



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **16 mai 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Marine BUTIN**

Titre de la thèse : "*Staphylococcus capitis* en réanimation néonatale : épidémiologie, caractérisation moléculaire et physiopathologie."



RÉSUMÉ DE THÈSE :

Les infections néonatales tardives (INT, survenant après 3 jours de vie) sont fréquentes et sont associées à une mortalité et une morbidité importantes chez les nouveau-nés prématurés. Dans ce contexte, il a été récemment décrit un clone de *Staphylococcus capitis*, appelé NRCS-A, impliqué spécifiquement dans ces INT dans différents services de réanimation néonatale (RN) à travers la France, et présentant un profil multirésistant atypique incluant notamment une sensibilité diminuée à la vancomycine, qui est pourtant l'antibiotique de première ligne en cas de suspicion d'INT.

Dans le cadre de ce travail, nous avons démontré la distribution endémique du clone NRCS-A dans au moins 17 pays à travers le monde, spécifiquement dans les services de RN. De plus des données épidémiologiques issues des services de RN français ont identifié une prévalence élevée du clone dans certains services, illustrant sa capacité à s'implanter puis à persister dans ces services.

Une caractérisation génétique du clone NRCS-A a été réalisée afin de mettre en évidence d'éventuels facteurs génétiques ayant favorisé son implantation dans les services de RN. Cette analyse a démontré le rôle des éléments génétiques mobiles dans l'émergence du phénotype multirésistant du clone NRCS-A. En revanche aucun gène de virulence spécifique du clone n'a pu être mis en évidence. L'analyse des gènes spécifiques du clone a toutefois permis d'identifier un gène codant pour la résistance à la nisine, bactériocine active sur de nombreuses bactéries à Gram positif et sécrétée par les bactéries de la flore commensale digestive, qui pourrait donc conférer un avantage sélectif au clone NRCS-A pour s'implanter dans le microbiote des nouveau-nés prématurés.

La persistance du clone dans les services de RN évoque la présence de réservoirs inertes ou humains au sein de ces services. Grâce à la mise au point d'une technique d'identification de *S. capitis* nous avons pu mettre en évidence la diffusion et la persistance de *S. capitis* dans un service de RN, sans toutefois identifier un réservoir unique responsable de cette colonisation.

Nous avons également observé une inefficacité partielle des mesures de décontamination. Il n'existe en revanche pas de portage chronique chez le personnel soignant, ni de colonisation vaginale chez les femmes enceintes.

Par ailleurs, nous avons pu mettre en évidence par repiquages successifs *in vitro* une capacité particulière du clone NRCS-A à acquérir de façon rapide et stable une résistance à la vancomycine sous pression de sélection par cet antibiotique. Cette capacité constitue un avantage sélectif majeur pour ce clone et pourrait avoir favorisé son implantation et sa persistance dans les services de RN où la pression de sélection par la vancomycine est élevée.

Pour compléter ces résultats, une étude de cohorte prospective menée en RN a permis de démontrer que l'administration de vancomycine constituait un facteur de risque indépendant de survenue d'INT à *S. capitis*.

Au-delà de la problématique spécifique des INT à *S. capitis* en RN, nos travaux illustrent plus largement un des enjeux majeurs de santé publique qui est l'impact écologique potentiel de l'utilisation des antibiothérapies probabilistes à large spectre sur l'émergence et la sélection de bactéries multirésistantes impliquées secondairement dans des infections nosocomiales. Ces travaux ouvrent de nouveaux axes de recherche concernant d'une part la meilleure compréhension de la physiopathologie des INT à *S. capitis*, et d'autre part plus largement les modalités de prévention des INT en RN et l'amélioration du diagnostic précoce d'INT.