

# Première épidémie française de plasmides *cfrr* chez *S. aureus* et chez *S. epidermidis*

**Camille ANDRE**<sup>1,2</sup>, Patricia MARTINS-SIMOES<sup>1,2</sup>, Marina CORTES FARREL<sup>1</sup>, Lise CREMET<sup>3</sup>, Pascale BEMER<sup>3</sup>, Stéphane CORVEC<sup>3</sup>, Jocelyne CAILLON<sup>3</sup>, François VANDENESCH<sup>1,2</sup>, Céline DUPIEUX-CHABERT<sup>1,2</sup>, Frédéric LAURENT<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Equipe Pathogénie des Staphylocoques, Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI), INSERM U1111, CNRS UMR5308, ENS Lyon, Université Lyon1

<sup>2</sup> CNR des Staphylocoques, Institut des Agents Infectieux, Hospices Civils de Lyon

<sup>3</sup> Laboratoire de Microbiologie, CHU Nantes

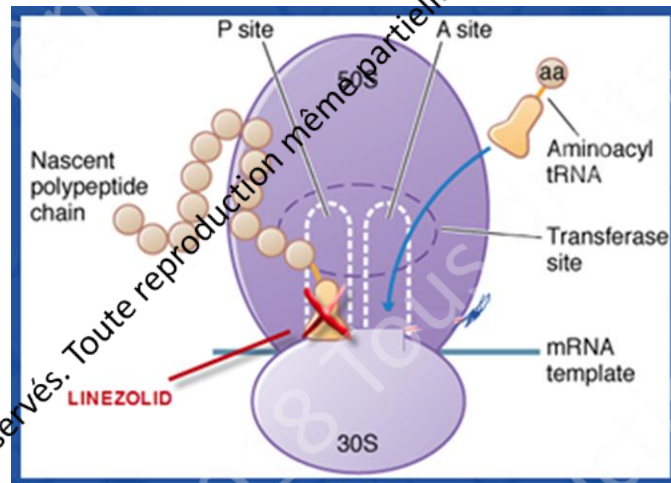
# Résistance au linézolide

- **Linézolide (LNZ)**

- ✓ Un des traitements des infections à SARM

- ✓ cible le **ribosome**, au niveau du site peptidyltransférase

- **bloque la synthèse protéique**



Munita JM et al. Mechanisms of antibiotic resistance. 2016.

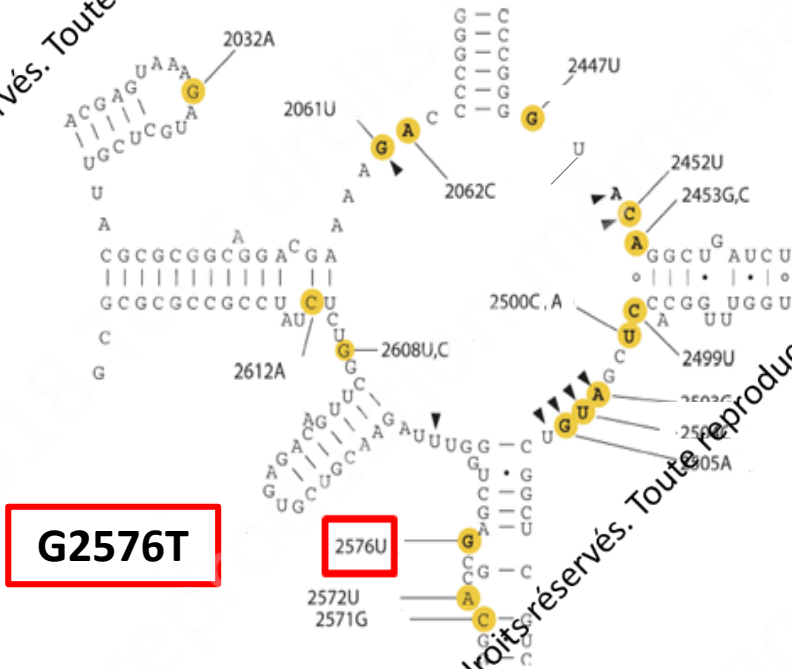
- **Résistance au LNZ** : rare, principalement chez **SCN**

