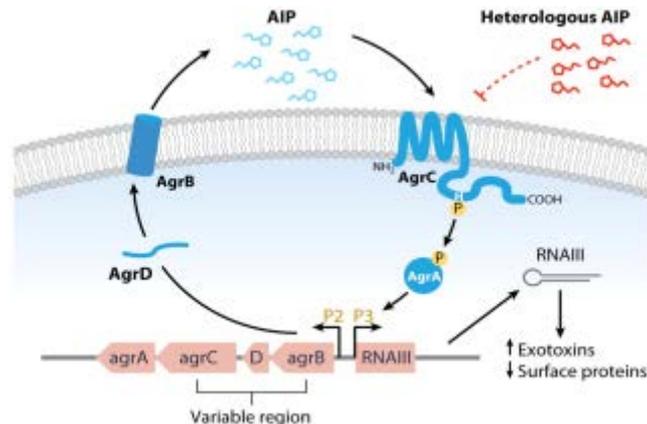


Interactions *S. aureus* et *S. epidermidis*

Infect Immun. 2001 Mar;69(3):1957-60.

Pheromone cross-inhibition between *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*.

Otto M¹, Echner H, Voelter W, Götz F.

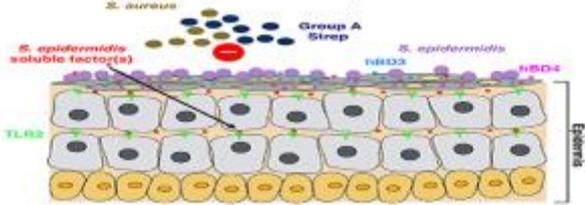


- Cross-inhibition entre *S. aureus* et *S. epidermidis*
- Système agr = quorum-sensing
- Signal extracellulaire = petits peptides de type pheromone
- 3 des 4 groupes agr de *S. aureus* subgroups sont sensibles aux pheromone towards the *S. epidermidis* pheromone

S. epidermidis* = prévient/limite la colonisation par *S. aureus

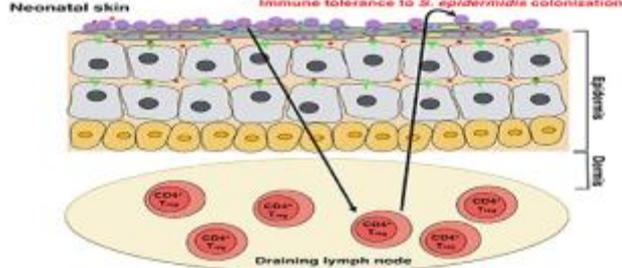
S. epidermidis et réponse cutanée à la colonisation

A Keratinocyte response to *S. epidermidis* colonization



Pattern recognition receptors (PRRs) such as TLR2 on keratinocytes bind to poorly characterized factor(s) secreted by *S. epidermidis* to stimulate a signaling cascade that results in the production of the antimicrobial peptides β -defensin 2 (hBD2) and hBD3.

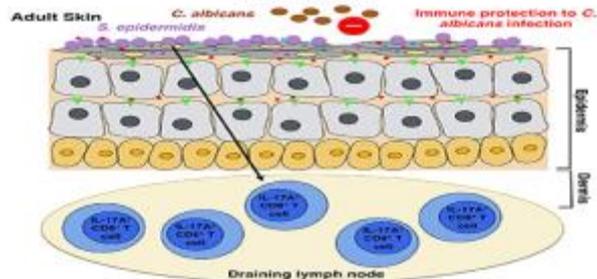
B T cell response to *S. epidermidis* colonization in neonatal skin



= provide protection from cutaneous *S. aureus* and Group A *Streptococcus* infections.

Specific CD4+ FOXP3+ Treg response, which is essential for immune tolerance toward *S. epidermidis* as a commensal

C T cell response to *S. epidermidis* colonization in adult skin



Specific IL-17A+ CD8+ T-cell response.

Primed in the skin draining lymph node by CD103+ dendritic cells, these T cells enhance the innate antimicrobial defense and prevent invasion by the fungus, *C. albicans*

S. epidermidis et infections nosocomiales

MALADIES
INFECTIEUSES

Santé
publique
France

ENQUÊTE NATIONALE DE PRÉVALENCE DES
INFECTIONS NOSOCOMIALES ET DES TRAITEMENTS
ANTI-INFECTIEUX EN ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ,
FRANCE, MAI-JUIN 2017

MICRO-ORGANISMES RESPONSABLES D'INFECTIONS NOSOCOMIALES ET CARACTÉRISTIQUES DE RÉSISTANCE

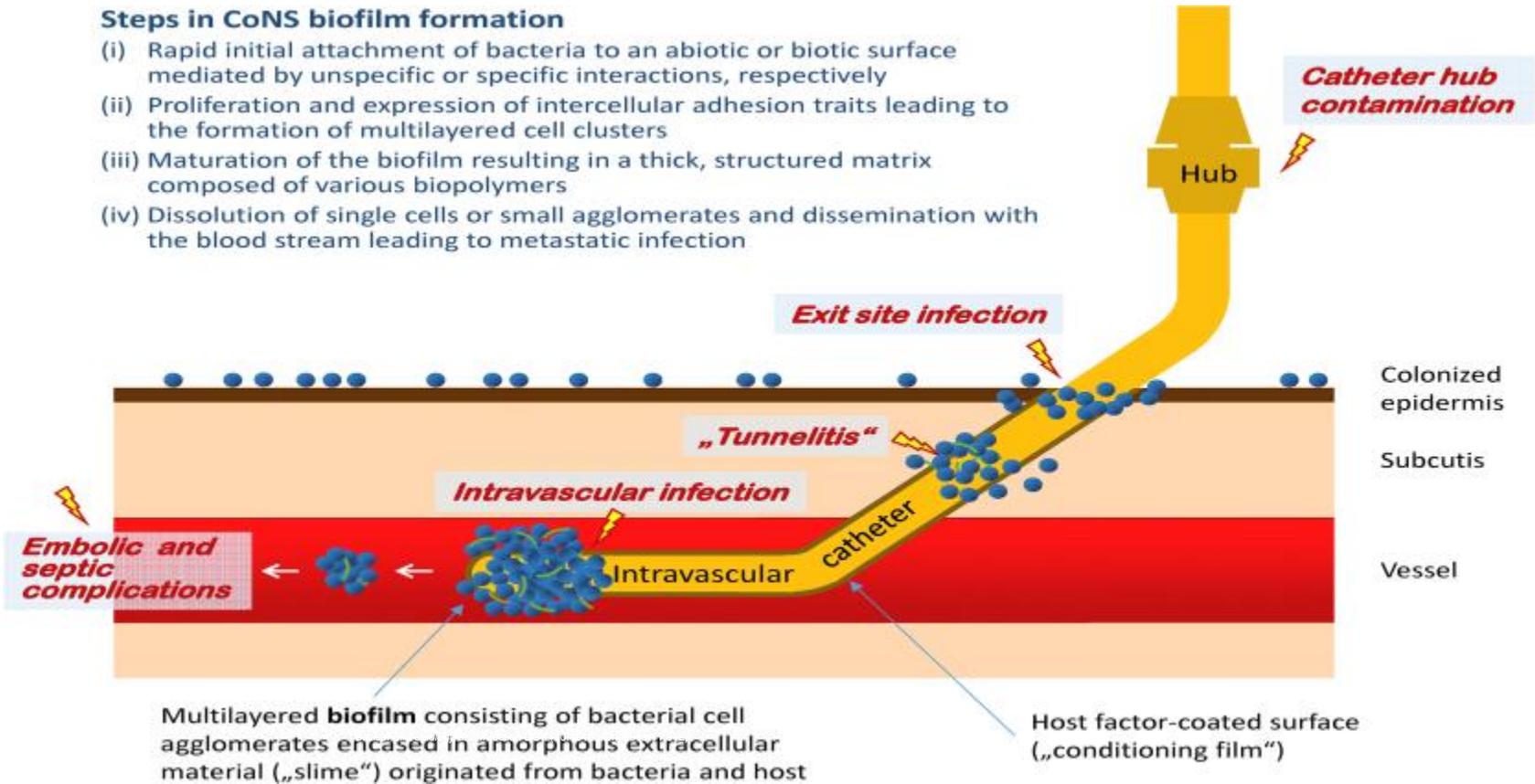
Pour les micro-organismes les plus fréquemment rapportés

Micro-organisme	PART RELATIVE			PRÉVALENCE DES PATIENTS INFECTÉS	
	n	%	IC95 %	%	IC95 %
<i>Escherichia coli</i>	904	23,59	[21,89-25,37]	1,08	[0,98-1,19]
<i>Staphylococcus aureus</i>	601	13,83	[12,39-15,41]	0,64	[0,56-0,71]
<i>Enterococcus faecalis</i>	288	6,50	[5,61-7,52]	0,30	[0,24-0,35]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	285	6,28	[5,24-7,51]	0,29	[0,22-0,35]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	266	5,60	[4,80-6,52]	0,26	[0,21-0,30]
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	251	5,39	[4,48-6,47]	0,25	[0,20-0,30]
<i>Enterobacter cloacae</i>	185	3,78	[3,02-4,72]	0,17	[0,13-0,22]
<i>Proteus mirabilis</i>	130	2,92	[2,37-3,58]	0,13	[0,10-0,16]
<i>Clostridium difficile</i>	83	2,31	[1,77-3,00]	0,11	[0,08-0,13]

S. epidermidis et infections sur catheter

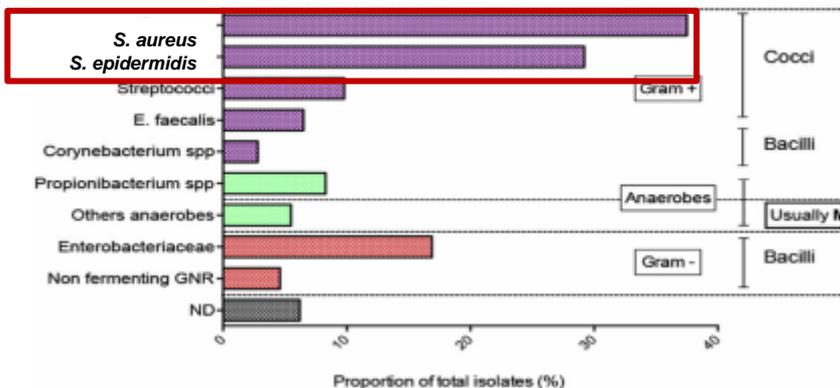
Steps in CoNS biofilm formation

- (i) Rapid initial attachment of bacteria to an abiotic or biotic surface mediated by unspecific or specific interactions
- (ii) Proliferation and expression of intercellular adhesion traits leading to the formation of multilayered cell clusters
- (iii) Maturation of the biofilm resulting in a thick, structured matrix composed of various biopolymers
- (iv) Dissolution of single cells or small agglomerates and dissemination with the blood stream leading to metastatic infection

