

Epidémiologie des Sarm en France

Synthèse réalisée par : M.-E. Reverdy, H. Meugnier, M Bes, T Ferry, F. Forey, G. Lina, F. Vandenesch, J. Etienne

Centre national de référence des staphylocoques, Inserm E0230, Faculté de médecine Laennec, Laboratoire central de microbiologie

Mots-clés : *Staphylococcus aureus*, méticilline, épidémiologie, SARM, MLST

Courriel : jetienne@univ-lyon1.fr

Les points essentiels

- L'étude de l'épidémiologie des SARM en France repose sur la mesure de leur diffusion (les données chiffrées étant fournies par les réseaux nationaux de surveillance) et la caractérisation microbiologique des clones.
- Cette caractérisation a permis au CNR des staphylocoques d'individualiser trois clones principaux : un clone très majoritaire diffusant dans les hôpitaux et similaire au clone international V ; un clone proche du clone international pédiatrique et diffusant à la fois dans les hôpitaux et la communauté et un clone européen strictement communautaire et contenant les gènes de la leucocidine de Panton Valentine.
- Il convient de pérenniser cette surveillance de l'incidence de ces clones les uns par rapport aux autres dans le temps.

1. Objectifs de la surveillance

La grande plasticité du génome de *Staphylococcus aureus* est associée à la constante évolution des caractéristiques épidémiologiques des clones de *S. aureus* responsables d'infections chez l'homme. Schématiquement, chaque décennie amène l'émergence de nouveaux clones. Ainsi avant les années 40, les souches de *S. aureus* étaient sensibles à la pénicilline G, dix années après 90 % étaient sécrétrices de bêta-lactamases. En 1960, la première souche de *S. aureus* résistante à la méticilline (Sarm) est apparue en Angleterre, puis les Sarm se sont répandus de façon épidémique dans les hôpitaux à partir des années 70, pour devenir vers 1980 multirésistants aux antibiotiques et pandémiques. Les années 90 ont vu la description des souches de Sarm de sensibilité diminuée aux glycopeptides. Aux alentours des années 2000, les Sarm n'ont plus été limités au secteur hospitalier, mais de nouveaux clones ont été décrits comme responsables d'infections communautaires (1,2). Enfin le gène *vanA* de résistance à la vancomycine des entérocoques a été retrouvé dans trois souches de *S. aureus* aux USA. L'objectif est de décrire les outils de description des clones de Sarm et la caractéristique des clones français.

2. Principales caractéristiques épidémiologiques

2.1. Les outils de description des grands clones de Sarm

Le développement des outils de biologie moléculaire a permis de donner des noms aux grands clones pandémiques de Sarm et de montrer leur diffusion au niveau national et international (2).

L'appartenance d'une souche de Sarm à un clone est démontrée en caractérisant la souche par :

- le séquençage de 7 gènes de ménage (en anglais, MLST pour *multilocus sequence typing*). Les séquences sont analysées dans une base de données accessible sur le site Internet <www.mlst.net>. Un type de séquence (en anglais, ST pour *sequence type*) est attribué à chaque souche analysée ; tous les ST ayant 5 des 7 gènes en commun sont regroupés dans un même complexe clonal (CC) ;
- la caractérisation du nombre et la structure des répétitions présentes dans la séquence codante de la protéine A de *S. aureus* (*spa typing*). L'analyse de ces répétitions par PCR permet d'attribuer à chaque souche un profil (*spa type*) dont la définition et la nomenclature sont standardisés au niveau international ;
- la caractérisation de la cassette contenant le gène de résistance *mecA* à la pénicilline (SCC*mec* pour *staphylococcal chromosomal cassette*). Il existe 5 grands types de cassettes et certains sous-types.

Le CNR des staphylocoques a également caractérisé le type d'allèle *agr* de chacun des grands clones pandémiques. Il existe 4 types d'allèle *agr* qui reflètent le fond génétique de la souche analysée. D'autres outils sont utilisés pour typer les souches de SARM comme le profil de restriction de l'ADN chromosomique par électrophorèse en champ pulsé. Cet outil est d'un grand intérêt pour les études de micro-épidémiologie afin de démontrer le lien entre les souches isolées dans un espace spatio-temporel étroit. Son trop fort pouvoir discriminant et sa faible reproductibilité inter-laboratoires ne permettent pas son utilisation exclusive pour des études d'épidémiologie globale.

2.2. Description des principaux clones mondiaux de Sarm (1)

Le clone archaïque

C'est un clone hospitalier qui a été isolé en Europe notamment au Danemark et en Angleterre à partir des années 60. Les souches ont un *séquence type* 250 ou 247, qui ne varie l'un de l'autre qu'au niveau d'un seul des 7 allèles (allèle *gmk*). Ces deux ST appartiennent au même complexe clonal CC 8 (figure 1). Ce clone n'est pas retrouvé en France actuellement.

