

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

Camille ANDRE^{1,2}, Patricia MARTINS-SIMOES^{1,2}, Marina CORTES FARREL¹, Lise CREMET³, Pascale BEMER³, Stéphane CORVEC³, Jocelyne CAILLON³, François VANDENESCH^{1,2}, Céline DUPIEUX-CHABERT^{1,2}, Frédéric LAURENT^{1,2}

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

² CNR des Staphylocoques, Institut des Agents Infectieux, Hospices Civils de Lyon

³ Laboratoire de Microbiologie, CHU Nantes

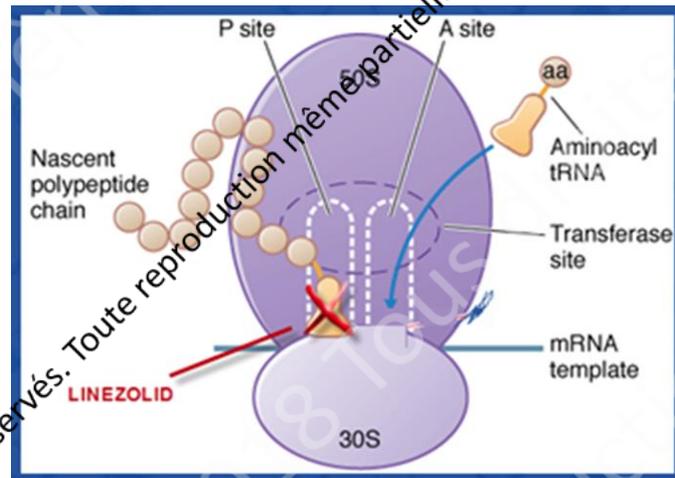
Résistance au linézolide

- **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.

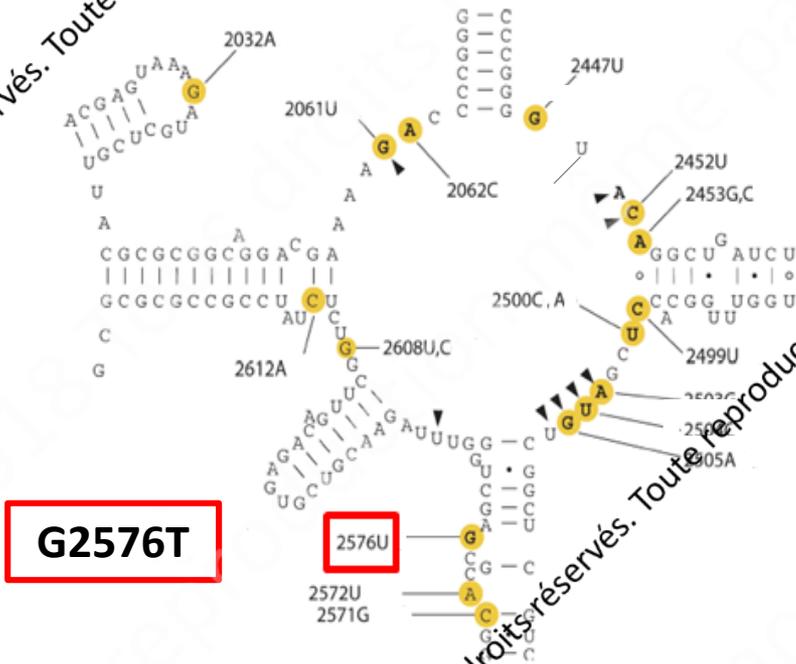
- **Résistance au LNZ** : rare, principalement chez **SCN**