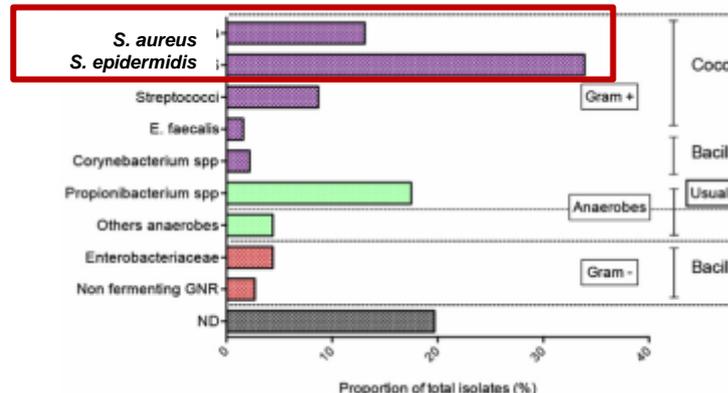


S. epidermidis et infections sur prothèse articulaire

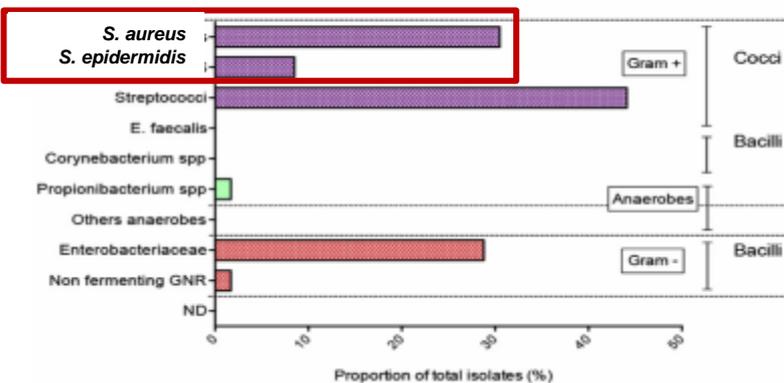
Early/Delayed PJI



Late chronic PJI

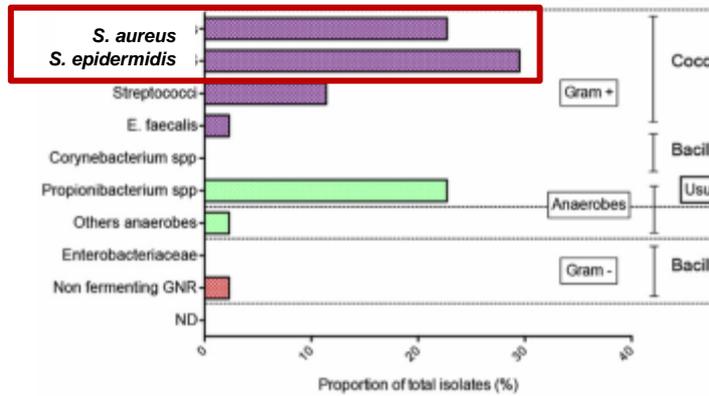


Late acute PJI



511 cases

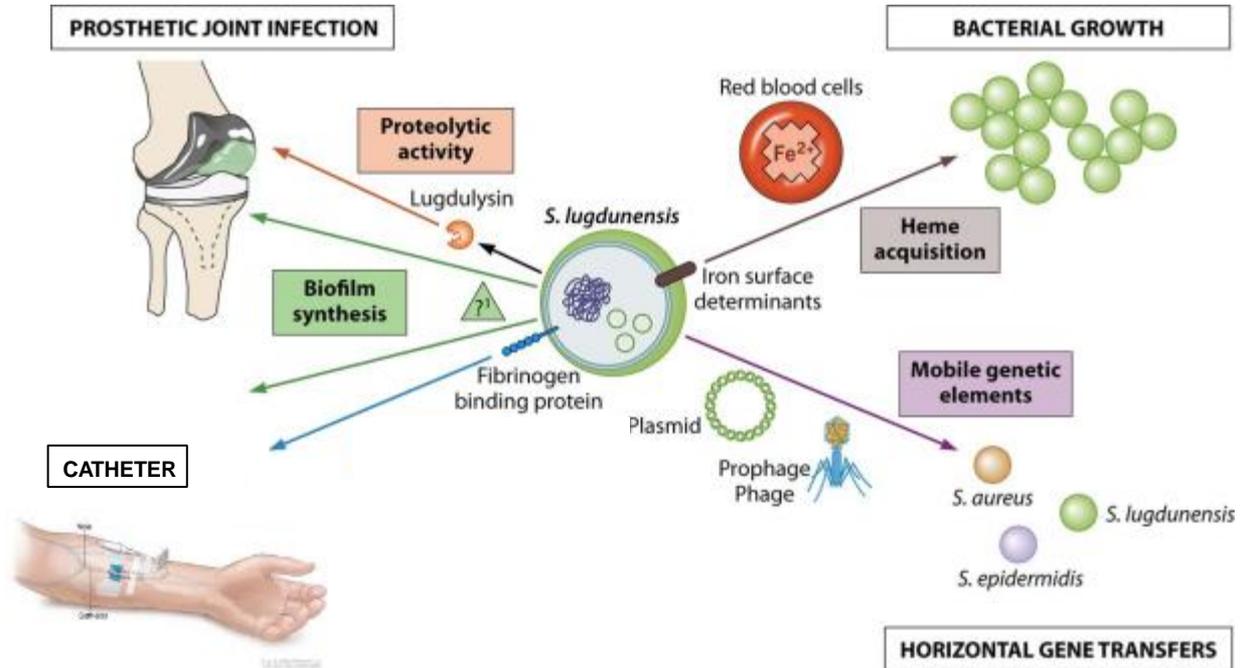
Late exacerbated PJI



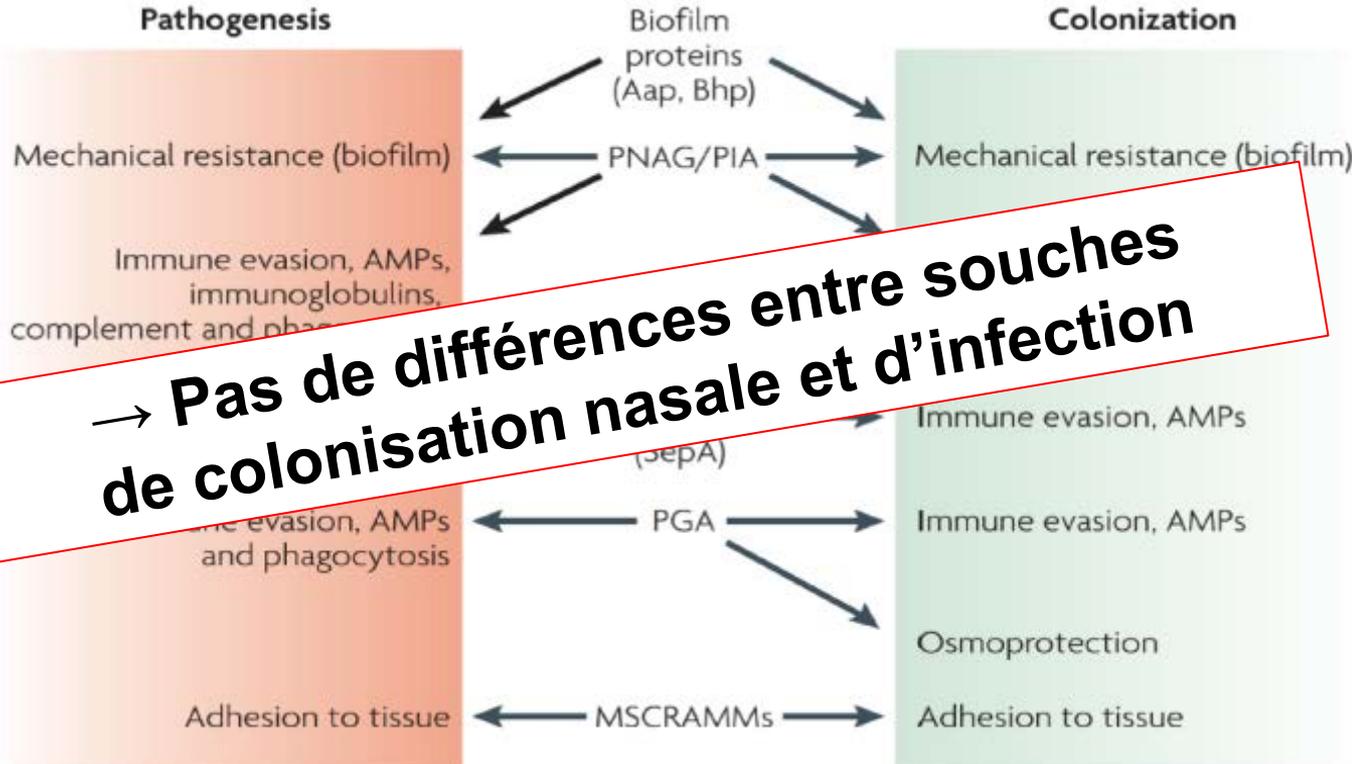
Staphylocoques ... tout un monde !



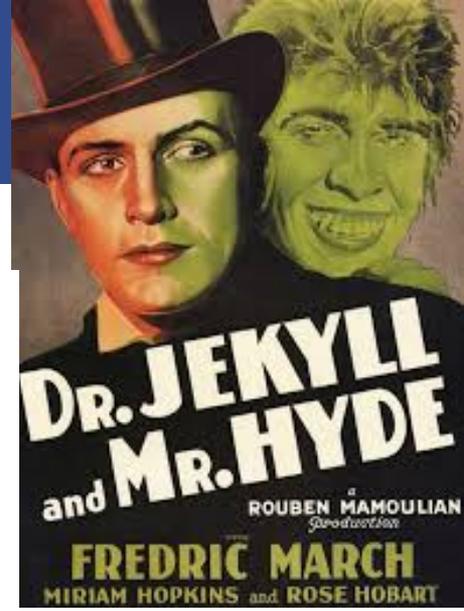
Le truand = *Staphylococcus epidermidis* !



S. epidermidis

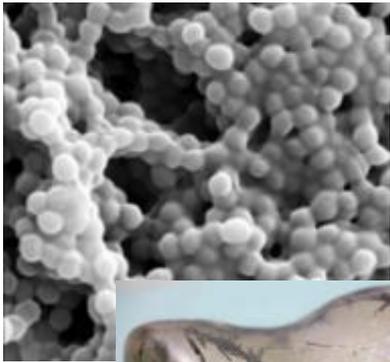


→ Pas de différences entre souches de colonisation nasale et d'infection

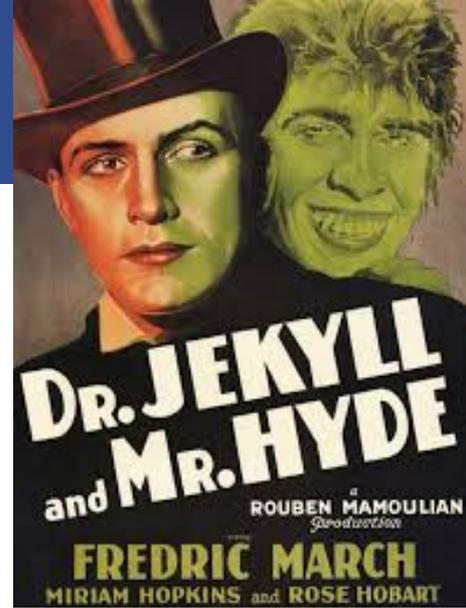
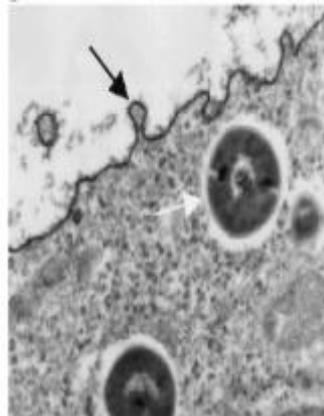
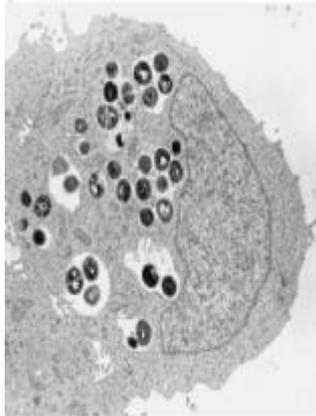


