

SARM Producteurs de toxines PVL ou TSST1 Enquête 2008 de l'ONERBA

CS de l'ONERBA
CNR des Staphylocoques



MECHANISMS OF DISEASE

Mechanisms of disease

Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients

Yves Gillet, Bertrand Issartel, Philippe Vanhems, Jean-Christophe Fournet, Gerard Lina, Michèle Bes, François Vandenesch, Yves Piémont, Nicole Brousse, Daniel Floret, Jerome Etienne

Lancet 2002



CDC Home Search Health Topics A-Z

MMWR

Weekly

August 20, 1999 / 48(32):707-710

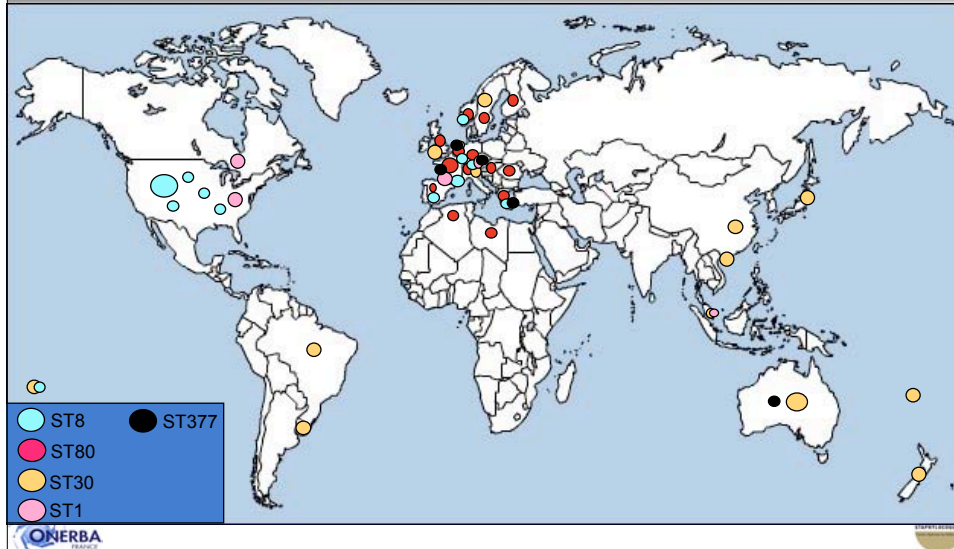
Weekly

August 20, 1999 / 48(32):707-710

Four Pediatric Deaths from Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* -- Minnesota and North Dakota, 1997-1999

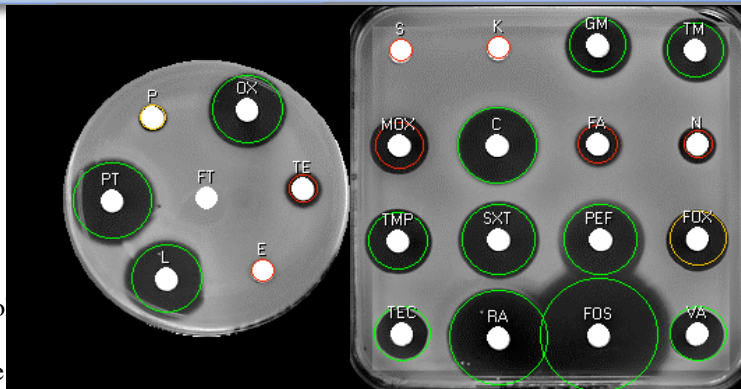


Distribution des SARM-PVL communautaires 2003-2006



SARM-PVL typique européen : ST80

P: penicilline G
 OX: oxacilline
 Fox: cefoxitine
 Va: vancomycine
 L: lincomycine
 E: érythromycine
 Pt: pristinamycine
 Tet: tétracycline
 FA: ac. fusidic
 C: chloramphenico
 PEF: pefloxacin
 Sxt: cotrimoxazole
 Ft: furanes
 RA: rifampicine
 TM: tobramycine
 GM: gentamicine
 FOS: fosfomycine



Résistance **hétérogène** à la méticilline (mais FOX <23 mm)
Sensibilité aux fluoroquinolones, tobramycine, gentamicine
Résistance à la kanamycine, acide fusidique (+/- tétracyclines)

France : SARM-PVL – enquête rétrospective 2000–2003 dans 12 hôpitaux

Caractéristique	2001	2002	2003
SARM	2.647	2.568	1.333
SARM de phénotype ad hoc	21 (0.8%)	17 (0.8%)	9 (0,7%)
SARM disponibles	11	10	6
PVL +	11	10	6
Profil PFGE France	9	10	6
Autre profil PFGE	2 (USA)	0	0



