

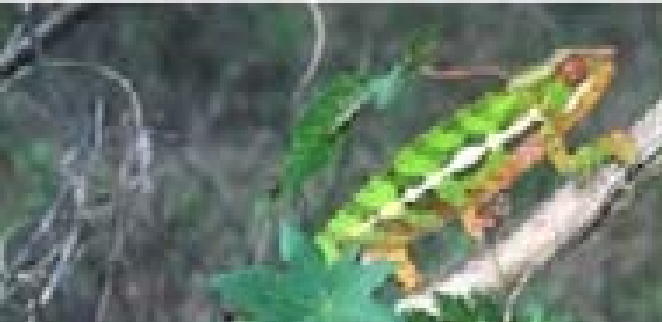
SARM communautaire

Diagnostic bactériologique

Micheline Roussel-Delvallez
CHRU - Lille

Staphylococcus aureus.....





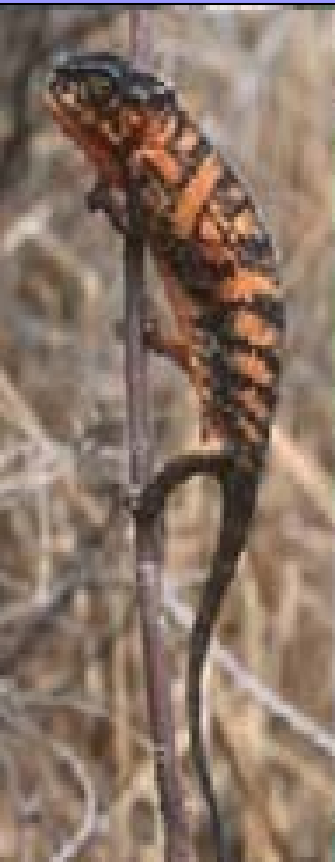
S. aureus pénicilline S



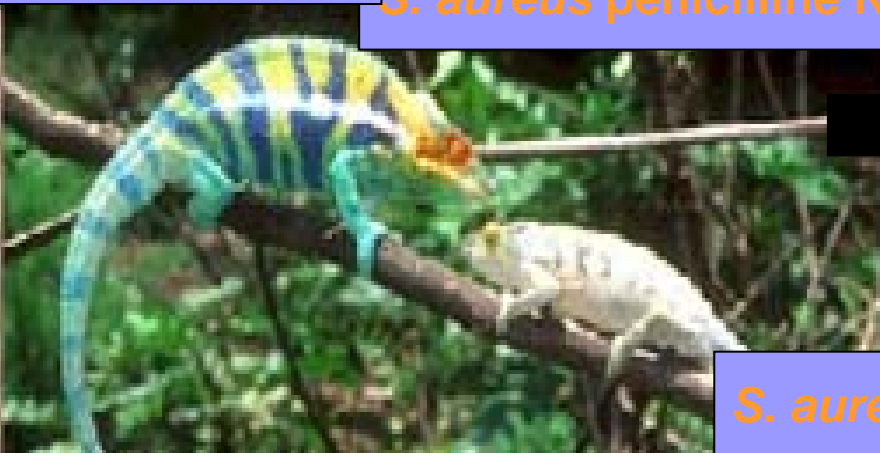
S. aureus pénicilline R



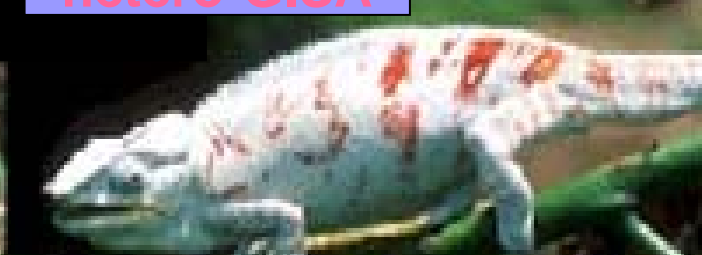
SARM GISA,
hétéro-GISA



SASM



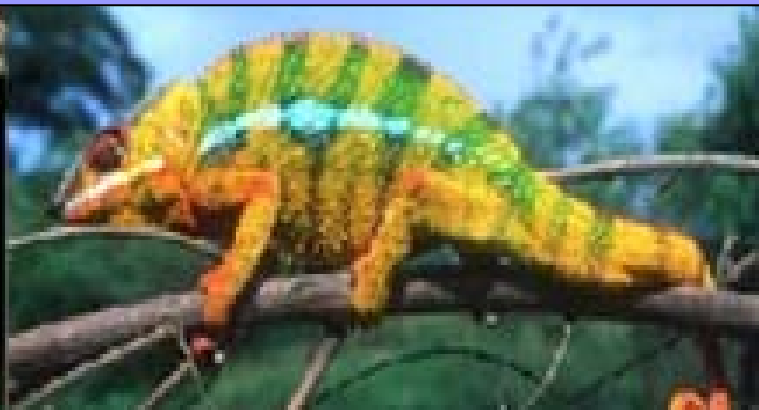
SARM hospitalier



S. aureus et entérotoxine, exfoliatine



SARM communautaire



S. aureus et TSST- 1

Historique (1)