Le clone ibérique

C'est un clone hospitalier de ST250 qui a d'abord été retrouvé en Espagne, puis dans tous les pays de l'Europe dont la France. Il s'agit d'un clone relativement ancien qui a commencé à disparaître de France à partir de 1992. Il correspond aux souches de Sarm multirésistantes aux antibiotiques dont la gentamicine, la tobramycine et la kanamycine. Les souches du clone ibérique correspondent également aux quelques souches de sensibilité diminuée aux glycopeptides (souches GISA) décrites en France (3). Ce clone est rarement isolé en France actuellement (moins de 5 % des souches hospitalières de Sarm).

Le clone V

C'est un clone retrouvé en milieu hospitalier à New York en 1996, proche du clone ibérique, car son *sequence type* (ST8) ne varie de celui du clone ibérique (ST250) que par un seul allèle (le 7^e allèle dénommé *yqI*). Il appartient donc au même complexe clonal 8 que les clones ibérique et archaïque (figure 1), compte tenu de leur proximité génétique. Le clone V a une cassette *SCCmec* de type IV.

Le clone pédiatrique

Ce clone hospitalier de ST5 a été isolé dans les hôpitaux pédiatriques du Portugal en 1992 où il représentait 6 % des souches pandémiques isolées jusqu'en 1998. Il fait partie du complexe clonal 5 (figure 1). Ce clone présente une résistance hétérogène à la méticilline et possède une cassette *SCCmec* de type IV.

Le clone PVL européen

Il correspond à des souches de ST80 contenant les gènes de la leucocidine de Pantone Valentine. Ce clone est responsable principalement d'infections cutanées et suppuratives survenant chez des enfants et des adultes jeunes sans aucun facteur de risque pour acquérir une souche d'origine hospitalière. Ce clone est responsable d'épidémies dans des communautés fermées (scolaires, sportives, prisons, etc.). Les souches ont une résistance hétérogène à l'oxacilline, sont résistantes à la tobramycine, la kanamycine et la tétracycline et ont une résistance intermédiaire à l'acide fusidique.

2.3. Distribution des clones de Sarm en France.

Le CNR des staphylocoques a développé les outils de typage des souches de SARM décrits ci-dessus, et a commencé à créer des collections de souches issues du monde hospitalier ou de la communauté, et qui sont représentatives de l'épidémiologie bactérienne nationale au cours du temps.

Les données concernant les souches les plus récentes exposées ci-dessous concernent le CHU de Lyon ; les souches de Sarm ayant été comparées aux grands clones de Sarm décrits ci-dessus (figure 1).

Ainsi, le clone majoritaire décrit en France depuis 1992 qui correspond aux souches sensibles à la gentamicine, résistantes à la kanamycine et à la tobramycine et aux fluoroquinolones (4), peut être assimilé au clone V. En effet, il possède en commun avec le clone V un *sequence type* de type 8, un allèle *agr* de type 1, le gène de l'entérotoxine A (*sea*), l'absence du locus *egc* (*enterotoxin gene cluster* codant les entérotoxines G, I, M, N et O) et du gène de la TSST-1 (*tst*), et une cassette *SCCmec* de type IV. Il existe cependant une légère variation de cette cassette *SCCmec* entre les clones, avec un *SCCmec* IVA pour les souches française alors que le clone V est de type IV strict. De même le *spa type* est sensiblement différent mais les types observés (8, 68 et 64) sont phylogénétiquement très proches. Ce clone est responsable d'infections nosocomiales notamment chez les personnes âgées et se retrouve donc aussi dans les services de long séjour et les maisons de retraite.

De façon plus marginale, des souches assimilées au clone pédiatrique ont été récemment retrouvées en France. Elles ont en commun avec ce clone un *sequence type* de type 5, un allèle *agr* de type 2, le locus *egc*, l'absence de *sea* et la présence d'une cassette *SCCmec* de type IV. Le gène *tst* est parfois présent. Leurs *spa types* (2, 539 et 311) sont phylogénétiquement très proches. Selon les données du CNR, ce clone est responsable dans 60 % des cas d'infections nosocomiales et dans 40% des cas d'infections communautaires surtout chez les enfants et les adultes jeunes.

Enfin, selon les données de l'Onerba (http://www.onerba.org/rubrique.php3?id_rubrique=1), environ 1 % des souches de Sarm françaises correspondent au clone PVL européen. Ce clone est phylogénétiquement distinct des autres clones précités suggérant son émergence à partir de souches communautaires sensibles à la méticilline et ayant acquis la cassette *SCCmec* IV.