- chez l'Homme, ***S. epidermidis* +++**

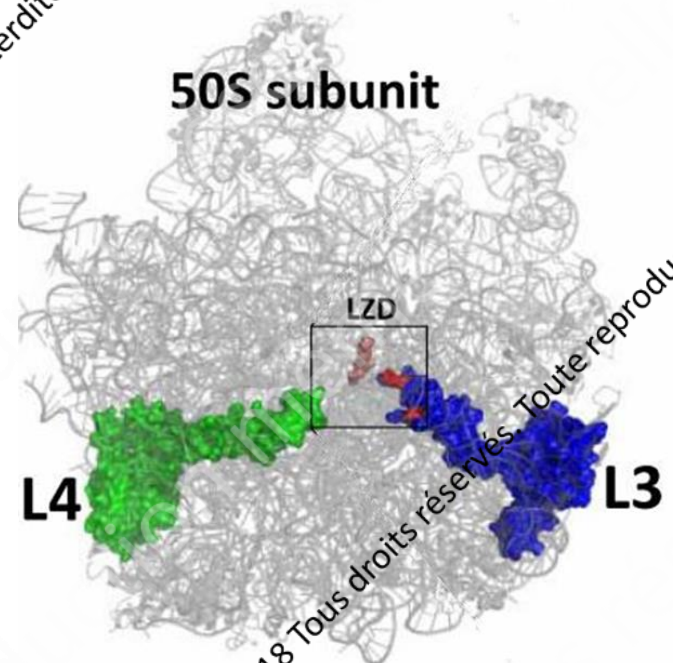


# Résistances chromosomiques au LNZ

## Mutations de l'ARNr 23S



## Mutations des protéines ribosomales L3 et L4

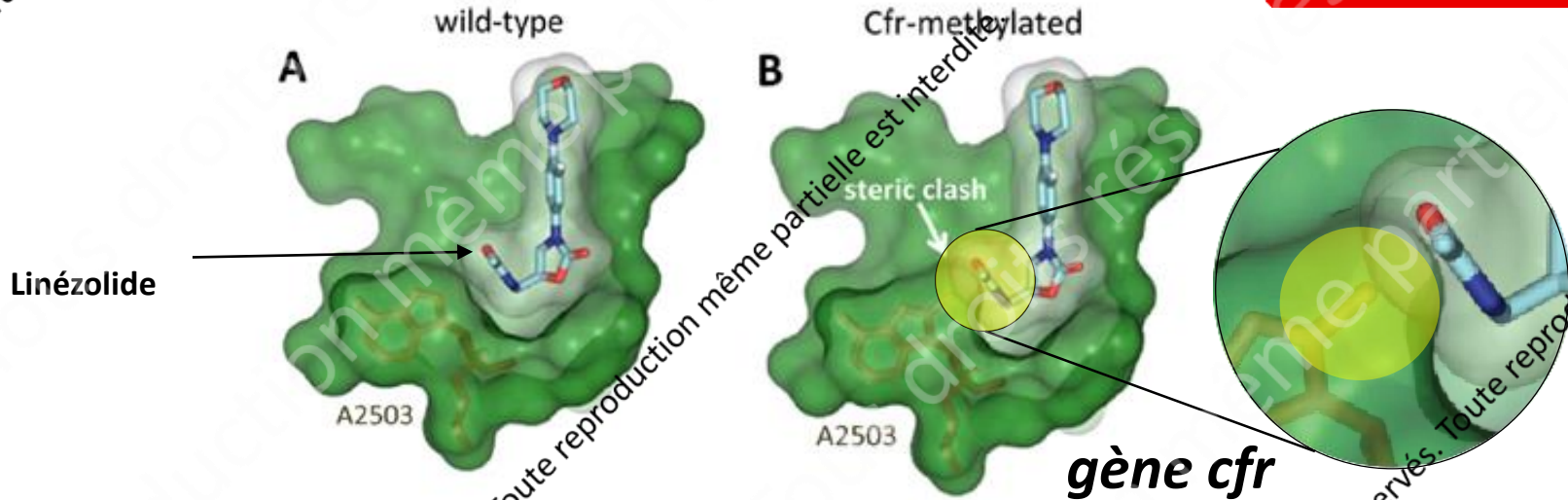


Long K et al. 2012. Antimicrob Agents Chemother.