S. epidermidis

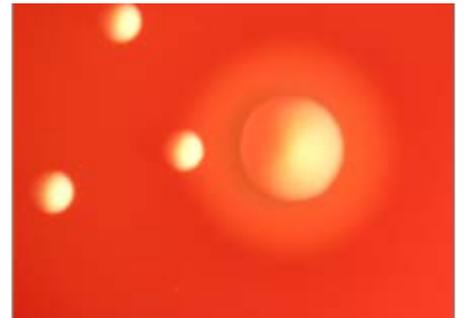
Biofilm



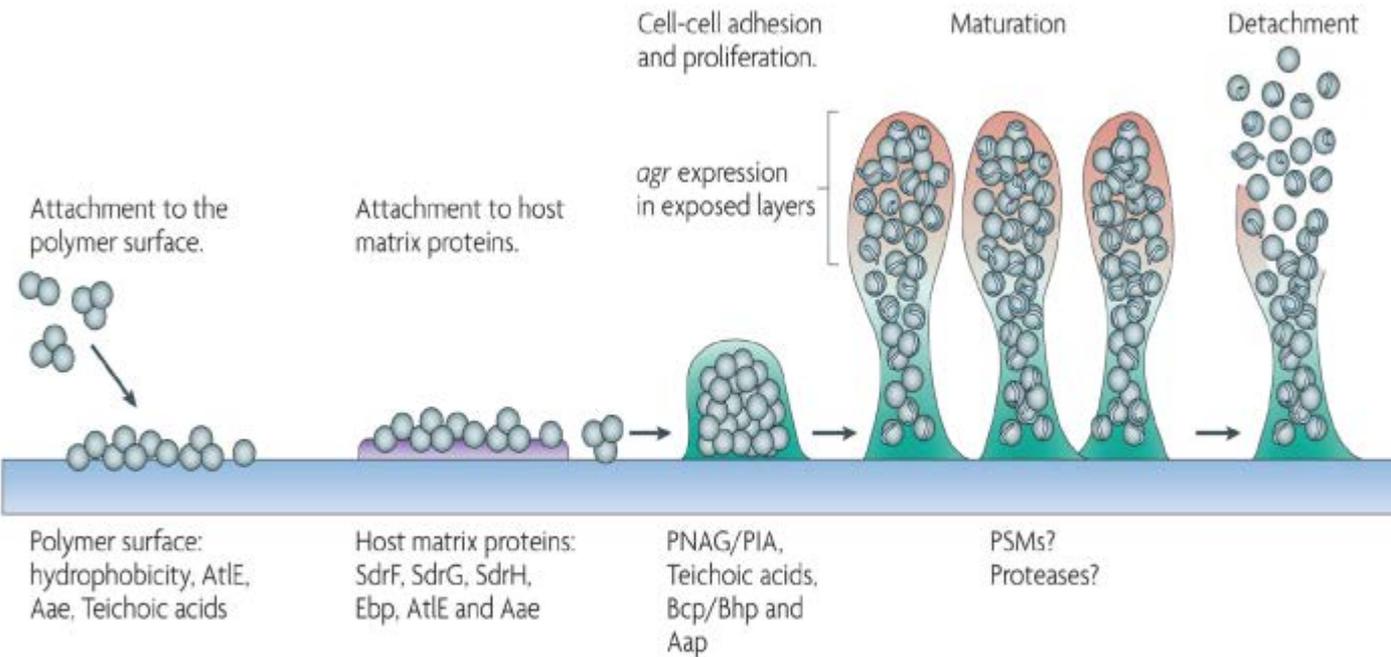
Internalization



Small Colony Variant (SCV) Variant microcolonies



S. epidermidis : de l'adhérence au biofilm ...

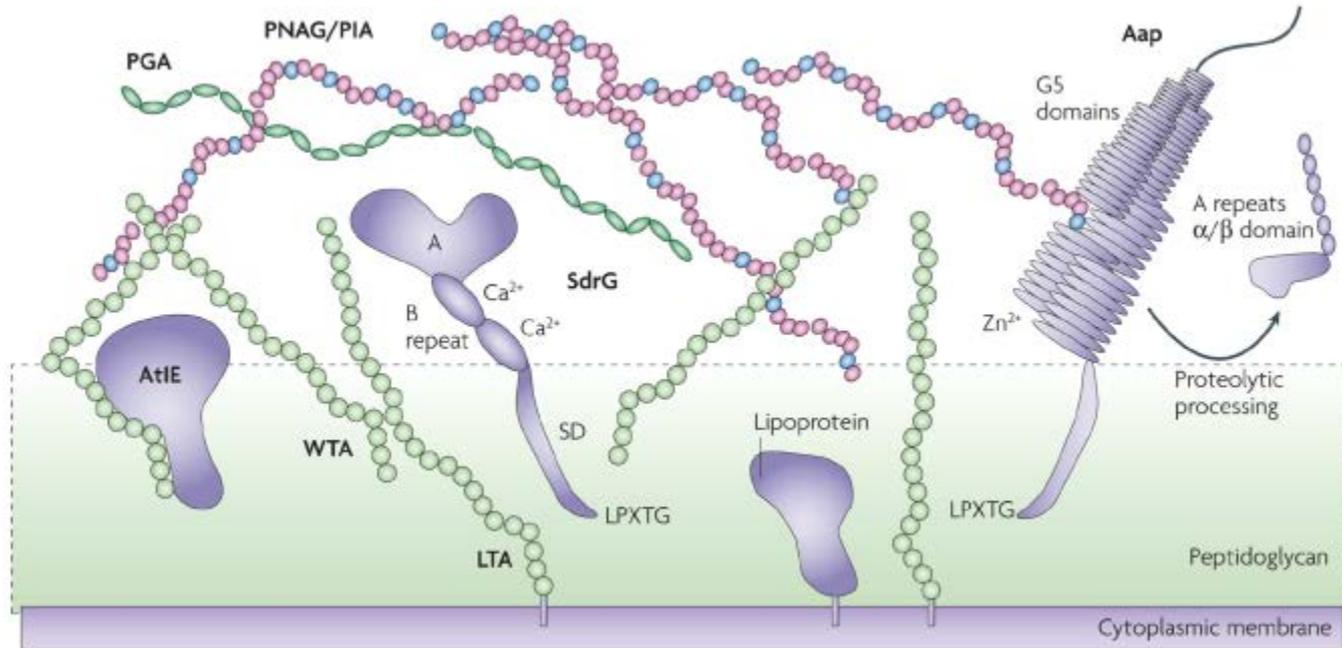


Otto, M. Nat Rev Microbiol, 2009.

Figure 1. Biofilm development in *S. epidermidis*

S. epidermidis : de l'adhérence au biofilm ...

Protéines d'adhésion de *S. epidermidis*



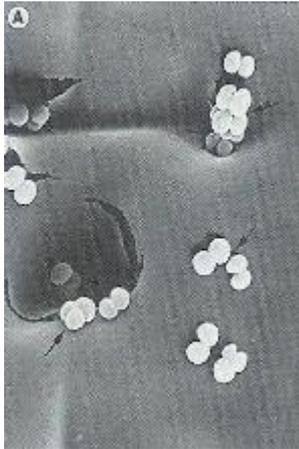
Aap = Adhesion-associated-protein
AtIE = Autolysine E
Bap = Bone-associated-protein
LTA = Lipo-Teichoic Acid

PGA = Poly-gamma-Glutamyl Acid
PNAG = Poly-N-acetyl-glucosamine ;
Sdr = Serin domain repeat
WTA = Wall Teichoic Acid

S. epidermidis : de l'adhérence au biofilm ...

Etapes de la colonisation du matériel par *S. epidermidis*

Olson, Ruseska, Costerton J. Biomed Mater Res 1988



2 h

Fixation des bactéries sur des irrégularités à la surface du matériel



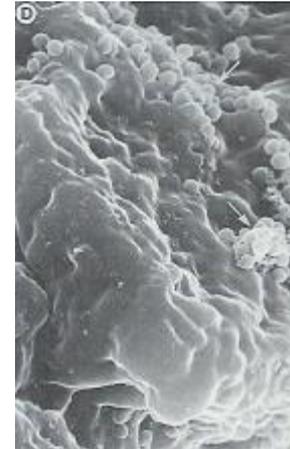
4 h

Début de fabrication du "slime"



8 h

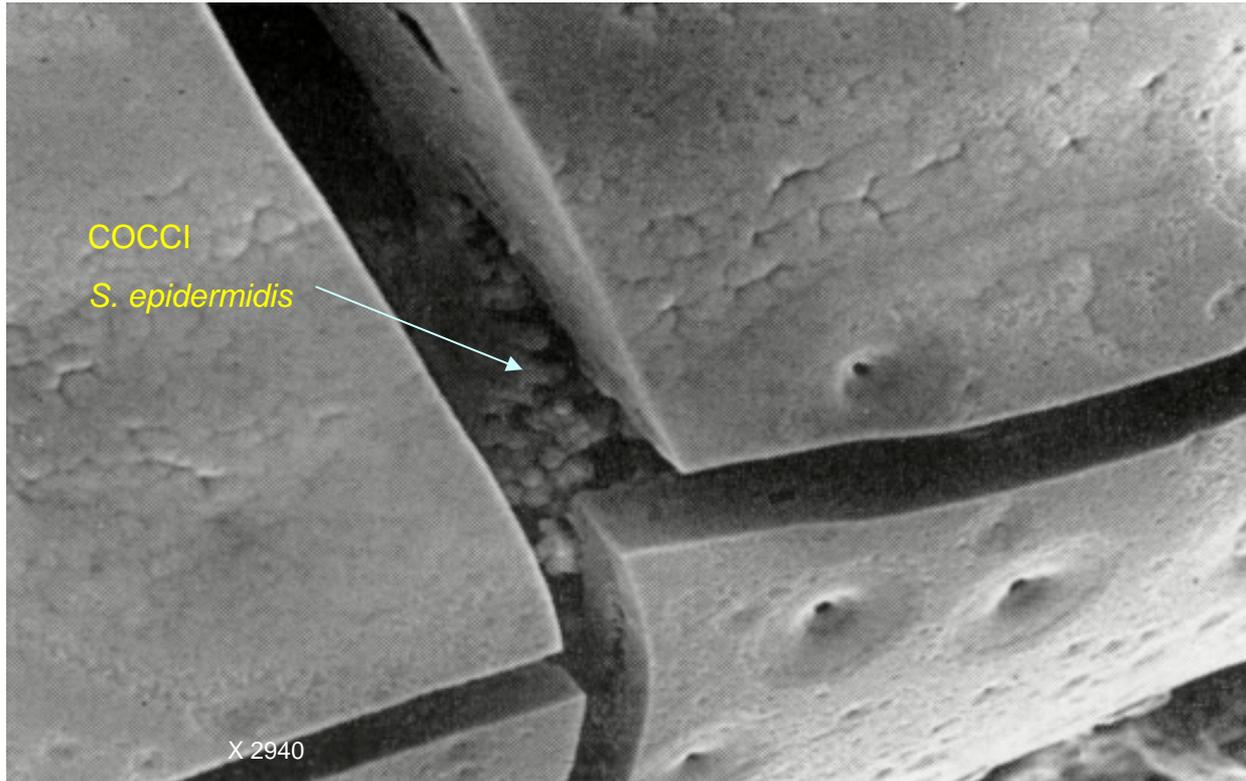
La surface du matériel est recouverte par une couche épaisse de "slime"



24 h

Des bactéries émergent du biofilm, libres et prêtes à se fixer ailleurs

S. epidermidis : de l'adhérence au biofilm ...

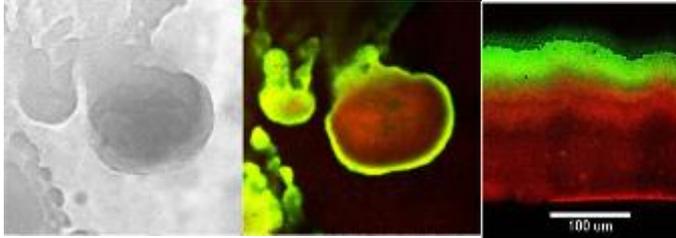


Couche épaisse de biofilm d'un séquestre infecté
Evans : Clin Orthop. 1998, February: 243-249

S. epidermidis : biofilm = bactéries métaboliquement peu actives

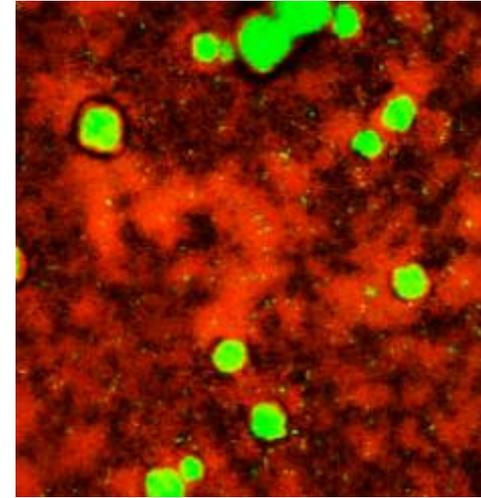
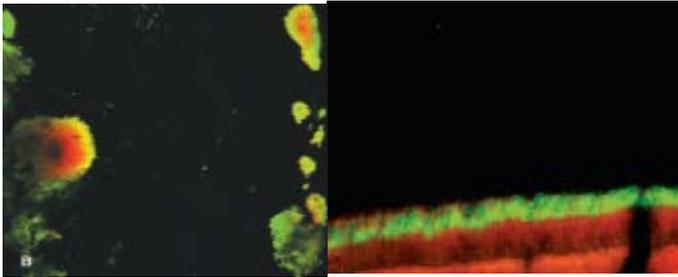
Protein synthesis

(Green = GFP expression)



DNA synthesis

(Green = 5 bromo2-deoxyuridine (BrdU))



Staphylococcus epidermidis biofilm + Vancomycine

Marquage Baclight

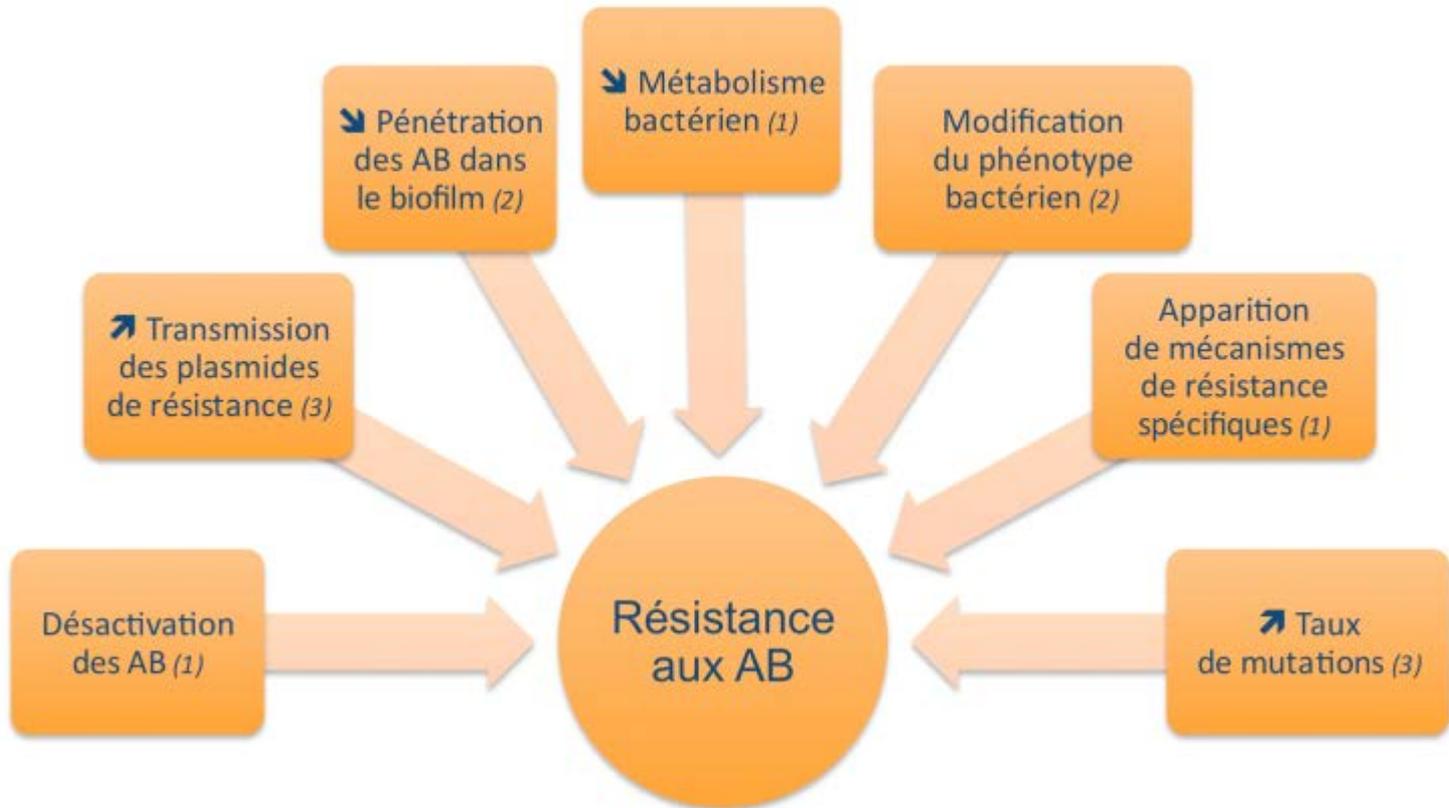
(vert = b. vivantes; rouge = b. mortes)