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

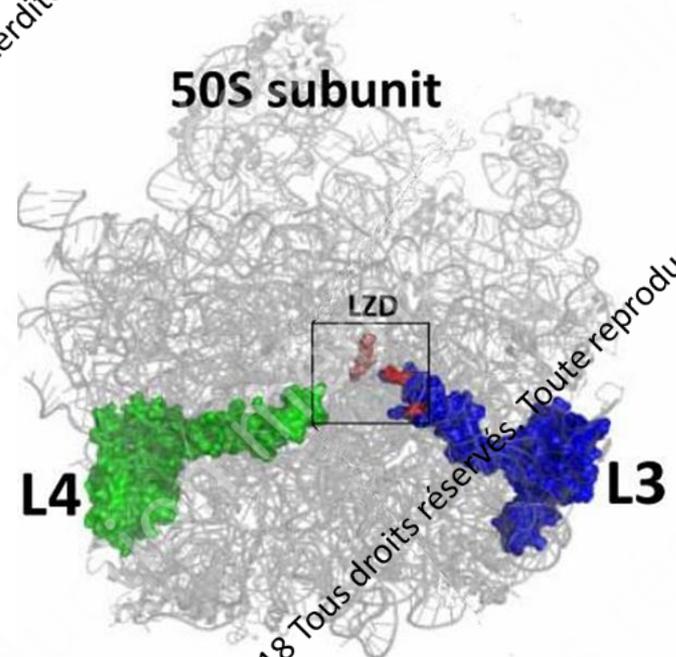


Résistances chromosomiques au LNZ

Mutations de l'ARNr 23S



Mutations des protéines ribosomales L3 et L4

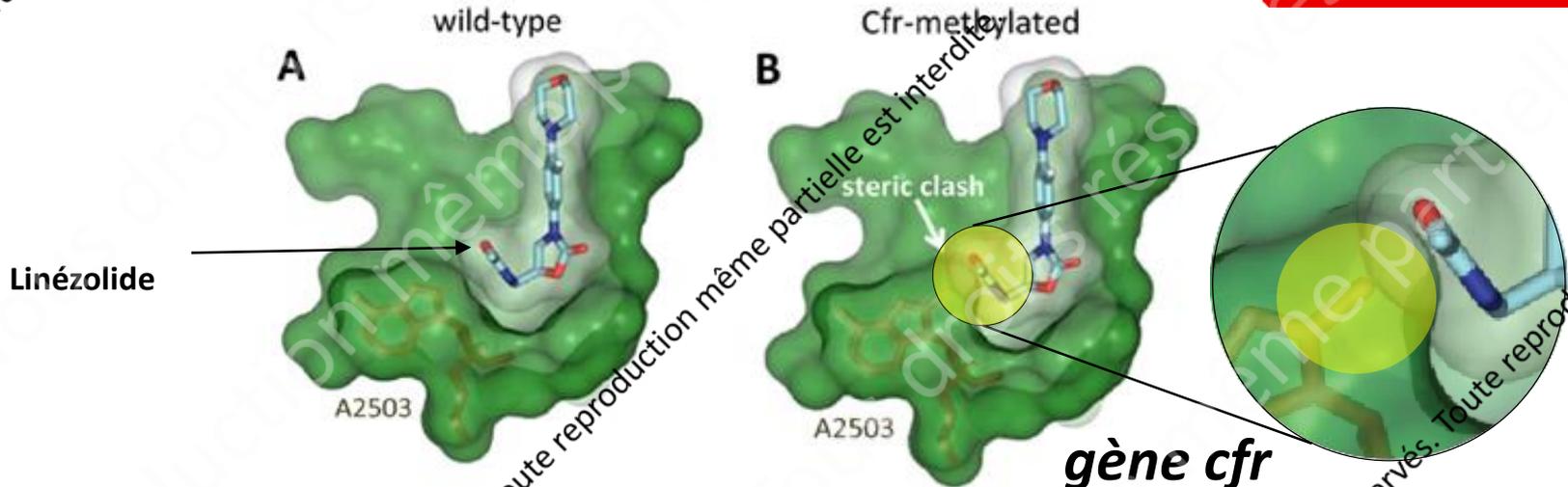


Long K et al. 2012. Antimicrob Agents Chemother.

JB Locke et al. 2009. Antimicrob Agents Chemother.