JB Locke et al. 2009. Antimicrob Agents Chemother.

# Résistances plasmidiques au LNZ

Gène *cfr*



Sous-unité 50S du ribosome

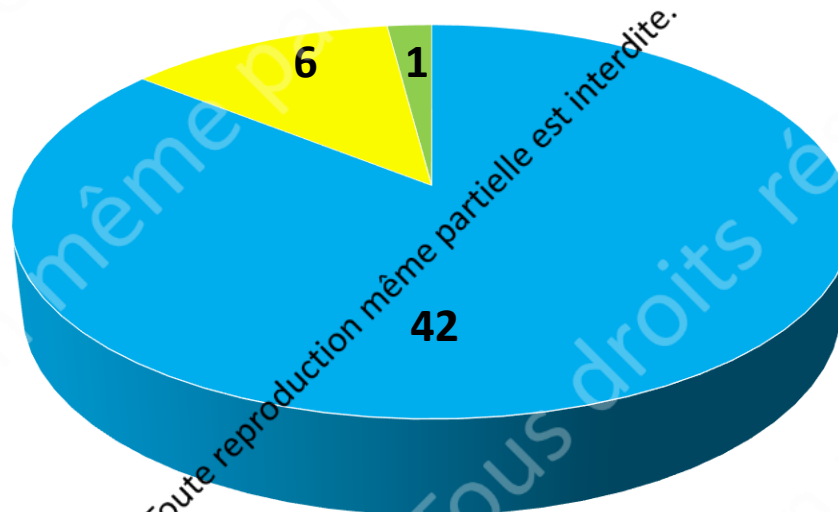
*gène cfr*



Méthylation de l'adénine  
**A2503**

# Surveillance CNR des Staphylocoques

Souches de staphylocoques résistantes au linézolide  
reçues au CNR en 2016



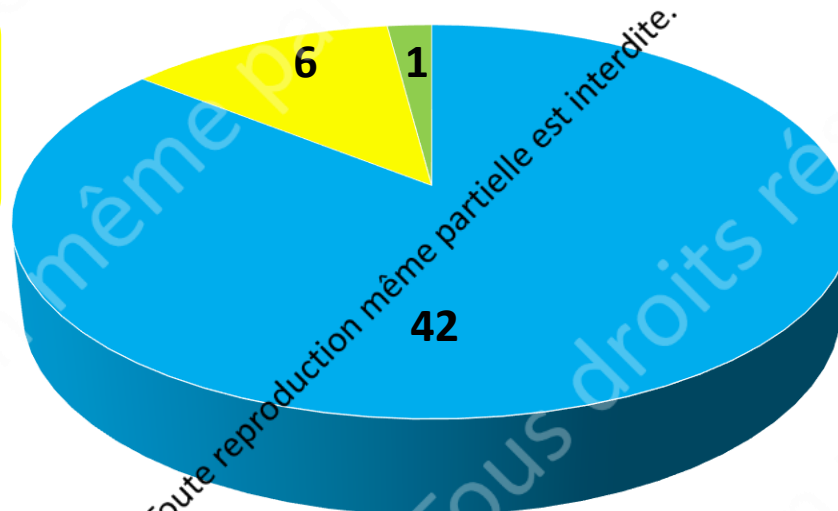
■ *S. epidermidis*    ■ *S. aureus*    ■ *S. hominis*