- 1960s: Premier isolement de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), à l'hôpital
- 1990s: Isolement de SARM en ville:
 - Facteurs de risque:
 - Antibiothérapie préalable
 - Hospitalisation récente
 - Drogues IV
 - Dissémination en ville d'une souche acquise à l'hôpital

Etude « SARM en ville »

ONERBA, 33 hôpitaux, 1998-99

Malades	Résultats ONERBA		Hôpitaux publics français (an)*
SARM isolé d'un prélèvement à visée diagnostique	n = 1112	100 %	n = 50 000
< 48 heures après l'admission à l'hôpital	n = 165	15 %	n = 7 500
Sans antécédent d'hospitalisation dans les 2 ans précédents	n = 9	0,8 %	n = 400
Sans antécédent de soins à domicile (HAD....), dans les 2 ans précédents	n = 3	0,27 %	n = 135

*à partir des données nationales ; Péan, Jarlier, Weber. lettre infectiol, 2000,15:158-64

Historique (2)

- Fin 90 début 2000: description d'infections à CA-MRSA chez des patients sans les facteurs de risques habituels
 - Australie
 - USA
- Population touchée:
 - Enfants +++
 - Adultes

Terminologie

- Infection à CA-SARM:
 - Survient chez une personne qui n'a pas été exposée à des soins de santé
- Infection à SARM en ville
 - Survient chez une personne ayant eu des contacts avec du personnel de santé
 - (hémodialysés, cancéreux ...)

Colonisation

- *S. aureus* peut coloniser le naso-pharynx, le périnée ou la peau
- Colonisation le plus souvent asymptomatique, mais possibilité d'infection localisée ou invasive à partir d'une peau lésée ou même intacte
- 1/3 de la population et 50% des patients avec une pathologie chronique peuvent être colonisés par *S. aureus*.
- # Colonisation par SARM chez la personne sans facteurs de risque est très faible:
 - 0,8% à 3% chez l'enfant sain
 - Plus bas encore chez l'adulte

Infection (1)

- Les infections à CA-SARM augmentent depuis les années 90s
 - Chicago: 1990 → 1997: 1% → 8%
 - Texas: 1999 → 2001: X 14 fois
- Facteurs de risque:
 - Minorités: américains africains, indiens, australiens aborigènes....
 - Statut économique
 - Age moyen :23 ans (H-SARM + 68 ANS)

Infection (2)

- Manifestations cliniques:
 - Infections primaires de la peau et des tissus mous:
 - Furoncle
 - Abscès
 - Cellulite
 - Pneumonies nécrosantes sévères

CARACTERISTIQUES CLINIQUES

LIEU	Période	N cas (%) enfants	Diagnostic	Référence
Chicago children's hospital	1993-1995	22 (100)	82% peau / tissus mou 13,5% pneumonie	Herold, JAMA
Hawaï army hospital	1992-1996	14 (43)	93% peau / tissus mou 7% pneumonie	Gorak, CID
Minesota american indian reservation	1997	42 (NA)	89% peau / tissus mou	Groom, JAMA
Minesota multiple laboratory facilities	1996-1998	354 (+50)	84% peau / tissus mou 4% otite, 3% pneumonie 3% ostéomyélite	Naimi, JAMA
Alaska Eskimo village	1999-2000	109 (NA)	100% peau / tissus mou	Baggett, ICHE
Texas children's hospital	2000	63 (100)	89% peau / tissus mou 3% pneumonie 3% ostéomyélite	Sattler, PIDJ
Minesota multiple laboratory facilities	2000	131 (43)	75% peau / tissus mou 7% otite 6% pneumonie	Naimi, CID
France: Lyon, Nantes, Paris, Montbéliard, Alger	1999-2001	14 (57)	79% peau / tissus mou 14% pneumonie	Dufour, CID