Résistances plasmidiques au LNZ

Gène *cfr*

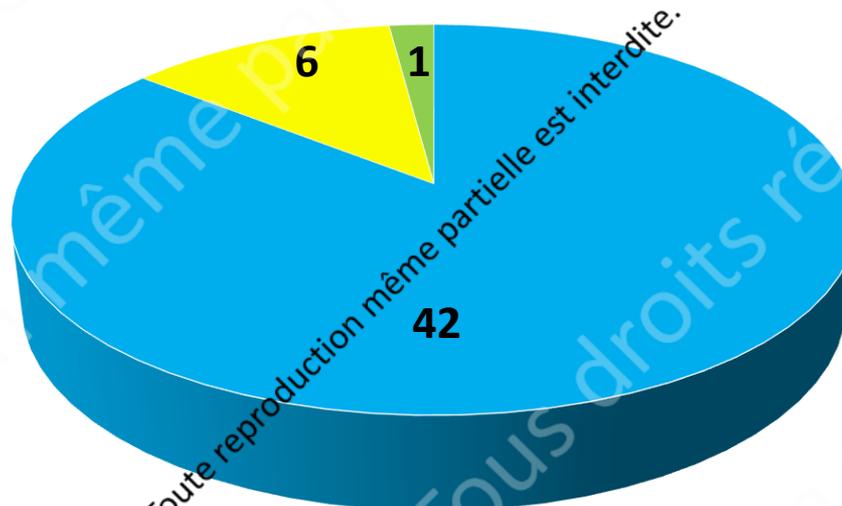


Sous-unité 50S du ribosome

Méthylation de l'adénine
A2503

Surveillance CNR des Staphylocoques

Souches de staphylocoques résistantes au linézolide
reçues au CNR en 2016

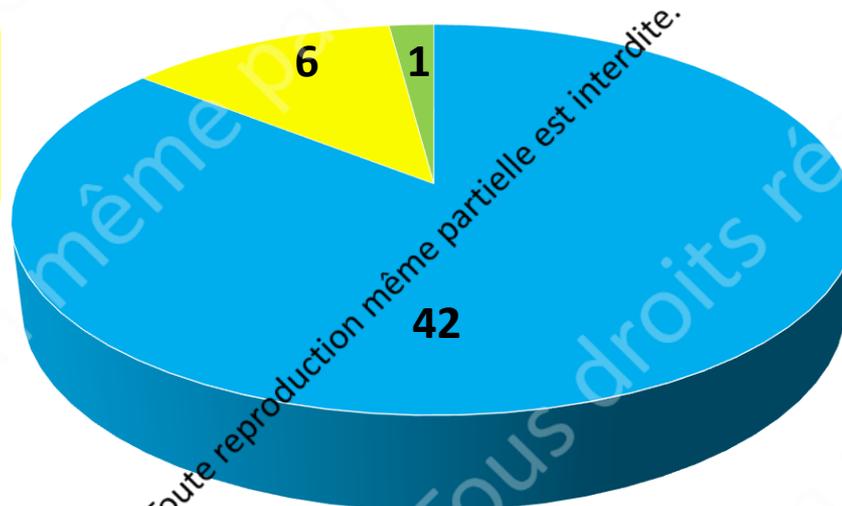


■ *S. epidermidis* ■ *S. aureus* ■ *S. hominis*

Surveillance CNR des Staphylocoques

Souches de staphylocoques résistantes au linézolide
reçues au CNR en 2016

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

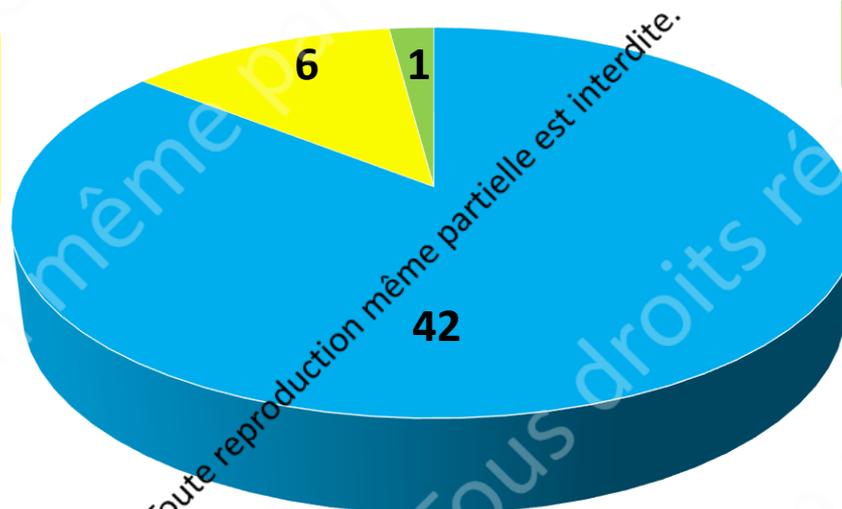


■ *S. epidermidis* ■ *S. aureus* ■ *S. hominis*

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*



Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

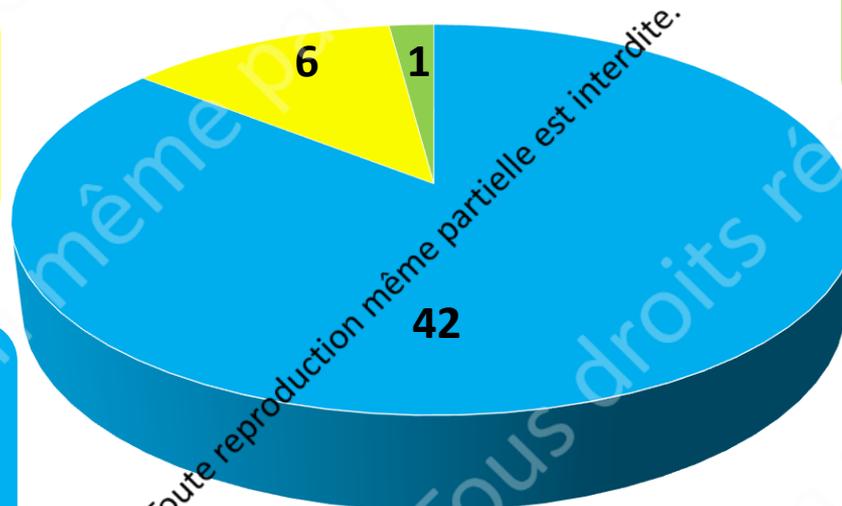
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

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*



Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

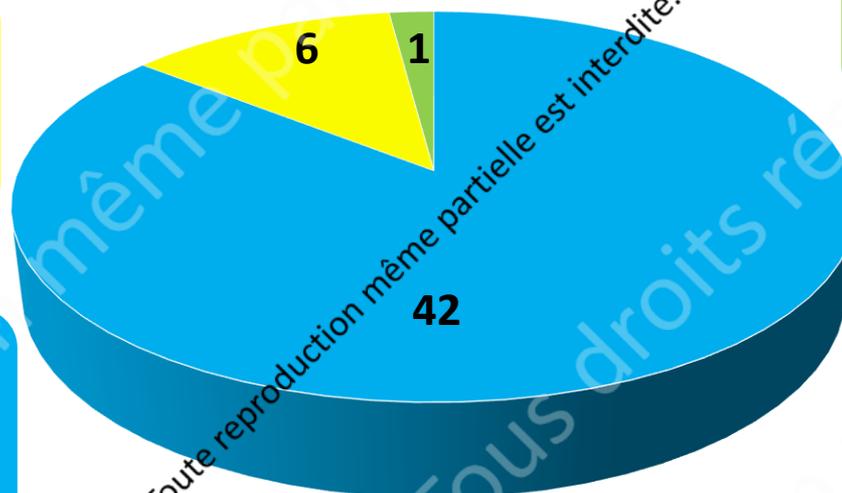
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

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*

STAPHYLOCOQUES
Centre National de Référence

➤ 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

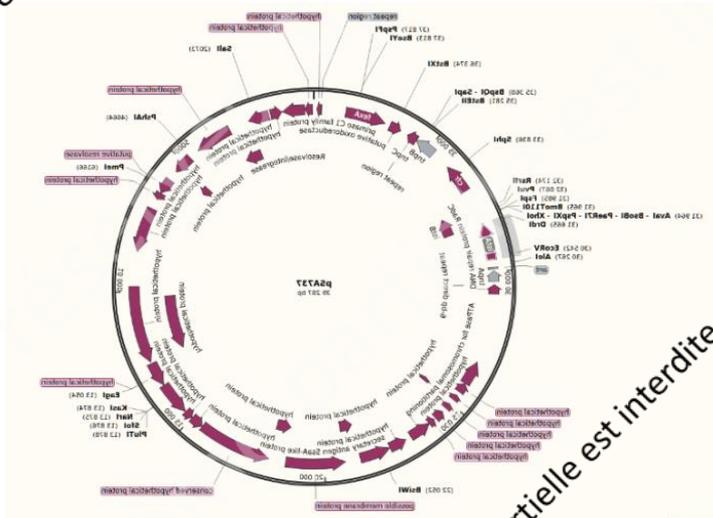
- Caractérisation des
plasmides présents

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

JMI Laboratories, North Liberty, Iowa¹; Summa Health System, Akron, Ohio²; and Laboratory Sciences Arizona, Banner Health, Phoenix, Arizona³

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^{1-4*}, Philippe Glaser^{4,5†}, Najiby Kassis-Chikhani⁶, Delphine Girlet⁷, Philippe Ichai⁷, Marc Boudon⁷, Didier Samuel²⁻⁴, Elodie Creton²⁻⁴, Dilek Imanci⁸, Rémy Bonnin², Nicolas Fortneau¹⁻⁴ and Thierry Naas¹⁻⁴

➔ 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.