Robert, CMI 2005



Etude ONERBA SARM-PVL 2 : 2004

- Réseaux de l'ONERBA
 - ◆ 59 centres (38 hôpitaux et 21 LAM)
- 6 mois : **Avril – Septembre 2004**
- Prospective
- Recherche du SARM de profil PVL typique Clone ST80
- En collaboration avec le CNR des staphylocoques



ONERBA – SARM-PVL 2 – année 2004

Souche	Total		Hôpitaux		LABM	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<i>S. aureus</i>	13840	(100.0)	11126	(100.0)	2714	(100.0)
SARM	3901	(28.2)	3249	(29.2)	652	(24.0)
Profil PVL	56	(1.4)	55	(1.7)	1	(0.1)
PVL +	54*		49		1	

* 2 souches perdues



- Infections cutanées
 - ♦ 1999–2003
 - ♦ 207 infections cutanées
 - ♦ 22 SARM
 - 3 SARM PVL
 - ♦ (del Giudice, Br J Dermatol 2005)



Toxic Shock Syndrome Toxin 1 = TSST-1

- Connue chez SASM depuis 1978
- Symptomatologie
 - ♦ Choc toxinique, fièvre, rash chez femmes utilisant un certain type de tampon hygiénique (Todd, lancet 1978)
 - ♦ Scarlatine
 - ♦ Infection éruptive+choc du nouveau né
- France
 - 2002–2003: SASM TSST dans + de 42 villes de France (Durand, JCM 2006)
 - 2004–2006 : +275% dans les hémocultures – Réseau Hygiène du Centre (van der Mee–Marquet JCM 2007)



SARM-TSST1 Encore un nouveau SARM !

- Détection chez SARM en **France en 2003**
- Infections communautaires et nosocomiales
 - ♦ Infections nécrotiques
 - ♦ Choc
 - ♦ ++ enfants (dans les premières publications)
- 2 clones
 - ♦ [*agr2*, *SCCmec IV*]
 - ♦ [*agr3*, *SCCmec IV*]
- France – Suisse – Japon – New-York

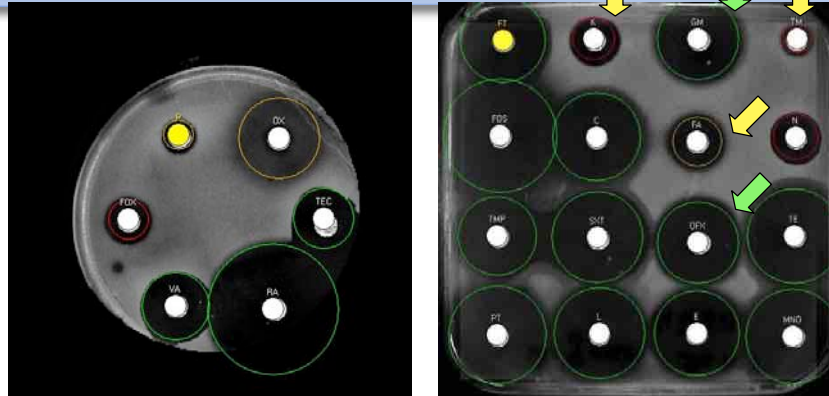


Durand, JCM 2006
Dauwalder, JCM 2008



SARM TSST1 « typique »

(profil 2 de l'enquête ONERBA 2008)

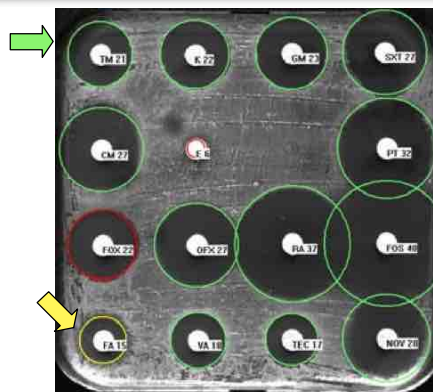


S. aureus ayant une **résistance hétérogène** à la méticilline
sensible aux fluoroquinolones (PEF), à la gentamicine (GM)
résistant à la kanamycine (K) et à la tobramycine (TM) (et [dia TM]<<[dia K] le + souvent)
et à l'ac. fusidique (FA)



SARM TSST1 sensible aux aminosides

(profil 3 de l'enquête ONERBA 2008)