CA-SARM et facteurs de virulence

■ Leucocidine de Panton-Valentine

- La plus rarement produite des toxines de *S. aureus* (2 à 5% des souches françaises, 30% des souches africaines). Le locus PVL est porté par un bactériophage présent seulement chez peu de *S. aureus*.
- Gènes *lukS-PV* et *lukF-PV*, permettant l'assemblage d'une toxine dite synergohyménotrope = une protéine de classe S + une protéine de classe F. Ces 2 protéines agissent en synergie sur les membranes cellulaires
- La toxine PVL lyse les polynucléaires et les macrophages en formant des pores transmembranaires et a surtout une activité nécrotique
- Mis en évidence des gènes par PCR

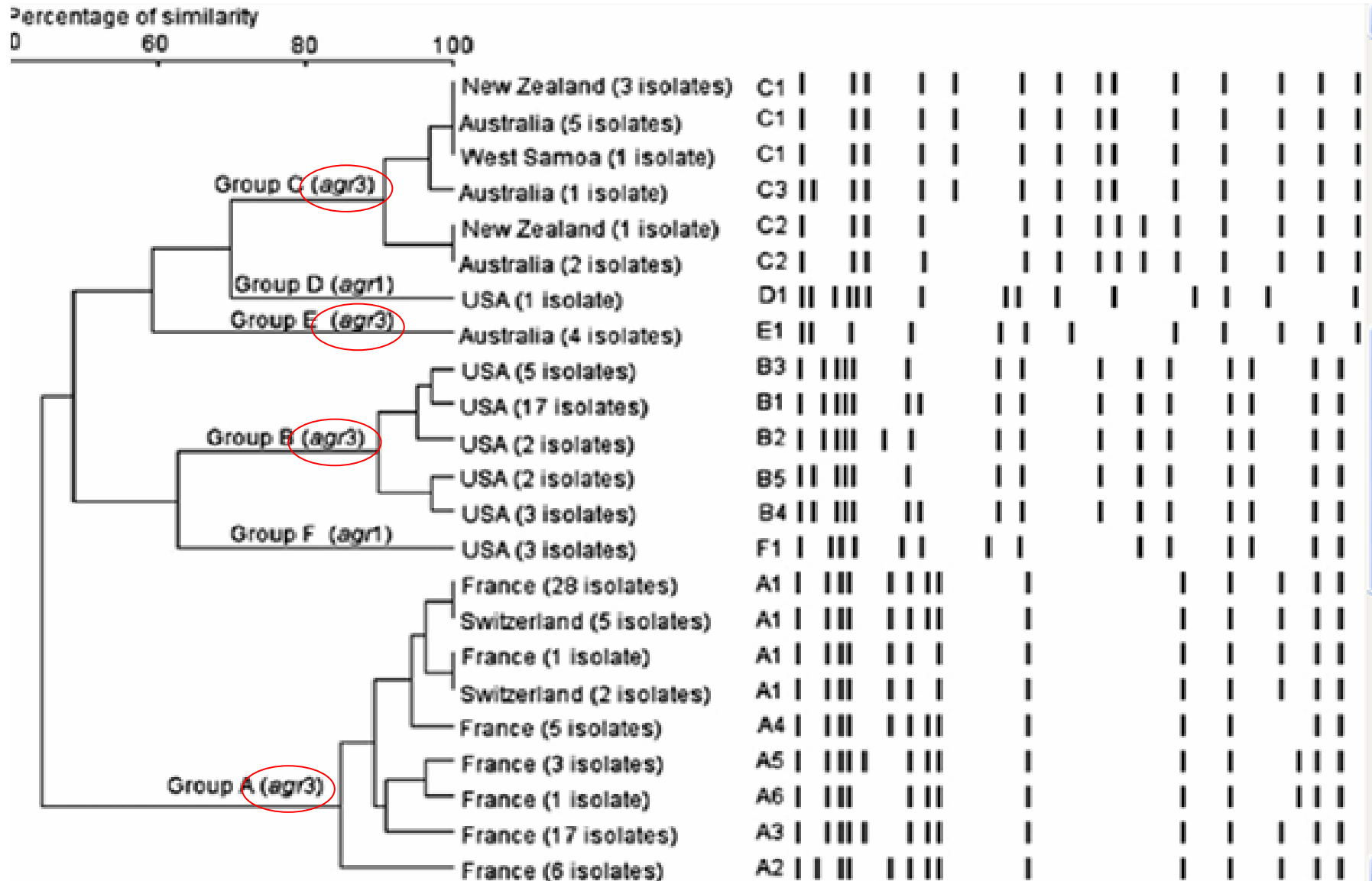
■ Autre leucocidine codée par les gènes *lukE- lukD*