+ expression in biofilm of specific resistances

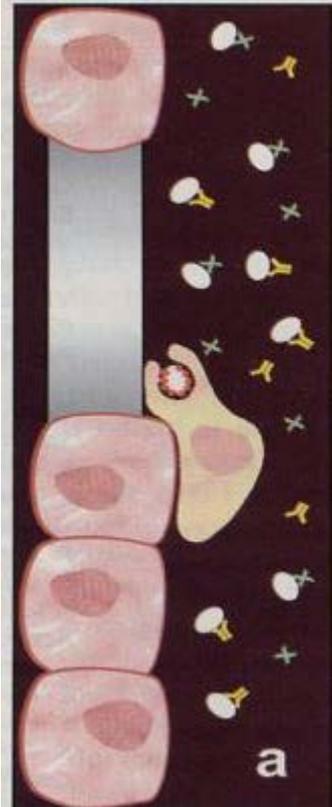
ndvB – Mah, et al. Nature 2003

..métaboliquement peu actives = peu accessibles à l'activité des antibactériens

S. Epidermidis : biofilm = bactéries peu actives = peu sensibles



S. epidermidis et biofilm

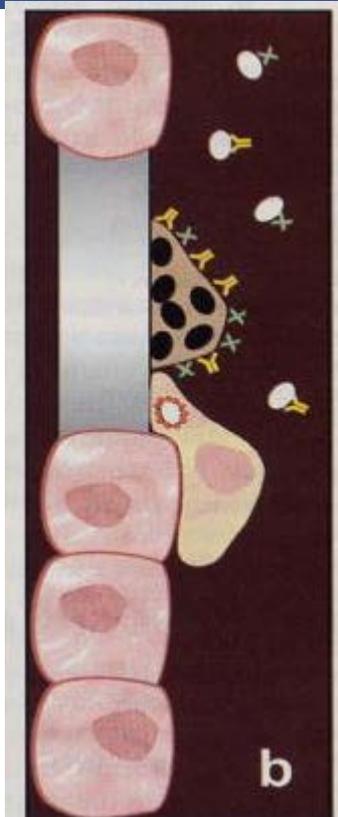


Bactéries **planctoniques**

- . élimination par les mécanismes de défense naturels (anticorps, phagocytes...)
- . Facilement accessibles aux antibiotiques

- × Antibiotiques
- Y Anticorps
- Enzymes
- O Bactéries planctoniques
- Bactéries-Biofilm

S. epidermidis et biofilm



Bactéries sessiles

= adhésion sur une surface inerte et entre elles → un biofilm

- . résistante aux anticorps
- . aux phagocytes
- . à certains antibiotiques

- × Antibiotiques
- Y Anticorps
- Enzymes
- Bactéries planctoniques
- Bactéries-Biofilm

S. epidermidis et biofilm

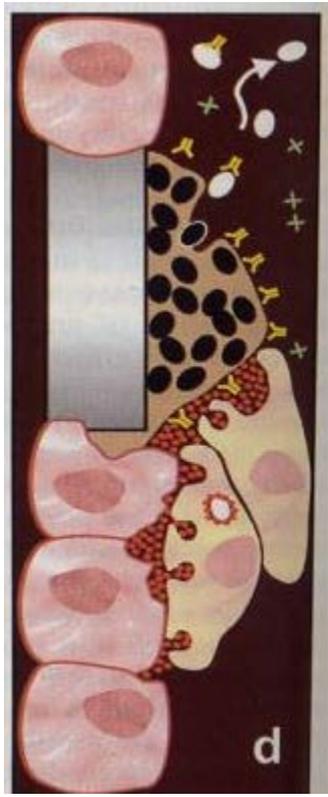


Bactéries sessiles

- phagocytes attirés par les biofilms
 - phagocytose inopérante
- mais** enzymes phagocytaires libérées localement

- x Antibiotiques
- Y Anticorps
- Enzymes
- Bactéries planctoniques
- Bactéries-Biofilm

S. epidermidis et biofilm

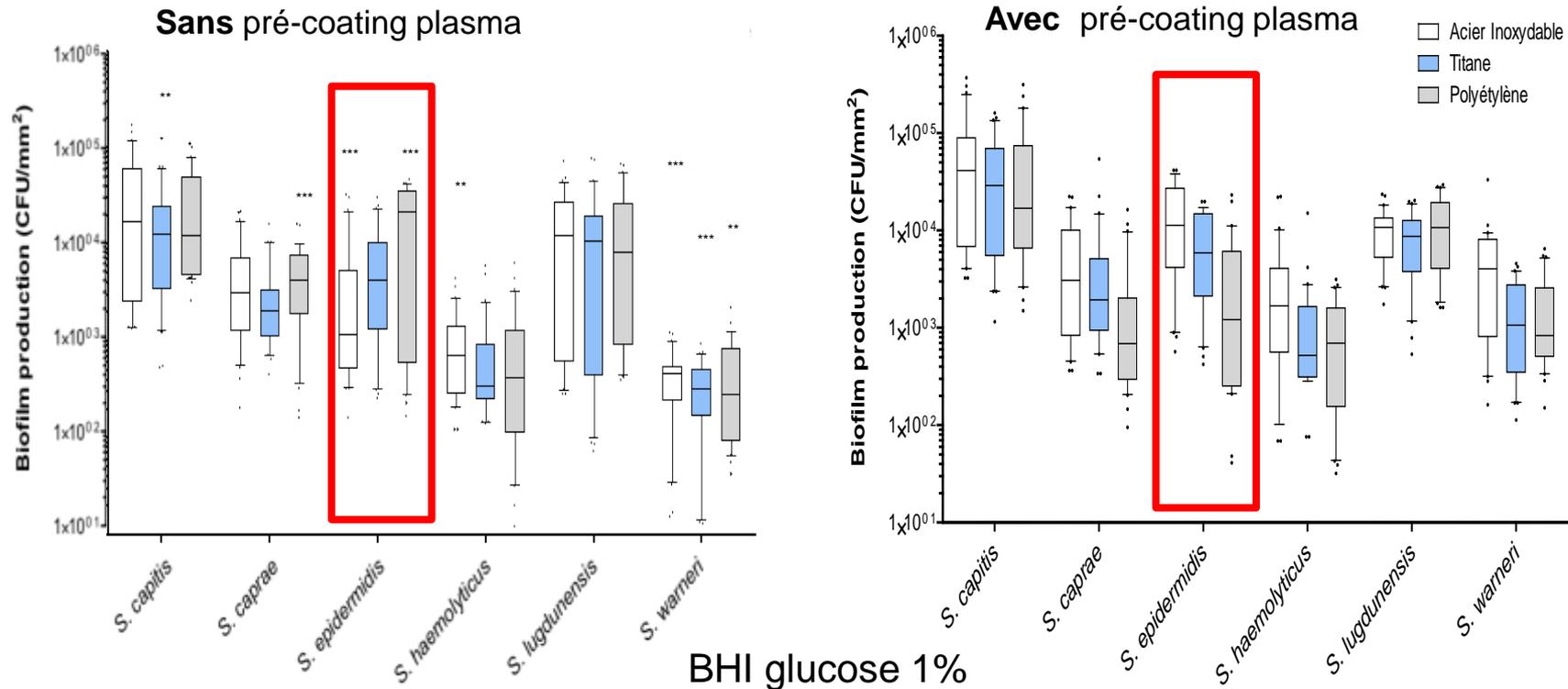


Libération enzymes phagocytaires

- = endommage les tissus autour du biofilm
- descellement matériel
- essaimage des bactéries planctoniques à partir du biofilm :
 - . dissémination de l'infection
 - . infection dans un tissu voisin ou à distance



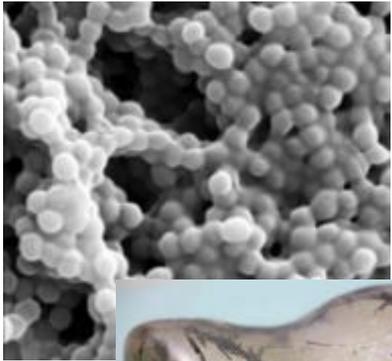
S. epidermidis : de l'adhérence au biofilm ...



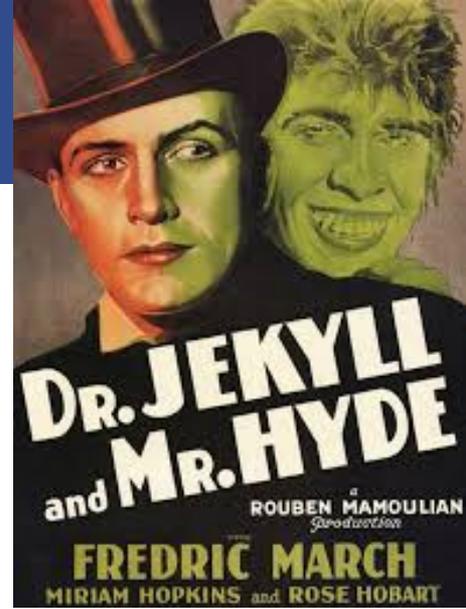
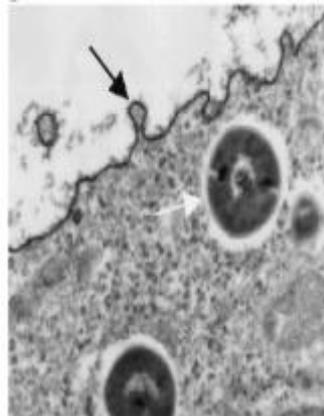
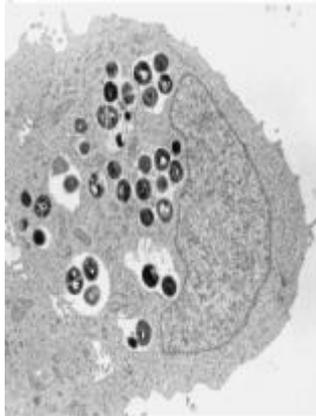
... attention à la pertinence des données *in vitro*

S. epidermidis

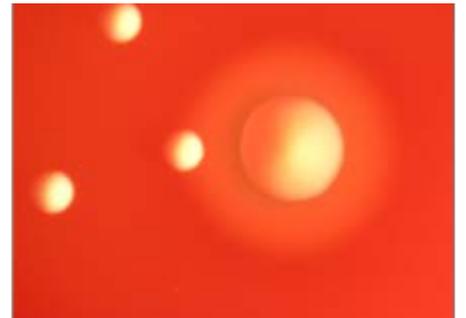
Biofilm



Internalization



Small Colony Variant (SCV) Variant microcolonies



S. epidermidis et vie intracellulaire

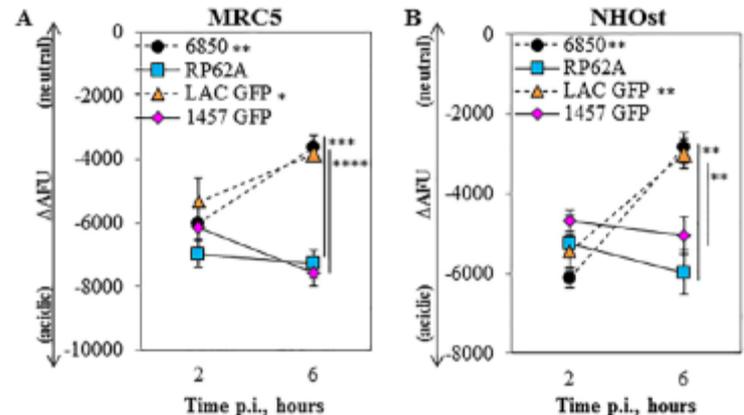
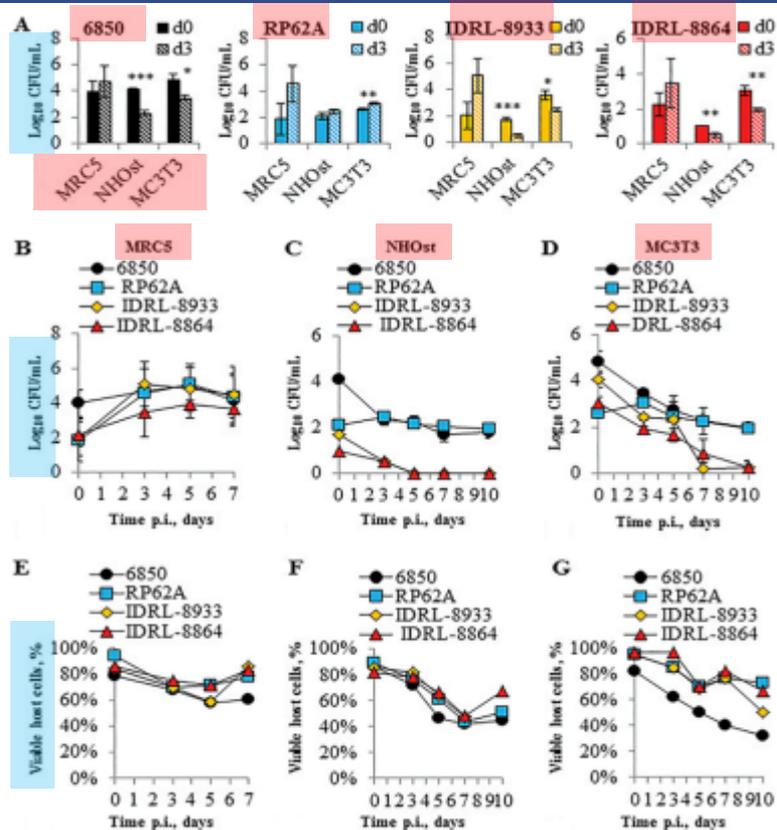
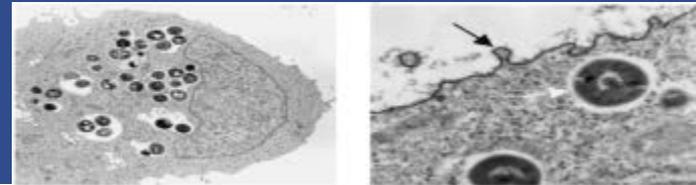


FIG 4 *S. epidermidis* does not escape the phagolysosome by 6 h. Host cells were infected with FITC-labeled *S. aureus* 6850, FITC-labeled *S. epidermidis* RP62A, *S. aureus* LAC-GFP, or *S. epidermidis* 1457-GFP at a multiplicity of infection of 50. The difference in arbitrary fluorescence units (ΔAFU) in the

S. epidermidis

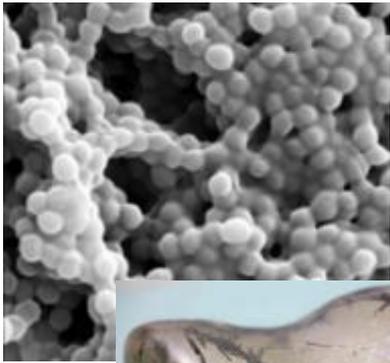
- capable de rentrer mais 100X moins que SA
- peut persister
- ne sort pas du phagolysosome
- reste dans environnement acide

Mécanisme d'entrée ?