S. aureus ayant une **résistance hétérogène** à la méticilline
sensible aux fluoroquinolones (PEF), à la gentamicine (GM) à la kanamycine (K) et à la
tobramycine (TM)
résistant à l'ac. fusidique (FA)



SARM TSST1 en France

- Infections cutanées
 - ♦ Col-BVH / CNR - 2006
279 infections cutanées communautaires à *S. aureus*
4 SARM TSST1 / 38 SARM (11%)
(Decousser RICA1 2007)
- Bactériémies
 - ♦ Réseau Hygiène du Centre
3 SARM TSST1 / 112 SARM (3%)
(van der Mee-Marquet JCM 2007)



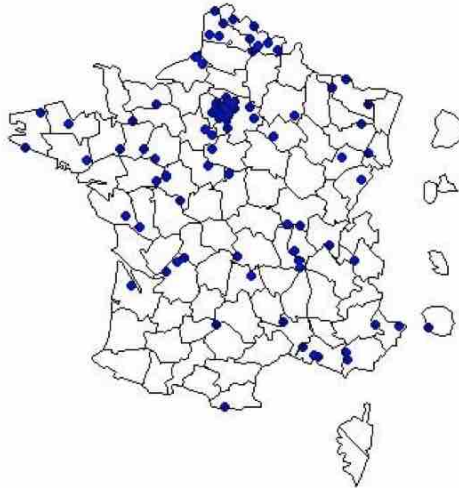
Enquête SARM 2008 : Méthode

- Enquête prospective - **Mai-October 2008**
- Laboratoires des réseaux de l'ONERBA
- Recherche des souches de SARM appartenant à **3 phénotypes particuliers**
 - ♦ S-FQ ; S-Genta ; R-FA ;
 - SARM-PVL (ST80) - phénotype 1
 - SARM-TSST1 - phénotype 2
 - SARM sensible aux aminosides - phénotype 3
- Recueil informations cliniques
- Recueil des souches => *mecA*, toxines, SCC, *agr*, typage (CNR)



Enquête SARM 2008 Résultats préliminaires

- 99 laboratoires



N de souches de *S. aureus* isolées dans les laboratoires participants

- 32.147 souches de *S. aureus*
- 6.614 souches de SARM (21%)
- SARM correspondant au phénotype
 - ♦ 1 (PVL) : 106 souches (1,6%) (0-12)
 - ♦ 2 (TSST1) : 150 souches (2,3%) (0-14)
 - ♦ 3 (S-amino) : 62 souches (0,9%) (0-7)
 - ♦ Total **318 souches**



N de souches de *S. aureus* isolées dans les laboratoires participants

- 25% (n=26) laboratoires sans aucune souche de SARM des 3 phénotypes recherchés
- 57% (n=56) laboratoires sans SARM-PVL
- 42% (n=41) sans SARM-TSST
- 63% (n=62) sans SARM S-amino



Analyse des cas et des souches

318 souches des phénotypes recherchés

- 8 souches « perdues »
- 3 souches non *S. aureus*
- 3 bacilles
- 5 avec plusieurs profils
- 1 sans croissance après repiquage
- 5 *mecA* -
- 1 sans amplification *agr*



Analyse des cas et des souches

- Au total, 300 cas inclus dans l'enquête, mais 292 souches
- **Analyse actuelle = 176 souches/cas**
 - ♦ 1 - PVL = 58 / 95 (61%)
 - ♦ 2 - TSST = 83 / 136 (61%)
 - ♦ 3 - S amino = 35 / 61 (57%)
(par ordre d'arrivée au CNR)



Caractéristiques des malades selon le phénotype de SARM

Variable	1-PVL (n=58)	2-TSST (n=83)	3-S amino (n=35)
Age médian	26 (0,3-78)	43 (0,1-95)	44 (0,1-96)
Sexe Féminin	50%	51%	23%
Isolé ≤ 2 jours	93%	71%	69%
Souche hospit	14%	48%	49%
Prél ^t cutané	78%	39%	51%
Prél ^t respiratoire	10% (1 PN)	25%	17%
Mucoviscidose	0	8%	3%
Hémoculture +	0	8%	20%
ISO	0	4%	9%
Tt antibiotique	57%	55%	60%
Tt chirurgical	46%	12%	9%