# Surveillance CNR des Staphylocoques

## Souches de staphylocoques résistantes au linézolide reçues au CNR en 2016

**Mut. ARNr23S : 1  
(G2576T)  
*cfr+* : 2**

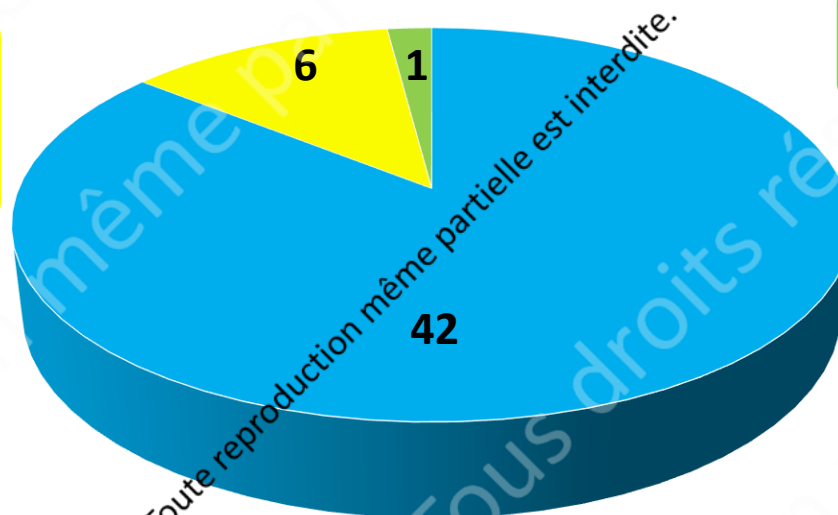


■ *S. epidermidis*   ■ *S. aureus*   ■ *S. hominis*

# Surveillance CNR des Staphylocoques

Souches de staphylocoques résistantes au linézolide  
reçues au CNR en 2016

Mut. ARNr23S : 1  
(G2576T)  
*cfr+* : 2



Mut. ARNr23S : 1  
(G2576T)

■ *S. epidermidis*   ■ *S. aureus*   ■ *S. hominis*



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

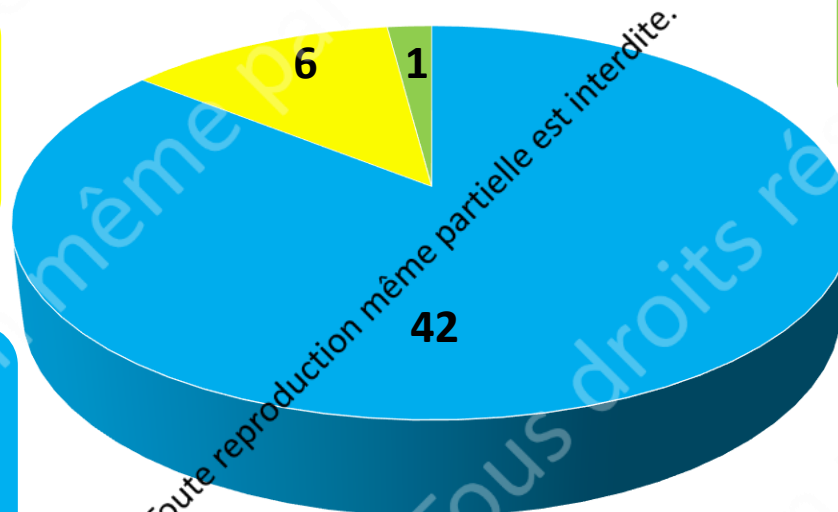
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Surveillance CNR des Staphylocoques

Souches de staphylocoques résistantes au linézolide  
reçues au CNR en 2016

Mut. ARNr23S : 1  
(G2576T)  
*cfr+* : 2

Mut. ARNr23S : 33  
(G2576T)  
*cfr+* : 8



Mut. ARNr23S : 1  
(G2576T)