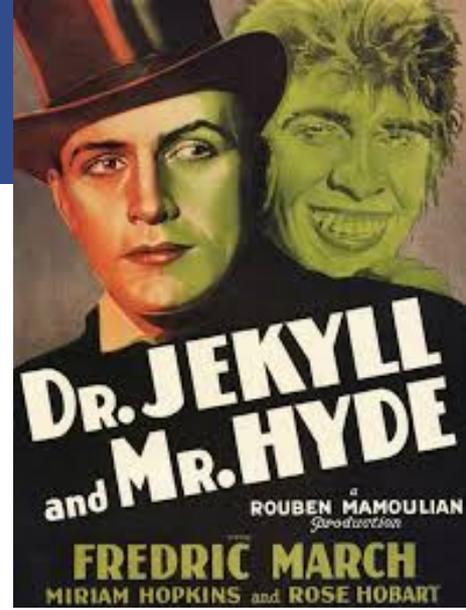
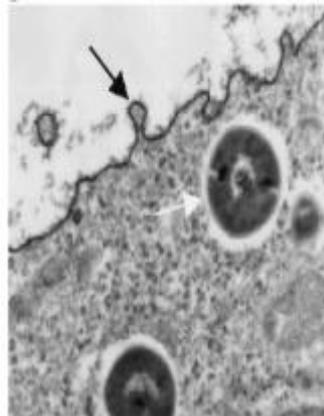
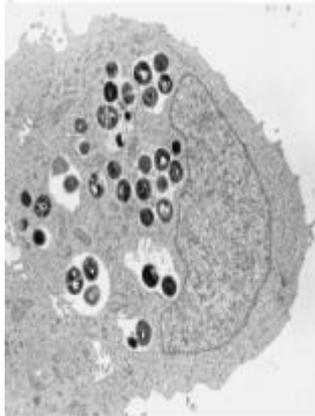
FIG 1 Intracellular persistence of *S. epidermidis* in nonprofessional phagocytes. Perez et al., Infection and Immunity, 2019

S. epidermidis

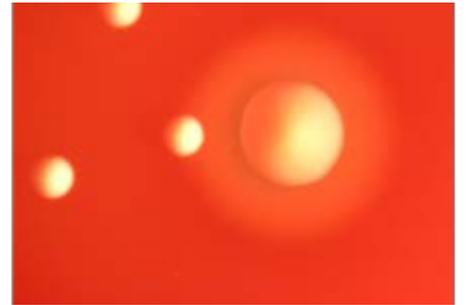
Biofilm



Internalization



Small Colony Variant (SCV) Variant microcolonies



S. epidermidis et SCV



S. epidermidis « sauvage »



S. epidermidis SCV



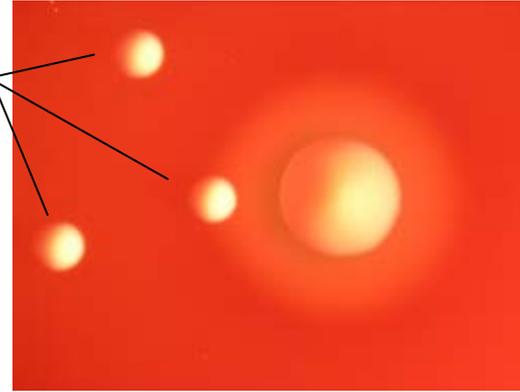
IOA chronique à *S. epidermidis*

S. epidermidis et SCV

Même souche (génétiquement)
En bas : normale
En haut SCV



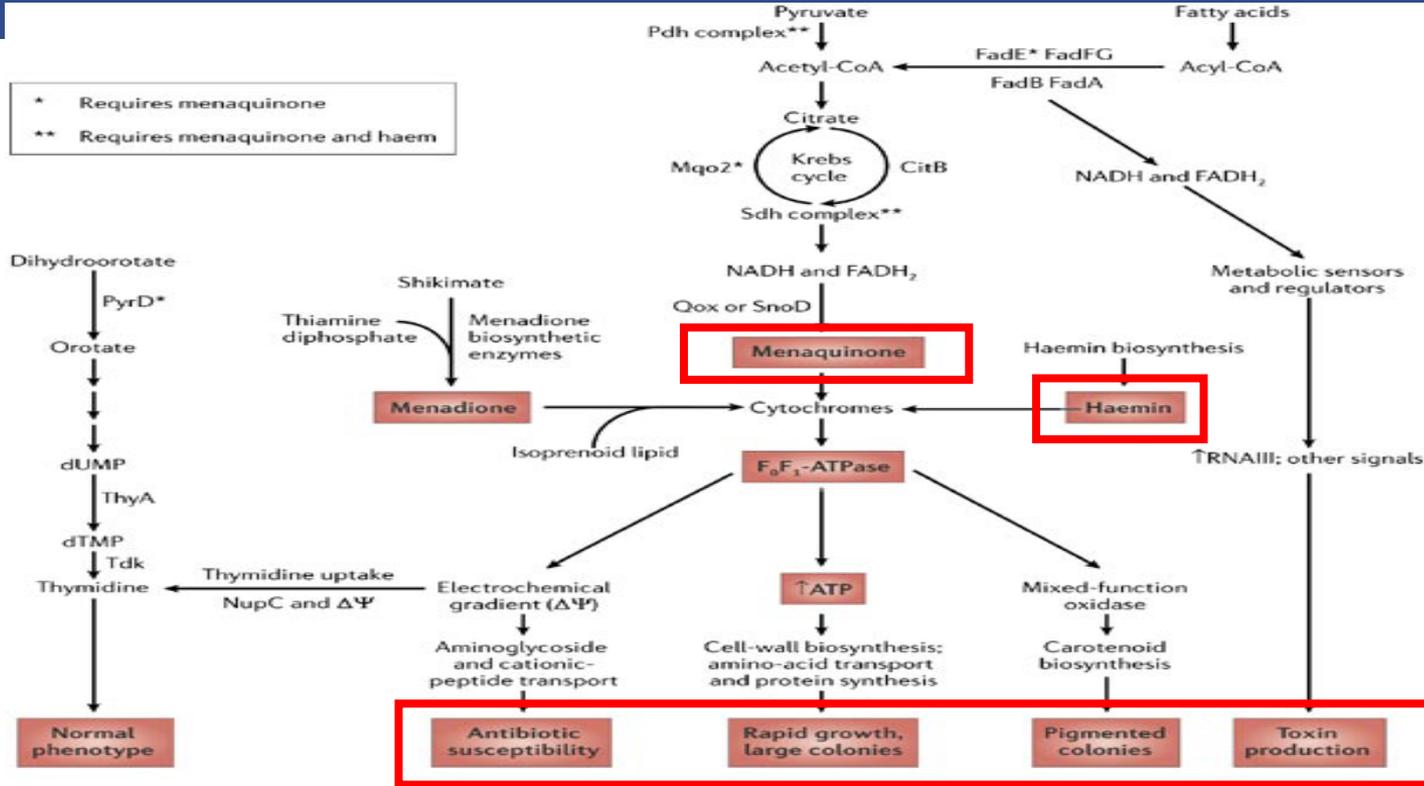
SCV



Particularités des micro-colonies *in vitro*:

- . adhérence +++
- . tps de génération (doublement) x 10
- . perte de l'activité bactéricide de certains ATB
- . persistance des bactéries dans des niches cellulaires protectrices (cellules endothéliales des vaisseaux, ostéoblastes, ...)....
- . peu de réaction inflammatoire locale
- . à l'origine d'échec thérapeutique

S. epidermidis et SCV



Auxotrophie = incapacité d'un organisme vivant de synthétiser un composé organique nécessaire à son développement.

+ altération large du protéome

Kriegeskorte A, Protéomics 2011

S. epidermidis et SCV

- SCV seule ou avec colonies "classique"
- Culture lente
- Colonies petites
- Aspect différent (*S. aureus* non pigmenté +++)
- Perte d'hémolyse
- Perte de caractères distinctifs:
 - Ex: *S. aureus* et slidex, coagulase, DNase,
 - caractères biochimiques

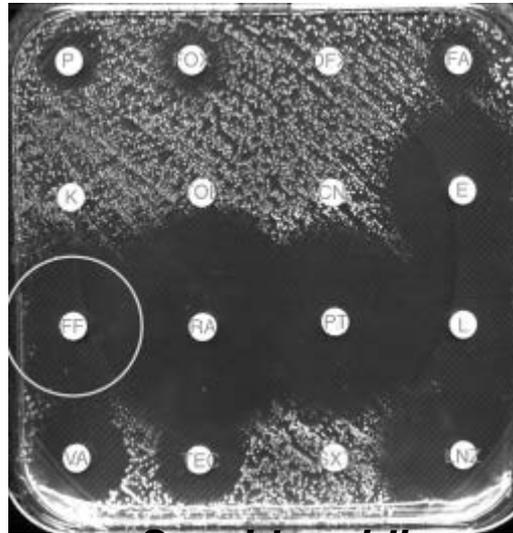
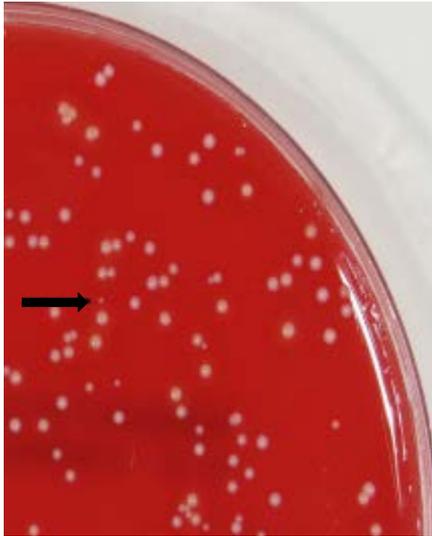
Donc:

- nécessité examen approfondi
- incubation prolongée
- ATBgramme sur toutes les morphologies
- parfois probablement identification erronée (SCN vs *S. aureus*)