Sensibilité aux antibiotiques selon le phénotype de SARM

Variable	1-PVL (n=58)	2-TSST (n=83)	3-S amino (n=35)
<i>S</i> à FQ+G & <i>R</i> à FA	100%	100%	100%
<i>R</i> à Kanamycine	100%	100%	0
<i>R</i> à Tobramycine	0	100%	0
MLS - S	71%	70%	77%
- Ery_R	24%	19%	17%
- Ery+L_R	2%	10%	3%
- Prist_R	3%	1%	3%
<i>R</i> tétracyclines	73% (6 nt)	4% (11 nt)	0% (9 nt)
<i>R</i> rifampicine	0	6%	6%



Analyse génomique et toxinique selon le phénotype de SARM

Variable	1-PVL (n=58)	2-TSST (n=83)	3-S amino (n=35)
<i>agr</i> - 1	0	0	3 (8%)
- 2	3 (5%)	82 (99%)	31 (89%)
- 3	55 (95%)	1 (1%)	1 (3%)
<i>lukSF-PV</i> - <i>edin</i> - <i>etd</i>	55 (95%)	0	0
<i>tst</i>	3 (5%)	74 (89%)	27 (77%)
<i>sec-sed-sel-sem-seo-ser</i>	3 (5%)	62 (74%)	25 (71%)
<i>seo</i>	3 (5%)	83 (100%)	31 (89%)
<i>hly</i>	0	5 (6%)	5 (14%)

agr: accessory gene regulator; *luk*: staph leukocidin; *edin*: epidermal cell diff. factor; *et*: exfoliatin; *tst*: toxic shock syndrome toxin; *se*: staph enterotoxin; *hly*: beta-hemolysin



101 souches de SARM *agr2* et *tst+* Clone « Géraldine »

- « Regroupement » des phénotypes 2 et 3
- Fréquence estimée : **2,5% des SARM**
 - ♦ 86% des souches appartenant aux 2 phénotypes TSST1 et S-aminosides
 - ♦ 73% sont de phénotype TSST1
 - ♦ 27% sont de phénotype S-aminosides
- Age : médiane **44** ans (25% \leq 10 ans)
- **45%** souche « hospitalière »
- **42%** prélèvements cutanés
- 25% prélèvements respiratoires (7/25 Muco)
- 69% S aux MLS, 95% S rifampicine, 1 souche R à tétra
- 86% *sec, sed, sel, sem, seo, ser +*



Discussion SARM PVL clone ST80 en France

Distribution des souches de SARM PVL



Discussion

SARM PVL clone ST80 en France

- Proportion stable parmi les SARM vus à l'hôpital
 - ♦ 2004 : 1,7 %
 - ♦ 2008 : 1,6 %
- Majorité d'infections communautaires (86%) chez des sujets jeunes (med : 26 ans)
- Différent de ce qui est observé aux USA ou certains pays d'Europe
 - ♦ USA : clone ST8:USA300 : 57% des SARM des ISO ou 20% des bactériémies nosocomiales à SARM
(Patel JCM 2007, Seybold, CID 2006)
 - ♦ Grèce : 25% SARM acquis à l'hôpital (Chini SJID 2008)
- Profil homogène
- => continuer la surveillance



Discussion

SARM TSST1 : clone Géraldine *tst+*, *agr2*

Distribution des souches de SARM *tst+*, *agr2*



Discussion

SARM TSST1 : clone Géraldine *tst+*, *agr2*

- Fréquence estimée : **2,5% des SARM** vus à l'hôpital
 - ♦ Plus important que SARM-PVL
 - Donne aussi des infections cutanées (42%)
 - Population jeune (med : 44 ans)
 - Infections communautaires ET nosocomiales (45%), dont bactériémies
 - Profil antibiogramme et toxinique plus hétérogène que PVL
- ⇒ Surveillance ++
- ⇒ Délimiter le spectre des infections communautaires et en particulier cutanées



Conclusion

- SARM-PVL : clone stable en France
- SARM-TSST1 : émergent ++





Mais

- Il existe d'autres clones de SARM PVL et de SARM TSST1 dont les phénotypes n'ont pas été recherchés

(résultats à confirmer par la suite de l'analyse)



Collaborations

	CS de l'ONERBA	
	<ul style="list-style-type: none"> • X. Bertrand – E. Jouy • J. Caillon – JY. Madec • L. Cavalié – A. Merens • Y. Costa – D. Meunier • JW. Decousser – J. Robert • JM Delarbre – D. Trystram • N. Fortineau – A. Vachée • F. Grobost – N. van der Mee • – E. Varon 	<ul style="list-style-type: none"> • F. Vandenesch • J. Etienne • M. Bes • A. Tristan • Techniciennes du CNR
		