■ *S. epidermidis*   ■ *S. aureus*   ■ *S. hominis*

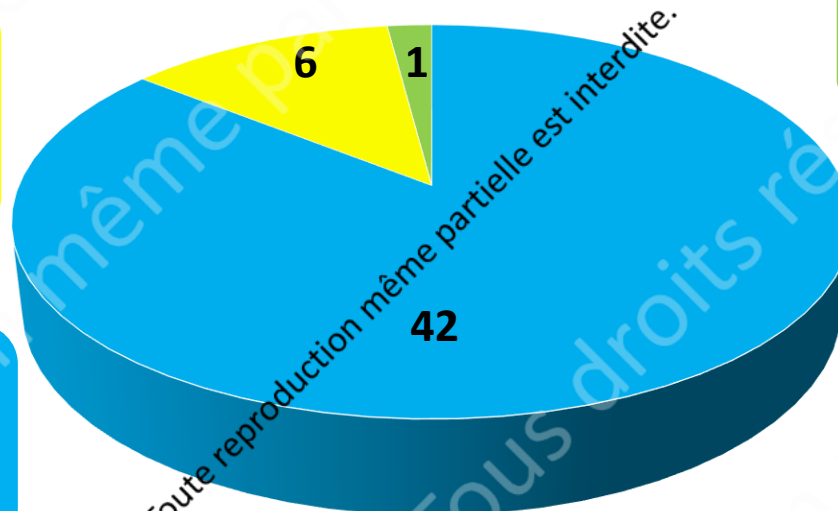


# Surveillance CNR des Staphylocoques

Souches de staphylocoques résistantes au linézolide  
reçues au CNR en 2016

Mut. ARNr23S : 1  
(G2576T)  
*cfr+* : 2

Mut. ARNr23S : 33  
(G2576T)  
*cfr+* : 8



Mut. ARNr23S : 1  
(G2576T)

■ *S. epidermidis*   ■ *S. aureus*   ■ *S. hominis*



➤ **6/10 souches *cfr+* ont été isolées au sein du CHU de Nantes**

# Objectifs de l'étude

- Caractériser les **plasmides *cfr+*** circulants
- Caractériser les **fonds génétiques** des souches de ***S. aureus*** et ***S. epidermidis cfr+***



# Caractérisation des souches de Nantes

Espèces	Date d'isolement	Prélèvements	Mécanismes de résistance	CMI (mg/L)
<i>S. aureus</i>	17/06/2015	Pus	<i>cfr</i>	12
<i>S. epidermidis</i>	21/01/2016	Os	<i>cfr</i> + mutation G2576T	>256
<i>S. epidermidis</i>	27/01/2016	Hémoculture	<i>cfr</i> + mutation G2576T	48
<i>S. epidermidis</i>	30/05/2016	Os	<i>cfr</i> + mutation G2576T	>256
<i>S. epidermidis</i>	15/11/2016	Os	<i>cfr</i> + mutation G2576T	>256
<i>S. aureus</i>	18/11/2016	Tissu	<i>cfr</i>	6
<i>S. aureus</i>	26/11/2016	Plaie	<i>cfr</i>	8
<i>S. epidermidis</i>	16/12/2016	Hémoculture	<i>cfr</i> + mutation G2576T	>256
<i>S. epidermidis</i>	15/02/2017	Respiratoire	<i>cfr</i> + mutation G2576T	96
<i>S. epidermidis</i>	17/02/2017	Hémoculture	<i>cfr</i> + mutation G2576T	>256

➤ *cfr* seul → augmentation modérée de la CMI

➤ *cfr* + mutations → forte augmentation de la CMI

# Matériel et méthodes



Souches de staphylocoques *cfr+*  
n=10

Souches de *S. aureus cfr+*  
n=3

Souches de *S. epidermidis cfr+*  
n=7

Séquençage Illumina

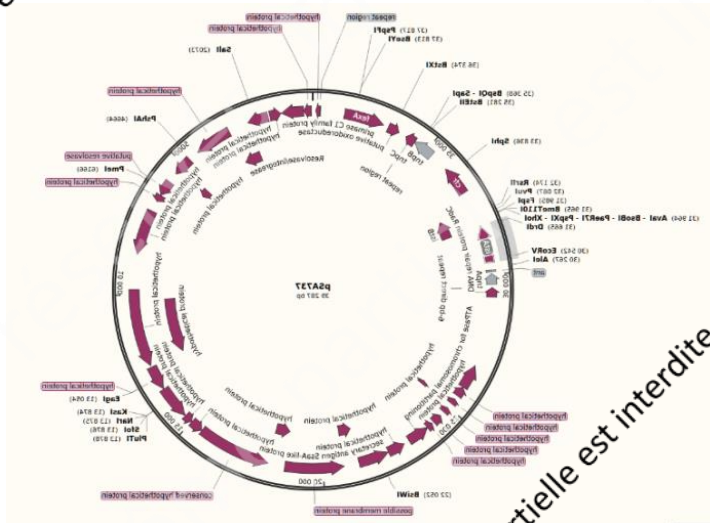
- Caractérisation des  
plasmides présents