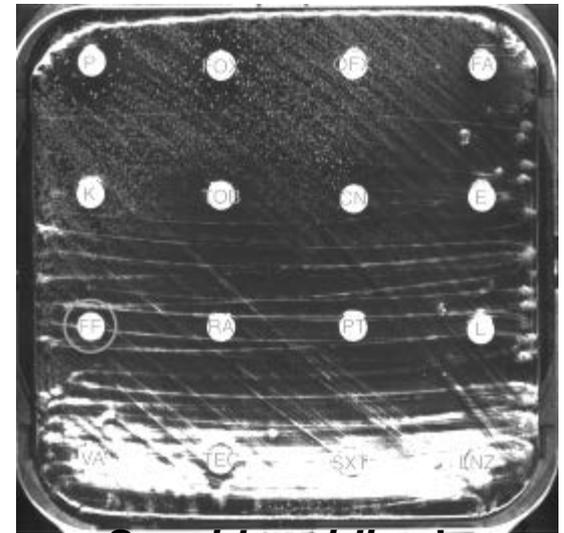


S. epidermidis et SCV et résistance

Comparaison des antibiogrammes : SCV plus résistants



S. epidermidis



S. epidermidis de
phénotype SCV

S. epidermidis et multirésistance

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

S. epidermidis et multirésistance

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

S. epidermidis et multirésistance

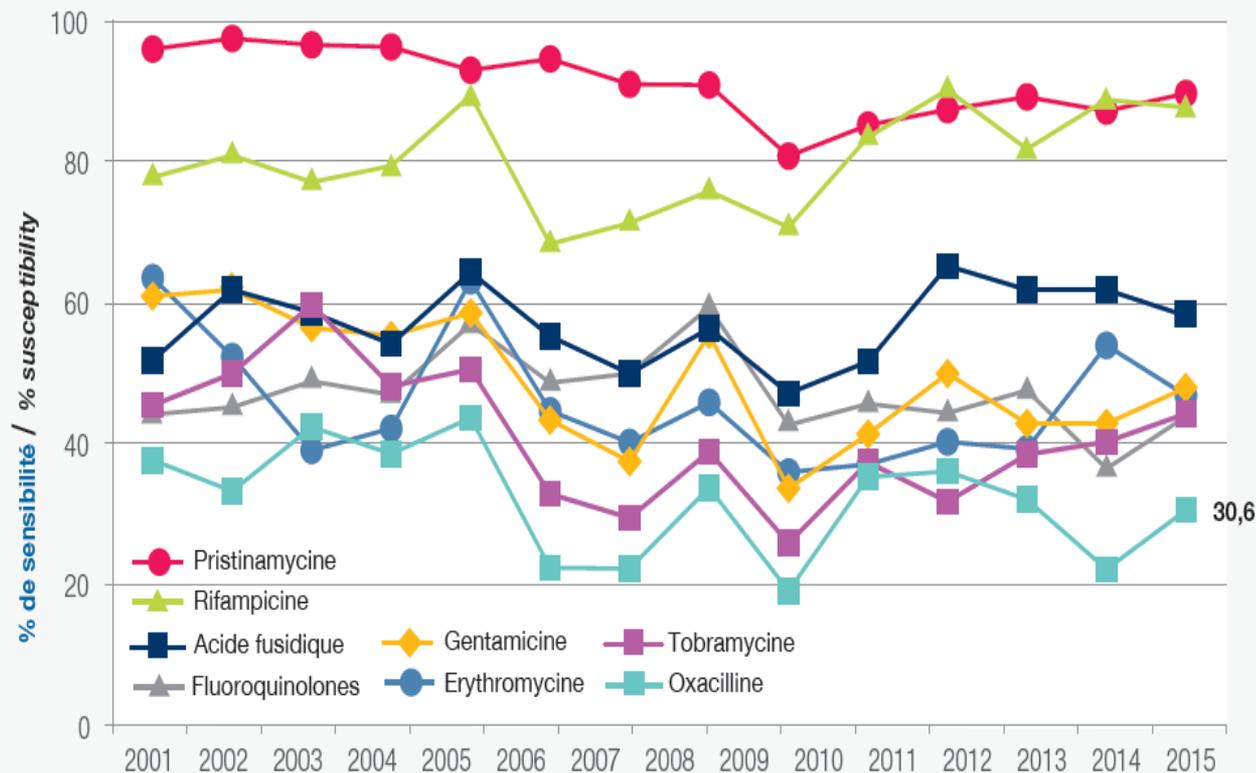


Figure 4.19

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

S. epidermidis et multirésistance

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

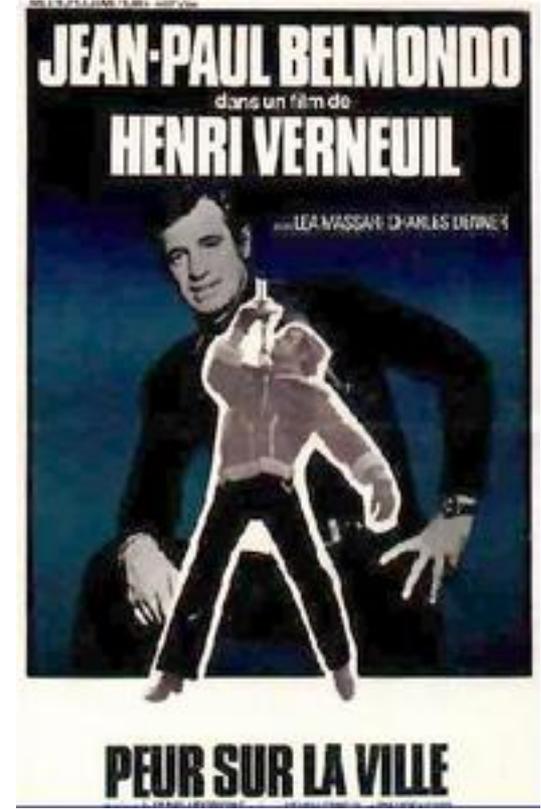


Une bactérie multirésistante se balade dans les hôpitaux



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...

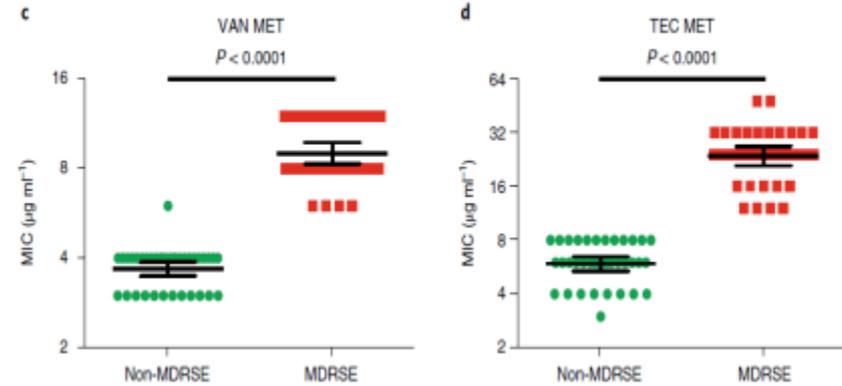


S. epidermidis et multirésistance

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

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

Souches de l'hôpital de Melbourne



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

S. epidermidis : multi-résistance

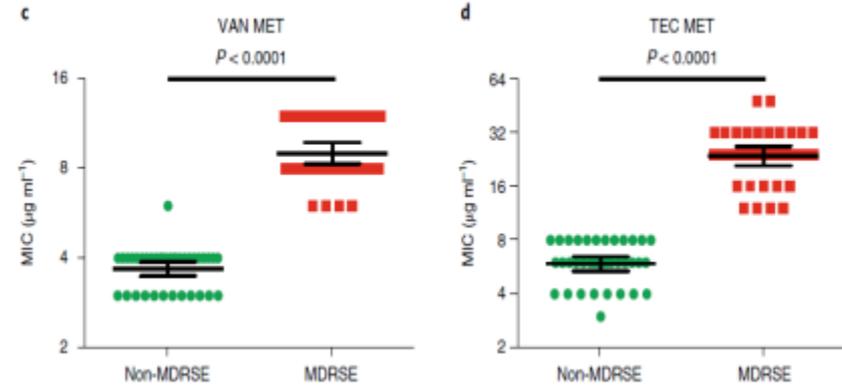
Global spread of three multidrug-resistant lineages of *Staphylococcus epidermidis*

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

S. epidermidis rifam-R de 13 hôpitaux australiens

121 *S. epidermidis* rifam-R de 61 hôpitaux monde

- Autriche n=1
- Belgique n=18
- Danemark n=38
- **France n=18**
- Allemagne n=21
- Irlande n=1
- UK n=12
- USA n=12

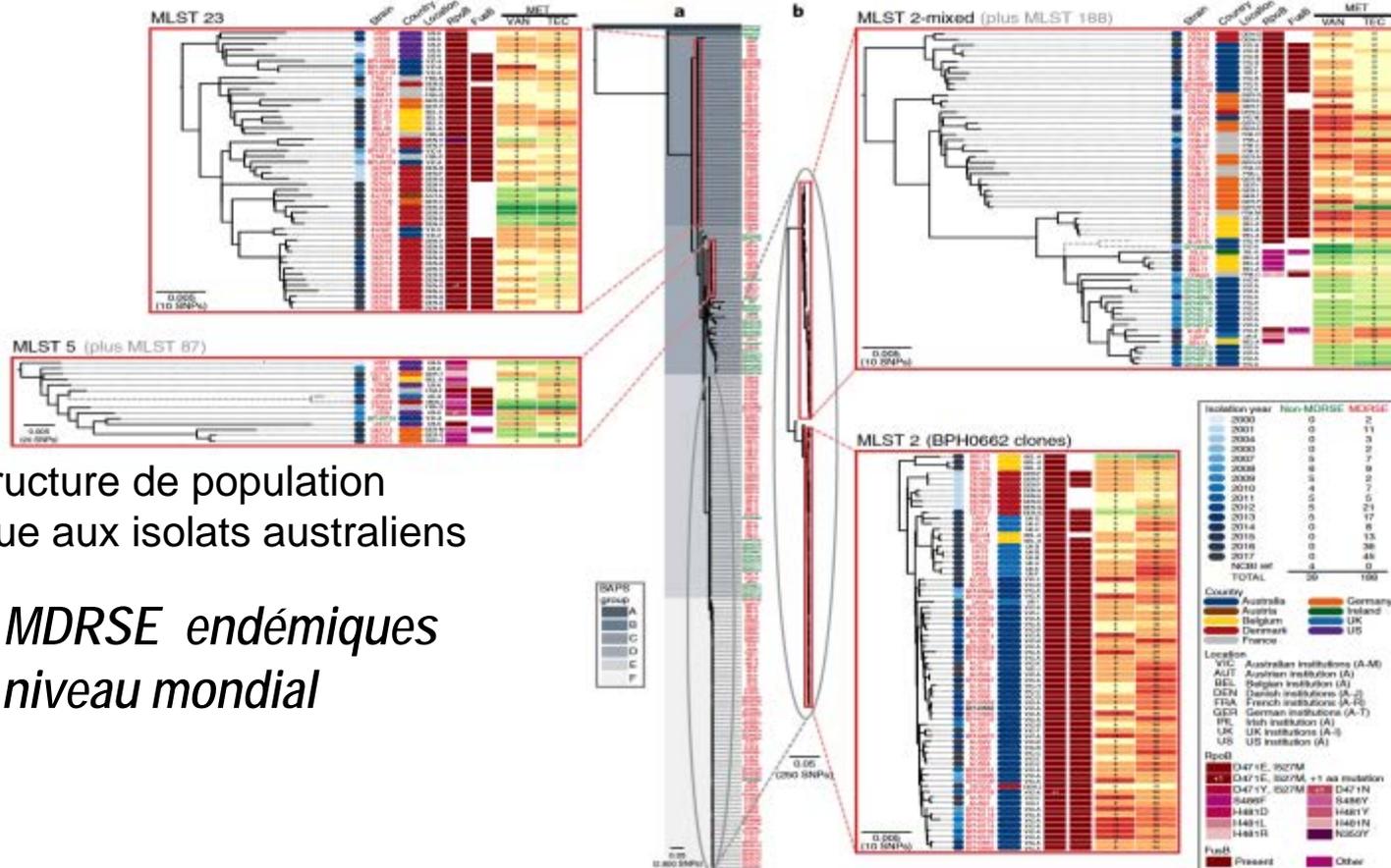


Double mutation *rpoB* de BPH0662 introduit dans 4 *S. epidermidis* Rifam-S de fonds génétiques différents

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

S. epidermidis : multi-résistance

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

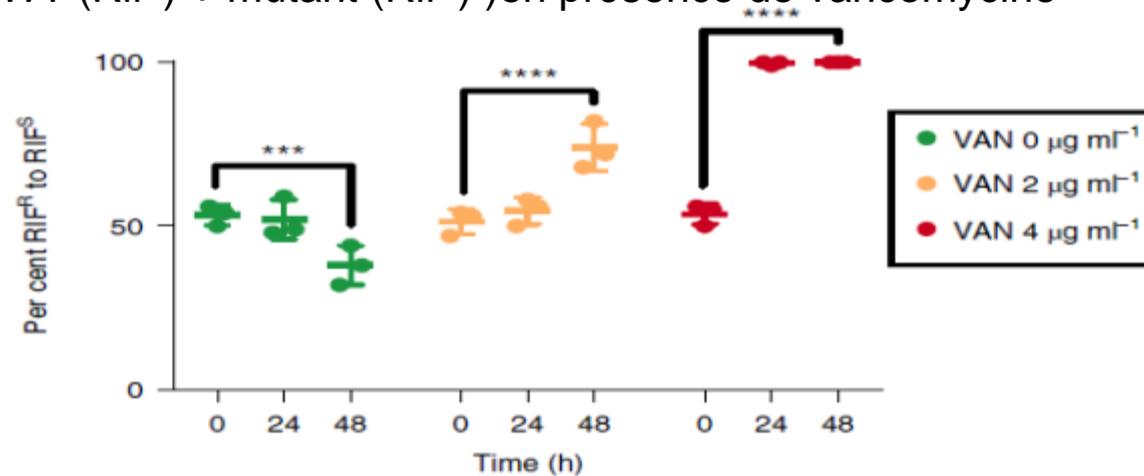


Résistance rifampicine et hétéroR vancomycine : quel avantage ?

- 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

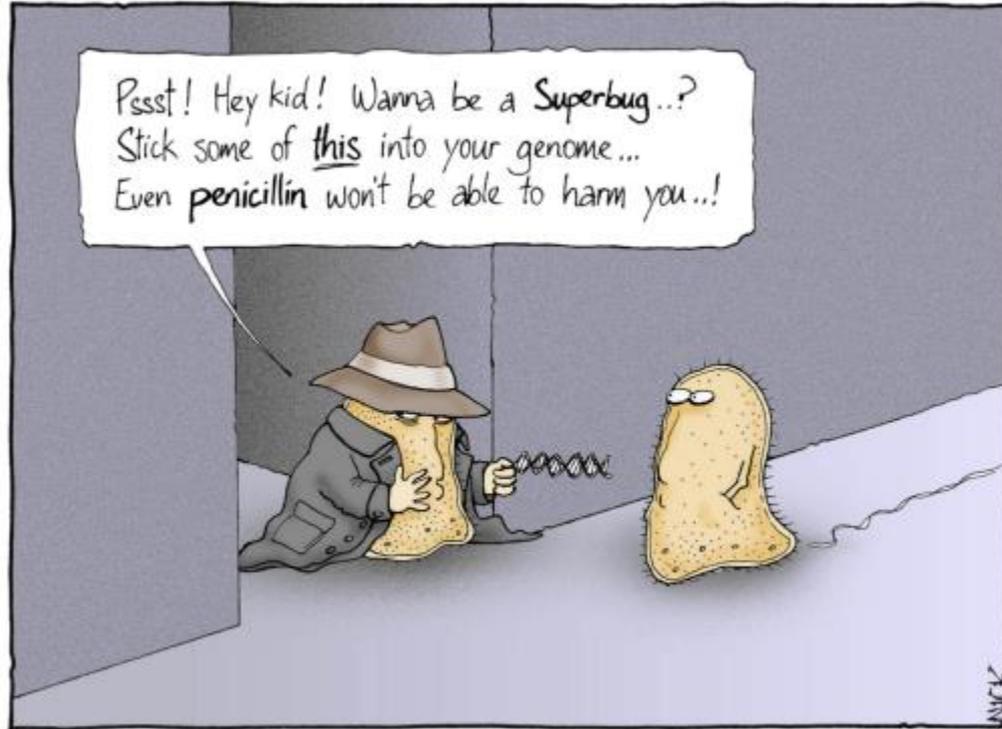
- 13 centres hospitaliers français
- Recueil des 20 dernières souches de MRSE résistantes à la rifampicine
 - 10 souches de bactériémie vraies
 - 10 souches responsables d'infections ostéo-articulaires
- Recherche double mutation spécifique des clones australien par PCR + séquençage du gène *rpoB*
-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

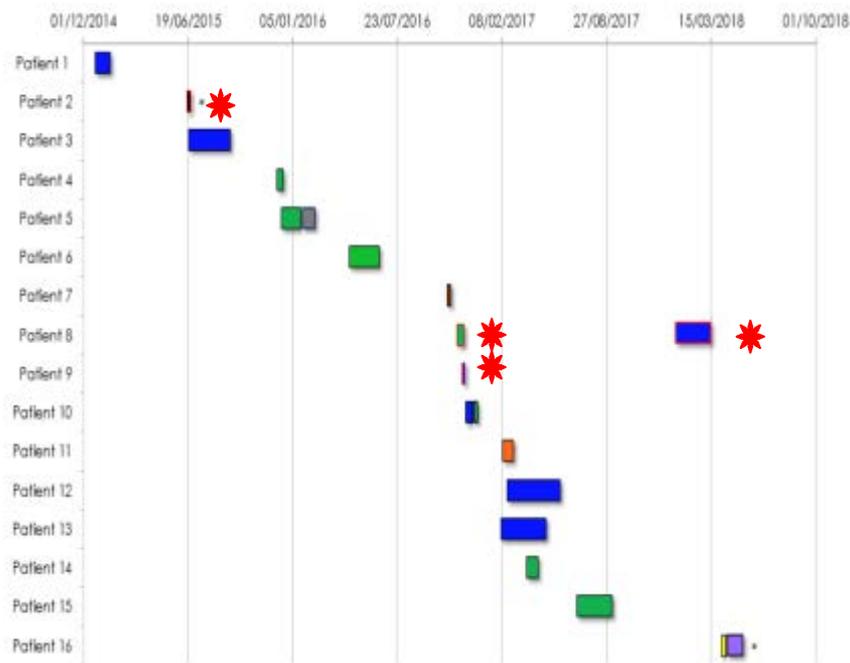
Et en France ... c'est pire !