Laboratoires participants

AIX EN PROVENCE	CLERMONT-FERRAND	METZ	RANG DU FLIERS
AMBOISE	CLICHY	METZ ARMEES	REIMS
ANGERS	COLOMBES	MONACO	RENNES
ARGENTEUIL	CRETEIL	MONTBRISSON	RODEZ
ARRAS	DUNKERQUE	MONTCEAU LES MINES	ROSCOFF
AUBAGNE	ELBEUF	MONTFERMEIL	ROUBAIX
AULNAY SOUS BOIS	ELBEUF	MULHOUSE	SAINT BRIEUC
AURILLAC	GARCHES	NANCY	SAINT ETIENNE
BAGNOLS SUR CEZE	GRASSE	NANTES	SAINT MANDE
BAYEUX	LA ROCHE SUR YON	NICE	SAINT-AMAND-MONTROND
BERGERAC	LAGNY	NIORT	SAINT-DENIS
BESANCON	LANDERNEAU	ORLEANS	SELESTAT
BETHUNE	LAVAL	ORSAY	SEVRAN
BLOIS	LE HAVRE	PARIS Val de Grace	TOULON
BONDY	LE KREMLIN BICETRE	PARIS Lariboisière	TOULON NAVAL
BORDEAUX ARMEES	LE MANS	PARIS Trousseau	TOULOUSE 9
BOULOGNE-BILLANCOURT	LILLE	PARIS ST- Antoine	TOURCOING
BRON	LIMEIL-BREVANNES	PARIS Pitié-Salpêtrière	TOURS
CAMBRAI	LIMOGES	PARIS STE-Anne	TOURS
CHAMBERY	LOMME	PARIS Cochin	TROYES
CHARTRES	LYON	PARIS Necker	VALENCIENNES
CHARTRES	MANTES LA JOLIE	PARIS Bichat	VANNES
CHERBOURG-OCTEVILLE	MARSEILLE ARMEES	PERIGUEUX	VESOUL
CLAMART	MAUBEUGE	PERPIGNAN	VILLEJUIF
CLAMART HIA	MEAUX	PROVINS	
			

Biologistes Participants

N AISSA	C DENOIX	ME JUVIN	J PUYHARDY
AC AKPABIE	D DESCAMPS	N KASSIS_CHIKHANI	L RASKINE
L ARMAND-LEFEVRE	A DOLOY	G KHATIB	F RICHARDIN
O BARRAUD	PY DONNIO	V LALANDE	J ROBERT
F BERT	B DUBOURDIEU	E LECAILLON	F ROBIN
X BERTRAND	B DUMOULARD	C LEMBLE	JP ROMASZKO
M BES	C ELOY	S LEOTARD	E RONCO
F BESSIS	V ESTEVE	M LEVAST	R SANCHEZ
Y BOUCAUD-MAITRE	M EVEILLARD	N LUIZY	D SANSOT
C BRANGER	F EVREUX	P LUREAU	A SCANVIC
L BRET	C FABE	M M. ROUSSEL-DELVALLEZ	B SOUILLIE
P BRISOU	R FABRE	C MAC-NAB	P STOLIDI
S BROVEDANI	F FAIBIS	C MANGEOL	C TIRY
M CAILLAUX	N FORTINEAU	M MENOVAR	A VACHEE
V CAILLEAUX	S GABRIEL	O MENOUNI	N VAN DER MEE
F CANIS	E GARNOTEL	A MERENS	C VARACHE
B CATTIER	F GIRARD-PIPAU	V MORANGE	M VASSEUR
C CATTOEN	A GOUBARD	MC MOULHADE	J VAUCEL
L CAVALIE	G GRISE	E NICAND	AC VAUTRIN
G CHAMBREUIL	M GUIBERT	MN NOULARD	R VERGEZ-PASCAL
H CHARDON	C GUILLET	P P. LAUDAT	A VERHAEGHE.
Y COSTA	P HARRIAU	F PATEYRON	M VILLEMMAIN
F CREPET	V HERVE	MP PELLETIER	H VU THIEN
C de CHAMPS	E HEUSSE	MP PELLETIER	O ZAMFIR
A DECOSTER	B HEYM	I POILANE	
JW DECOUSSER	C HOMBROUCK-ALET	H PORCHERET	
JM DELARBRE	D JAN	P POUEDRAS	



Les 10 ans de ONERBA Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques

www.onerba.org