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. Lee¹, Ian R. Monk¹, Anders Gonzalez da Silva^{2,3}, Torsten Seemann^{1,3,4}, Kyra Y. L. Chua⁵, Angela Kearns⁶, Robert Hill⁶, Neil Woodford⁶, Mette D. Bartels⁷, Birgit Strommenger⁸, Frederic Laurent⁹, Magali Dodémond¹⁰, Ariane Deplano¹⁰, Robin Patel¹¹, Anders R. Larsen¹², Tony M. Korman¹³, Timothy P. Stinear^{1,3,15} and Benjamin P. Howden^{1,2,3,14,15*}

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+

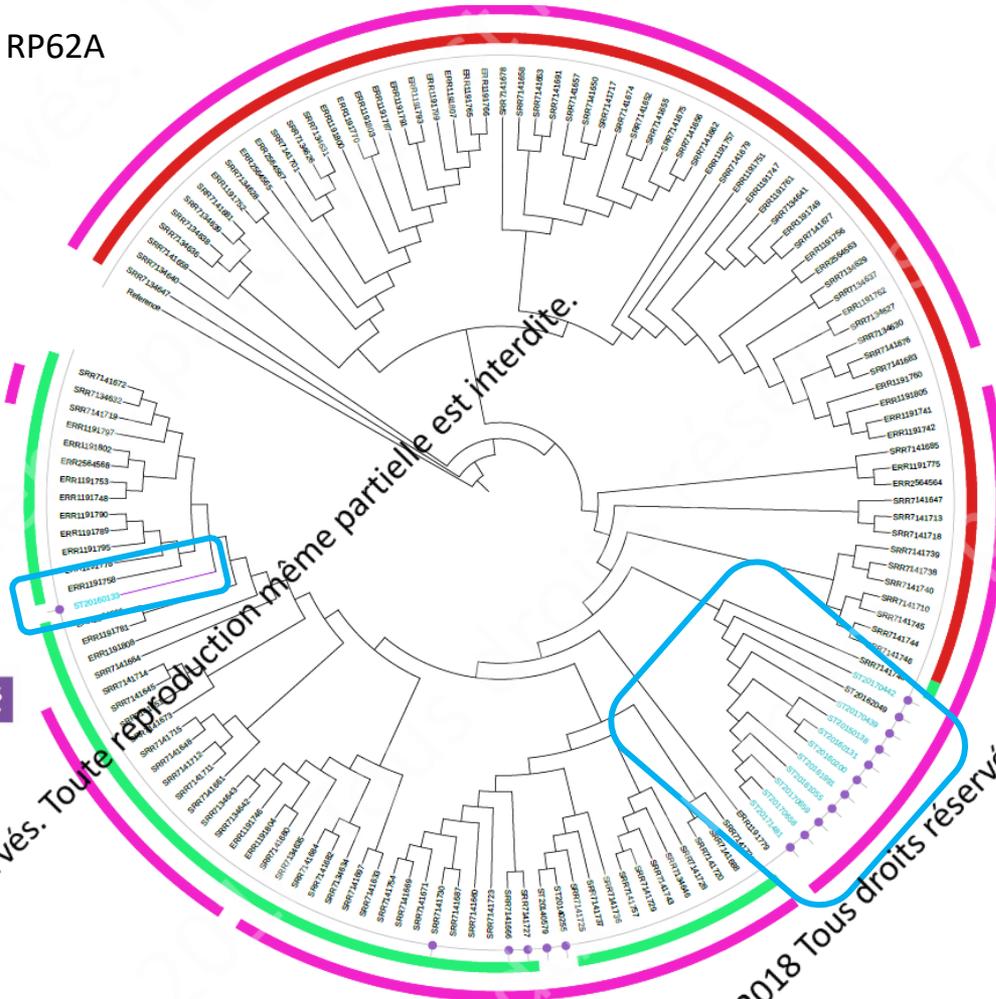
Clones SE

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. Lee¹, Ian R. Monk¹, Anders Gonçalves da Silva^{2,3}, Torsten Seemann^{2,4}, Kyra Y. L. Chua⁵, Angela Kearns⁶, Robert Hill⁷, Neil Woodford⁸, Mette D. Bartels⁹, Birgit Strommenger⁹, Frederic Laurent⁷, Magali Dodémont¹⁰, Ariane Deplano¹⁰, Robin Patel¹¹, Anders R. Larsen¹², Tony M. Korman¹³, Timothy P. Stinear^{13,14} and Benjamin P. Howden^{2,3,14,15*}

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

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Conclusion

- 1^{ère} description de la diffusion dans un même hôpital d'un **même plasmide *cfr*⁺** dans **différentes souches** de *S. aureus* et de *S. epidermidis*
- Risque d'épidémie de *S. aureus* et SCN *cfr*⁺
- 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