It was on a short-cut through the hospital kitchens that Albert was first approached by a member of the Antibiotic Resistance.

Et en France ... c'est pire !

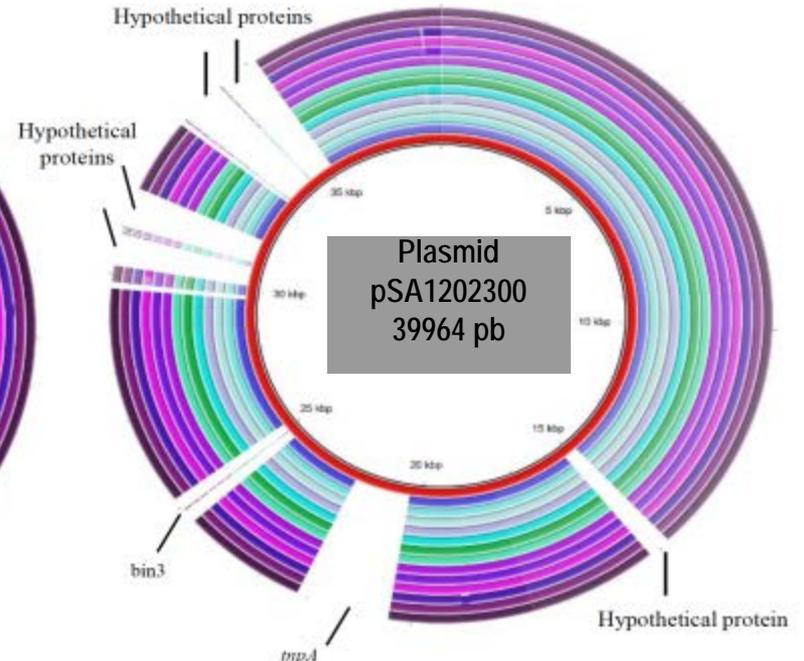
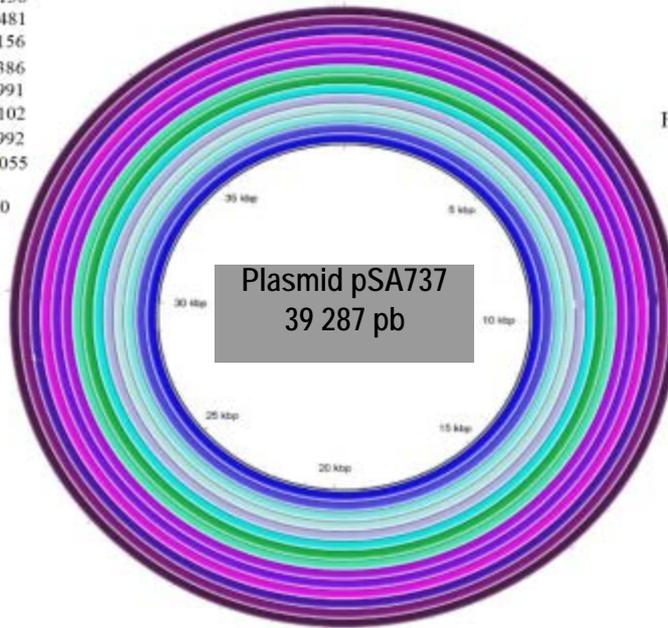
Species	Date	Unit	Sample	MIC (mg/L)	meti-R	Rif-R	cfp gene	ARN 23 S mutations
<i>S. epidermidis</i>	15/02/2015	ICU	Blood (Catheters)	96	R	R	+	G2576T
<i>S. epidermidis</i>	11/08/2015	Ortho.	Bone	>256	R	R	+	G2576T
<i>S. epidermidis</i>	11/08/2015	ICU	Blood	>256	R	R	+	G2576T
<i>S. epidermidis</i>	21/01/2016	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 plasmides portant cfr+

- ST20170659
- ST20170658
- ST20160131
- ST20160200
- ST20160133
- ST20150138
- ST20171481
- ST20162156
- ST20151386
- ST20161991
- ST20162102
- ST20161992
- ST20161055
- pSA737
- P12-02300



Evidence d'un probable transfert horizontal entre *S. epidermidis* et *S. aureus*

Caractérisation des fonds génétiques des souches



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

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



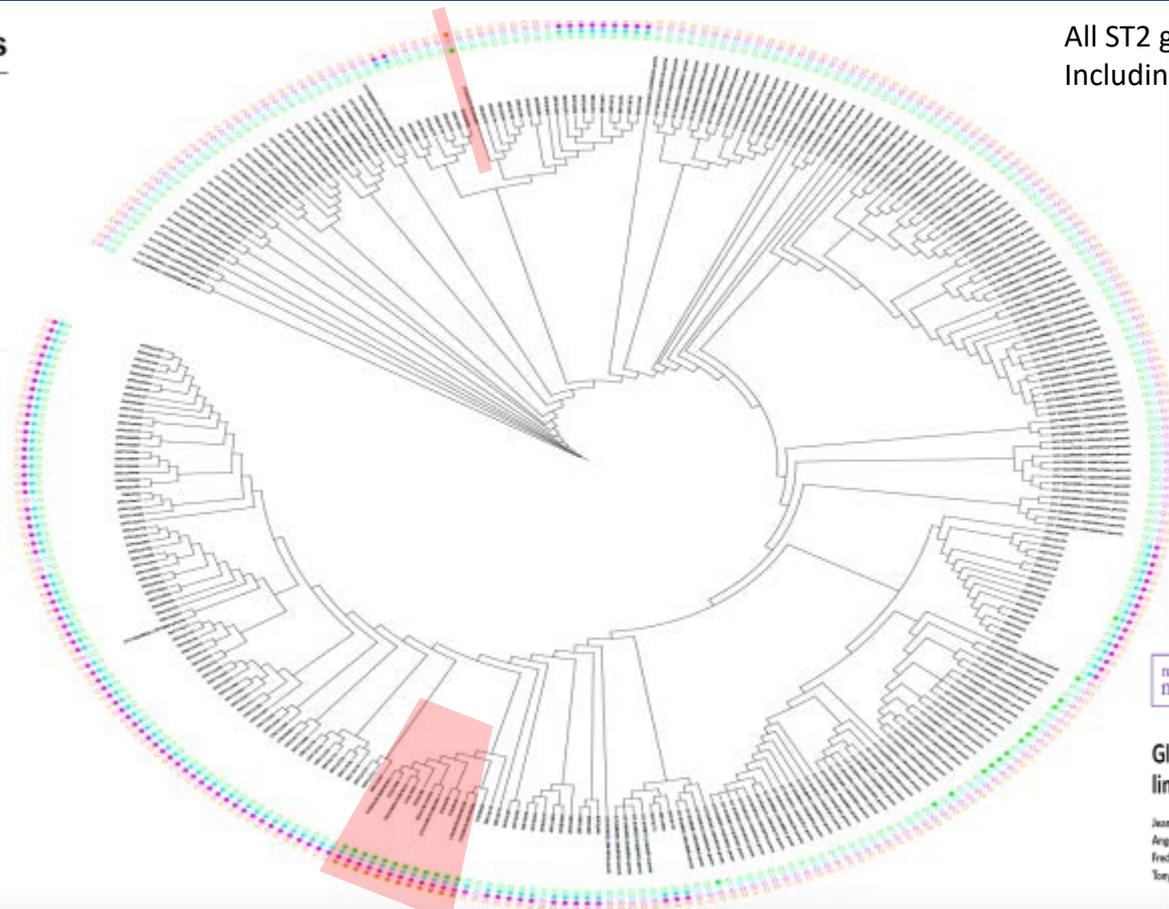
- 3 souches de *S. aureus*
 - 3 fonds génétiques différents
 - CC8 = ST8, ST72, ST2416

Transfert du même plasmide dans différents fonds génétiques

Phylogénie des MRSE

Bilan SE cfr+ Nantes

- cfr
- rpoB D471E
- rpoB I527M
- CHU nantes



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

nature
microbiology

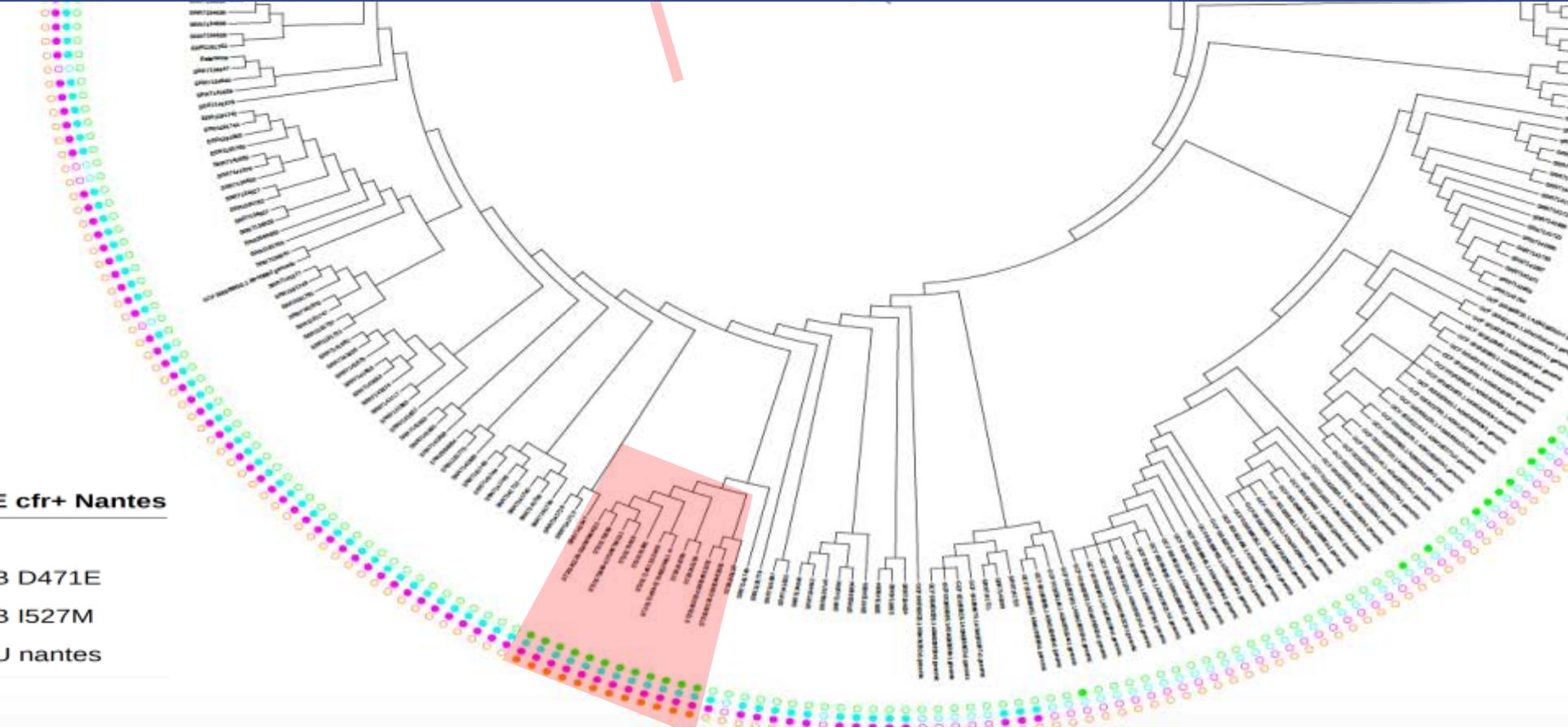
ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41564-019-0220-7>

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

Jean Y. H. Lee¹, Ian R. Monk¹, Anders Goncalves da Silva^{1,2}, Torsten Swensen^{1,3}, Kyra Y. L. Chao¹, Angela Kaas¹, Robert Hill¹, Neil Woodford¹, Mette D. Bartelds¹, Singa Strommenger¹, Frederic Laurent¹, Magali Dedering¹, Ariane Diplano¹, Robin Patel¹, Anders R. Larsen¹, Tony M. Korman¹, Timothy P. Stinear^{1,2,4} and Benjamin P. Howden^{1,2,4*}

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 “**Australien**” 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 !