- Typage MLST

- Phylogénie



# Résultats – Caractérisation plasmidique



Plasmide pSA737  
39 287 pb

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, June 2008, p. 2244-2246  
0066-4804/08/\$08.00+0 doi:10.1128/AAC.00251-08  
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

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, North Liberty, Iowa<sup>1</sup>; Summa Health System, Akron, Ohio<sup>2</sup>; and Laboratory Sciences 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 Girlet<sup>1,2</sup>, Philippe Ichi<sup>7</sup>, Marc Boudon<sup>7</sup>, Didier Samuel<sup>2,4</sup>, Elodie Creton<sup>2,4</sup>, Dilek Imanci<sup>8</sup>, Rémy Bonnin<sup>2</sup>, Nicolas Fortneau<sup>1-4</sup> and Thierry Naas<sup>1-4</sup>

➔ Même plasmide pSA737 pour les 10 souches de staphylocoques

➔ Diffusion inter-espèces d'un même plasmide

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



# Résultats - MLST



## ➤ 3 souches de *S. aureus*

- 3 fonds génétiques différents
- CC8 : ST8, ST72 et ST2416

➔ Même plasmide dans plusieurs fonds génétiques



## ➤ 7 souches de *S. epidermidis*

- Même fond génétique
- ST2

➔ Même plasmide dans le même fond génétique  
connu comme prédominant dans les infections ...



# Résultats – Caractérisation des *S. epidermidis* ST2

... Les 7 *S. epidermidis* de Nantes étaient rifampicine R...

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Résultats – Caractérisation des *S. epidermidis* ST2

Les 7 *S. epidermidis* de Nantes étaient méticilline-R et rifampicine-R ...

nature  
microbiology

<https://doi.org/10.1038>

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

SANTÉ

Une bactérie potentiellement mortelle se propage en douce dans les hôpitaux

LE PROGRES .fr

- 3 clones *S. epidermidis* multi-résistants : ST2, «ST2-mixed» et ST23
  - Tous résistants méticilline, rifampicine