2.4. Données épidémiologiques disponibles en France

Les données françaises sur l'épidémiologie des Sarm sont rapportées en incidence rapportée au total des souches de *S. aureus* isolées, en taux d'attaque pour 100 admissions ou en incidence pour 1 000 journées d'hospitalisation. L'étude EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) qui ne prend en compte que les souches isolées d'hémocultures, retrouve pour la France en 2001 et 2002, 33 % de Sarm avec un intervalle de 21 % à 51 % selon les centres (<http://www.earss.rivm.nl/>).

Les données des enquêtes Raisin ne concernent que les infections nosocomiales. Dans l'enquête de prévalence nationale (un jour donné) Raisin 2001 qui concernait 1533 établissements, *S. aureus* représentait 19,8 % des infections nosocomiales dont 64,2 % de SARM (4). L'enquête Raisin 2002 (478 établissements, 167 988 lits) concernait 8 000 souches de Sarm avec une incidence de 0,68 pour 1 000 journées d'hospitalisation (0,47 à 0,81 selon les régions). Les résultats globaux de l'enquête Raisin 2003 ne sont pas encore rendus publics, mais les résultats pour le CClin Sud-Est (<http://cclin-sudest.univ-lyon1.fr/>) sont les suivants :

- 31,9 % de Sarm (pour 7 053 *S. aureus*) : 27,5 % en courts séjours dont 23,9% en réanimation et 56,2 % en longs séjours ;
- incidence pour 1 000 jours d'hospitalisation : 0,67 ; 0,81 en courts séjours dont 2,9 en réanimation et 0,46 en longs séjours ;
- le taux d'attaque était de 0,47 pour 100 admissions en courts séjours.

Depuis les années 90 la proportion des Sarm dans les hôpitaux français était allée croissant passant de 23 % (3-34) en 1990 à 30 % (6.7-48.3) en 1998, avec une incidence pour 100 admissions de 0,37 en 1990 à 0,55 en 1998 et une incidence pour 1 000 journées d'hospitalisation de 0,40 en 1990 à 0,56 en 1998 (5). Depuis 4 ans, une baisse de l'incidence des Sarm est rapportée pour les services de réanimation, de l'AP-HP, du CClin Paris-Nord (hors AP-HP) et du CClin Sud-Est (6), témoignant de l'efficacité des règles d'hygiène pour limiter la transmission croisée. Le problème restant étant celui de la diffusion des Sarm dans la communauté, et leur réintroduction dans l'hôpital par ce biais.

3. Conclusion

Le CNR des staphylocoques doit compléter le travail des réseaux mesurant l'incidence des Sarm en France et leur évolution, en caractérisant au plan moléculaire les clones majoritaires et en étudiant leur évolution dans le temps. Cette caractérisation est un outil précieux pour définir l'origine plutôt hospitalière des souches de Sarm, reconnaître un clone hospitalier diffusant en dehors de l'hôpital, ou au contraire décrire les caractères des clones strictement communautaires.

Références

1. Oliveira DC, Tomasz A, de Lencastre H. Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis* 2002; 180-9.
2. Robinson DA, Enright MC. Evolutionary models of the emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3926-34.

3. Heym B, Le Moal M, Armand-Lefevre L, Nicolas-Chanoine MH. Multilocus sequence typing (MLST) shows that the 'Iberian' clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* has spread to France and acquired reduced susceptibility to teicoplanin. J Antimicrob Chemother 2002; 50:323-9.
4. Lelievre H, Lina G, Jones ME, Olive C, Forey F, Roussel-Delvallez M, et al. Emergence and spread in French hospitals of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with increasing susceptibility to gentamicin and other antibiotics. J Clin Microbiol 1999; 37:3452-7.
5. Lepelletier D, Richet H. Surveillance et contrôle des infections à *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline dans les hôpitaux français. Bull Epidemiol Hebd 2001; 6.
6. Jarlier V. Bactéries multirésistantes dans les hôpitaux français : des premiers indicateurs au réseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Bull Epidemiol Hebd 2004;32-33:148-151.

Figure 1 - Caractérisation des souches françaises de Sarm du CHU de Lyon par comparaison avec les caractéristiques des grands clones épidémiques mondiaux. Les souches françaises sont désignées par HT suivi du n° de collection et ont été caractérisées selon leur profil de restriction de l'ADN chromosomique par électrophorèse en champ pulsé (ECP), type de séquence de 7 gènes de ménage (ST), complexe clonal (CC) regroupant les ST, type de protéine A (gène *spa*), type de cassette de résistance à la méticilline (SCC*mec*), type *agr*, et principaux gènes (*sea* = gène de l'entérotoxine A, *egc* = enterotoxin gene cluster, *tst* = gène de la toxine du choc toxique staphylococcique TSST1).