S. epidermidis et adaptations in vivo



In-host evolution of *Staphylococcus epidermidis* in a pacemaker-associated endocarditis resulting in increased antibiotic tolerance

Vanina Dengler Haunreiter¹, Mathilde Boumasmoud¹, Nicola Häfner¹, Dennis Wipfli¹, Nadja Leimer^{1,5}, Carole Rachmühl^{1,7}, Denise Köhnert^{1,8}, Yvonne Achermann¹, Reinhard Zbinden², Stefano Benussi³, Clement Vulin^{4,5} & Annelies S. Zirkernagel¹
 NATURE COMMUNICATIONS | (2019)10:1149 |

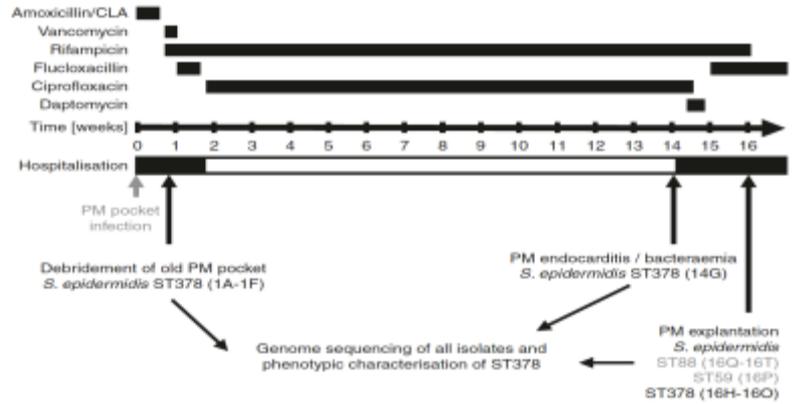
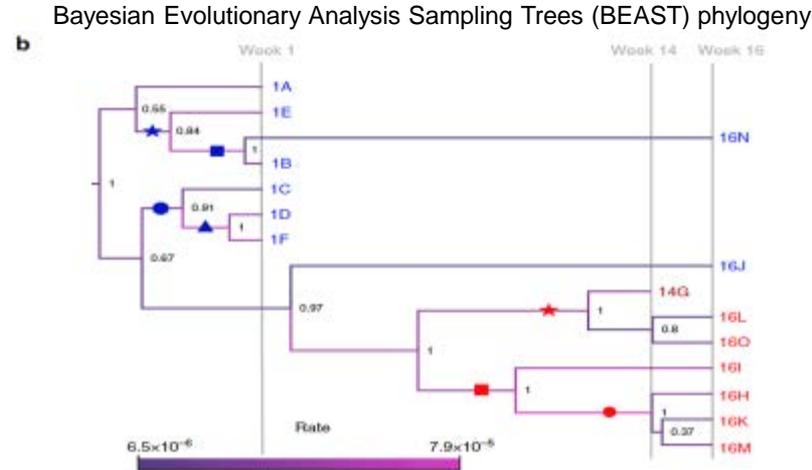


Table 1 List of *S. epidermidis* isolates obtained from the patient over the infection period

Isolate	ST	Phylogenetic group	Isolation week	Isolation material	Resistance profile
1A	378	1	Week 1	Deep wound extract pocket site infection	PEN, AMP, ERY
1B	378	1	Week 1	Deep wound extract pocket site infection	PEN, AMP, ERY
1C	378	1	Week 1	Tissue pocket site infection	PEN, AMP, ERY
1D	378	1	Week 1	Tissue pocket site infection	PEN, AMP, ERY
1E	378	1	Week 1	Electrode (inactive PM)	PEN, AMP, ERY
1F	378	1	Week 1	Electrode (inactive PM)	PEN, AMP, ERY
14G	378	2	Week 14	Blood culture	PEN, AMP, ERY
16H	378	2	Week 16	Electrode, n.s.	PEN, AMP, ERY, RIF
16I	378	2	Week 16	Pacemaker aggregate	PEN, AMP, ERY
16J	378	1	Week 16	Pacemaker aggregate	PEN, AMP, ERY
16K	378	2	Week 16	Right ventricular electrode	PEN, AMP, ERY, RIF
16L	378	2	Week 16	Right atrial electrode	PEN, AMP, ERY
16M	378	2	Week 16	Right ventricular electrode	PEN, AMP, ERY, RIF
16N	378	1	Week 16	Silicon caps of electrodes (inactive PM)	PEN, AMP, ERY
16O	378	2	Week 16	Right atrial electrode	PEN, AMP, ERY
16P	59	n.a.	Week 16	Pacemaker aggregate	PEN, AMP, ERY
16Q	88	n.a.	Week 16	Silicon caps of electrodes (inactive PM)	PEN, AMP
16R	88	n.a.	Week 16	Electrode, n.s.	PEN, AMP
16S	88	n.a.	Week 16	Electrode, n.s.	PEN, AMP
16T	88	n.a.	Week 16	Electrode, n.s.	PEN, AMP

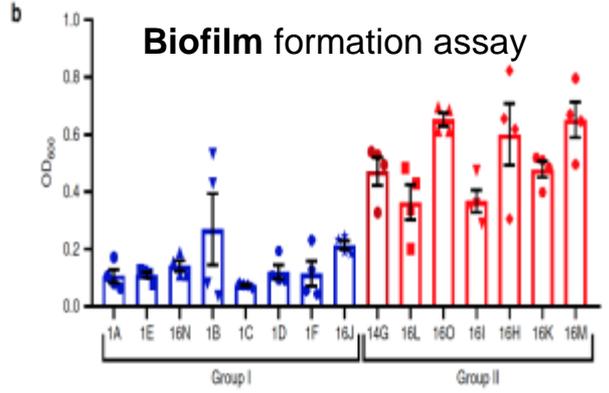
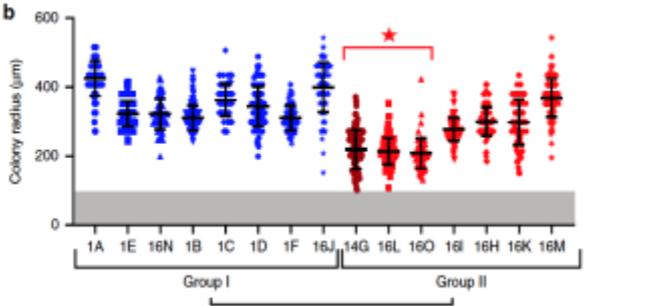
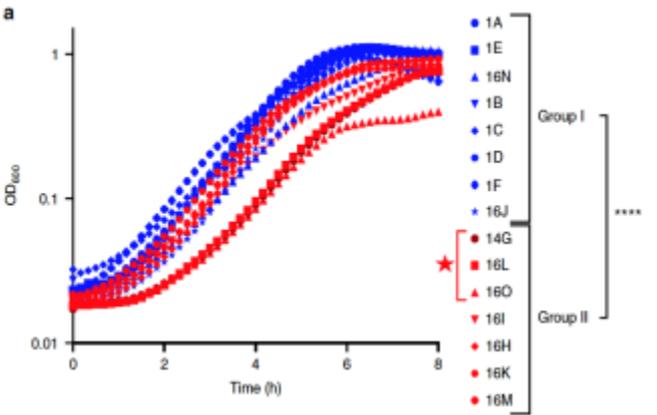
n.a. not applicable, n.s. not specified, PEN penicillin, AMP ampicillin, ERY erythromycin, RIF rifampicin, PM pacemaker, ST sequence type



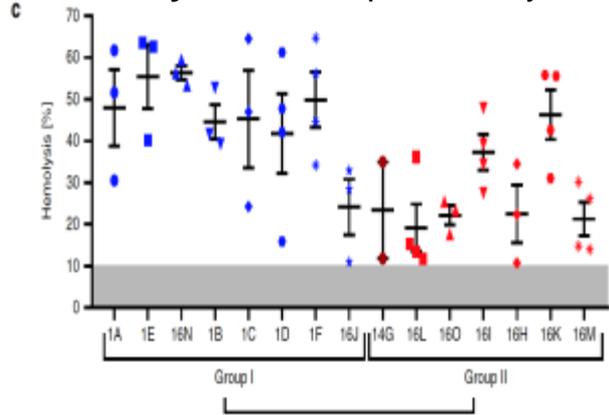
S. epidermidis et adaptations *in vivo*



Croissance liquide/solide



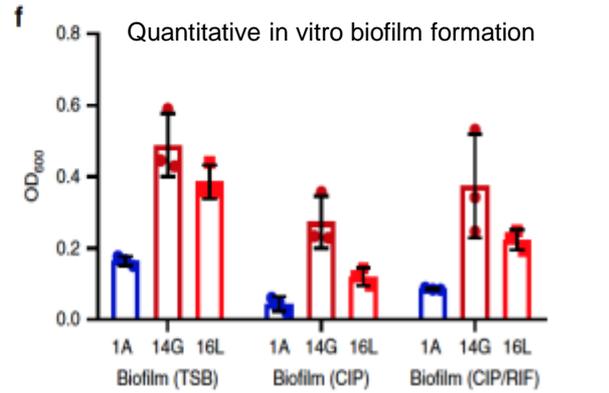
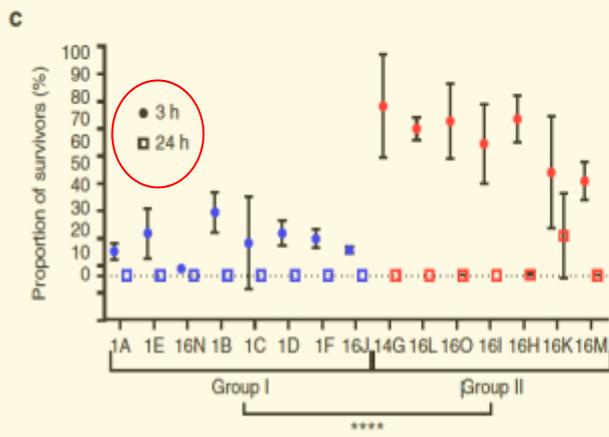
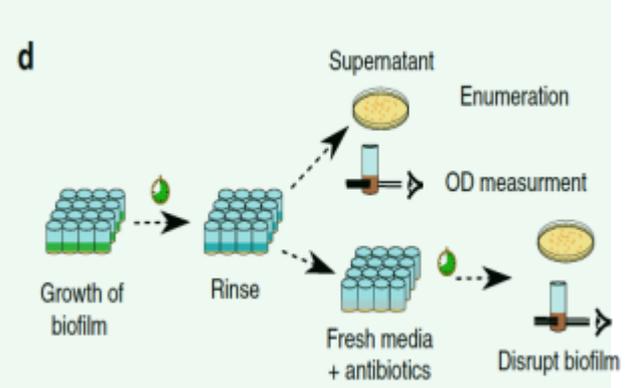
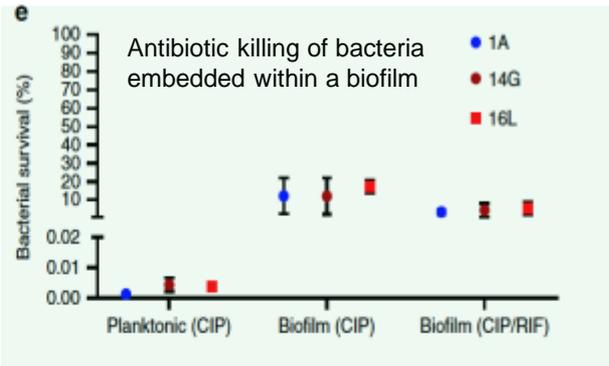
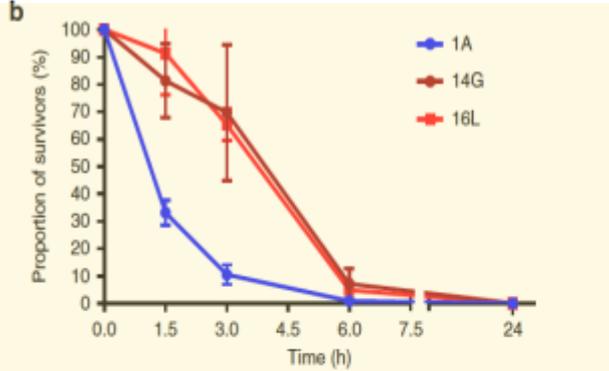
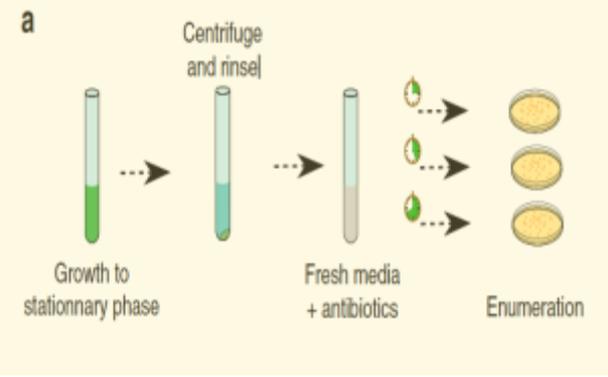
Relative lysis of sheep blood erythrocytes



S. epidermidis et adaptations *in vivo*



Ciprofloxacin killing of stationary growth phase bacteria.
 Bacteria were exposed to at least 40-fold MIC of ciprofloxacin



Multirésistance +++

Virulence plus faible que *S. aureus* mais réelle
avec équipement colonisation = virulence

- infections moins symptomatiques
- infections torpides
- infections chroniques

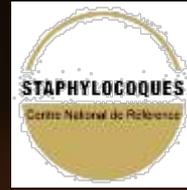
Résistances +++ et diffusion pas seulement locale

Réservoir de résistances

Adaptations possibles *in vivo* = chronicisation +++

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