# Résultats - Arbre phylogénétique

Maximum likelihood tree avec la souche RP62A

**S. epidermidis** ST2 tree rif-R

**cfr+**

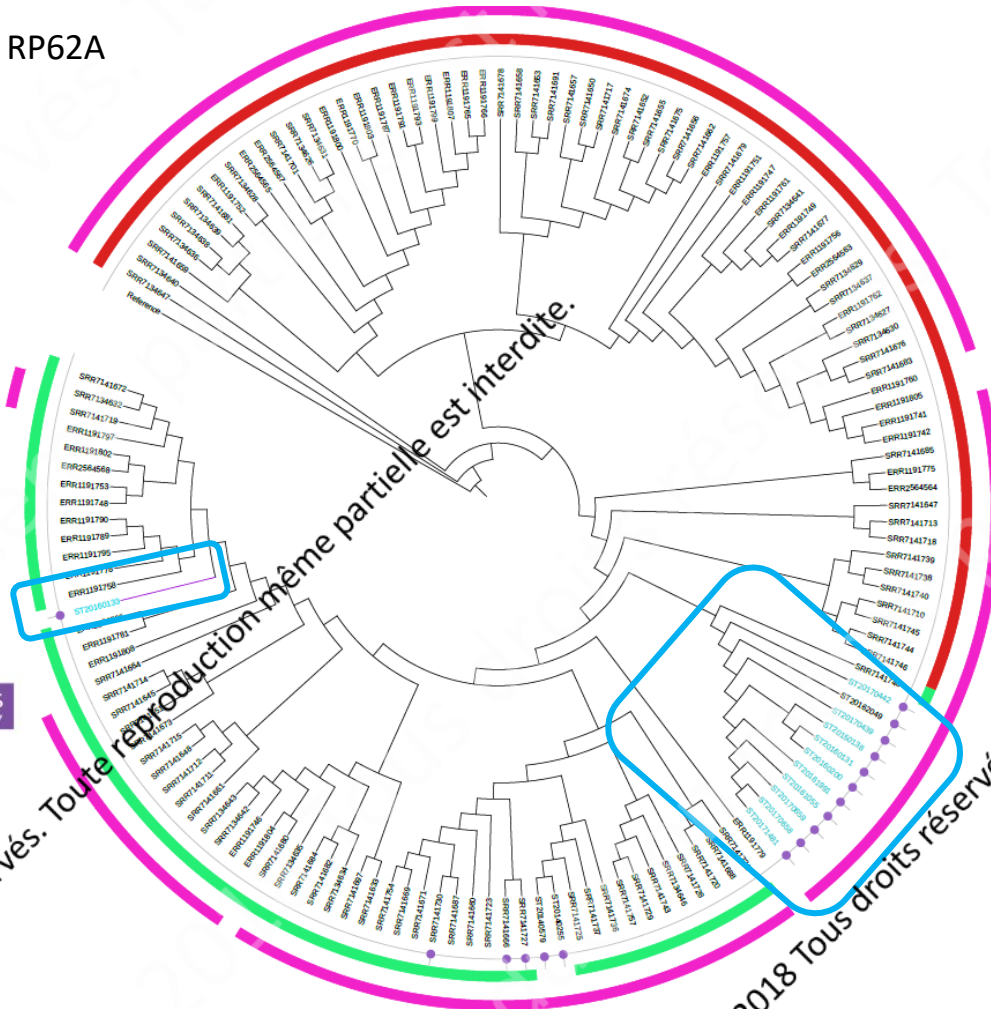
**Clones SE**

**clone ST2 mixed**

**clone ST2 (BPH0662)**

**mutations RpoB D471E et I527M**

**présente**



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

➔ Les 7 *S. epidermidis* de Nantes appartiennent au clone endémique ST2 mixed multi-résistant de diffusion mondiale

© RICAI 2018

© RICAI 2018

# Conclusion

- 1<sup>ère</sup> description de la diffusion dans un même hôpital d'un **même plasmide *cfr*<sup>+</sup>** dans **différentes souches** de *S. aureus* et de *S. epidermidis*
- Risque d'épidémie de *S. aureus* et SCN *cfr*<sup>+</sup>
- Diffusion en France du **clone pandémique mondial *S. epidermidis* "ST2 mixed"** multirésistant ayant acquis une **résistance additionnelle liée au gène *cfr***



Aux souches de staphylocoques résistantes au linézolide notamment avec des CMI modérément élevées (=cfr+)

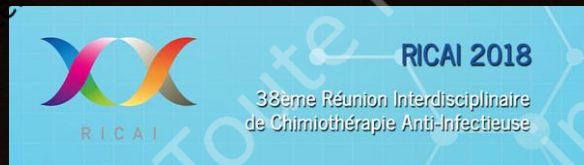
→ Envoi au CNR 😊



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.





# Merci de votre attention !

**CNR des staphylocoques**

**Pathogénie des staphylocoques**

**Frédéric LAURENT, François VANDENESCH, Anne TRISTAN**

**Céline DUPIEUX-CHABERT**

**Patricia MARTINS SIMOES**

**Alan DIOT**

**Christophe GINEVRA**

**Marina CORTES FARREL**

**Et tout le reste de l'équipe !!**

**Michèle BES**

**Caroline BOUYEVYRON**

**Emeline JEANNE**

**Nadia BOULEGROUN**

**Christine GARDON**

**Charline VUILLOT**

**Laboratoire de bactériologie**

**CHU de Nantes**

**Jocelyne CAILLON**

**Lise CREMET**

**Pascale BEMER**

**Stéphane CORVEC**