Analyse du fond génétique des CA-MRSA

- Les études en champ pulsé montre que le fond génétique des souches de CA-SARM est différent suivant la région géographique dans lequel il a été isolé avec une prédominance pour le fond agr3
- Parmi les 117 CA-SARM étudiés par Vandenesch, 6 types et 7 sous-types ont pu être différenciés

Analyse du fond génétique des CA-MRSA

par champ pulsé (PFGE)(type A à F et sous -types)



Carte de visite du CA – SARM français

- Gène *mecA* sur une cassette SCC* *mec* type IV
- Groupe *agr3*
- Locus PVL
- Gènes *lukE-lukD*

* SCC= staphylococcal chromosomal cassette

CA-SARM et sensibilité aux antibiotiques

- **TOUT SARM = Résistance à toutes les β -lactamines, due à la présence d'une PLP 2a présentant peu d'affinité pour les β -lactamines.**
- **Cette protéine est codée par le gène *mec A*, qui est porté par un élément mobile = SCC* *mec*, dont il existe 5 types: I, II, III, IVa et IVb.**
- **Les CA-SARM possèdent un élément plus court (SCC *mec* type IV) que les H-SARM d'où leur incapacité à coder pour la résistance à d'autres agents antibactériens**
- **Les CA-SARM sont plus sensibles aux autres antibiotiques que les H-SARM**

* SCC= staphylococcal chromosomal cassette

Les SARM communautaires

SARM = OXACILLINE RESISTANT

- ❑ Gentamicine: S
- ❑ Tobramicine : S
- ❑ **Kanamicine : R**
- ❑ **Fluoroquinolones : S**
- ❑ **Acide Fusidique : I/R**



Antibiotics	EUROPE			USA et OCEANIE		
	MIC50 mg/L	MIC90 mg/L	Range mg/L	MIC50 mg/L	MIC90 mg/L	Range mg/L
<u>Benzyl-penicillin</u>	8	8	0.25–8	16	16	4–32
<u>Oxacillin</u>	16	32	4–64	64	64	16–64
<u>Kanamycin</u>	128	128	128	2	2	2
<u>Tobramycin</u>	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
<u>Gentamicin</u>	1	1	0.5–1	1	1	0.5–2
<u>Erythromycin</u>	0.5	128	0.25– 128	0.25	0.5	0.25– 128
<u>Lincomycin</u>	0.5	0.5	0.5–32	0.5	0.5	0.25–32
<u>Pristinamycin</u>	0.5	0.5	0.12–1	0.5	0.5	0.12–1
<u>Tetracycline</u>	16	16	0.25–16	0.25	0.25	0.25–32
<u>Minocycline</u>	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
<u>Chloramphenicol</u>	4	4	4–8	4	8	4–8
<u>Ofloxacin</u>	0.12	0.12	0.12–0.5	0.12	0.25	0.12–1
<u>Fusidic acid</u>	4	4	0.12–64	0.12	0.12	0.12
<u>Vancomycin</u>	0.5	0;5	0.5–1	0.5	0;5	0.5–1
<u>Teicoplanin</u>	0.5	0.5	0.25–0.5	0.25	0.5	0.25–0.5
<u>Fosfomycin</u>	2	2	0.25–2	1	2	0.25–2

Antibiogramme typique SARM-PVL



Il s'agit d'une souche de *S. aureus* ayant une **résistance hétérogène** à la méticilline, et sensible aux fluoroquinolones (PEF), à la gentamicine (GM) et à la tobramycine (TM); Il est résistant à l'ac. Fusidique (FA) et généralement à la tétracycline (TE).

Pour mettre en évidence la résistance à la méticilline, le CA-SFM recommande dans son communiqué 2004 de dépister cette résistance à l'aide d'un **disque de céfoxitine 30 µg (FOX)** (tableau X p32) car cette méthode est plus sensible.

- diamètre FOX ≥ 27 mm ==> Sensible à la méticilline
- diamètre FOX ≤ 25 mm ==> Résistant à la méticilline
- diamètre entre ces 2 bornes : rechercher *mecA* ou PLP2a

C'est très intéressant pour cette souche parce qu'elle a peu de marqueurs de résistance du SARM

Prévalence des CA-SARM en France

- Deux enquêtes réalisées par l'ONERBA
 - Enquête rétrospective:
 - 2000 - 2003
 - Enquête prospective:
 - 2004

Etude rétrospective : 2000-2003

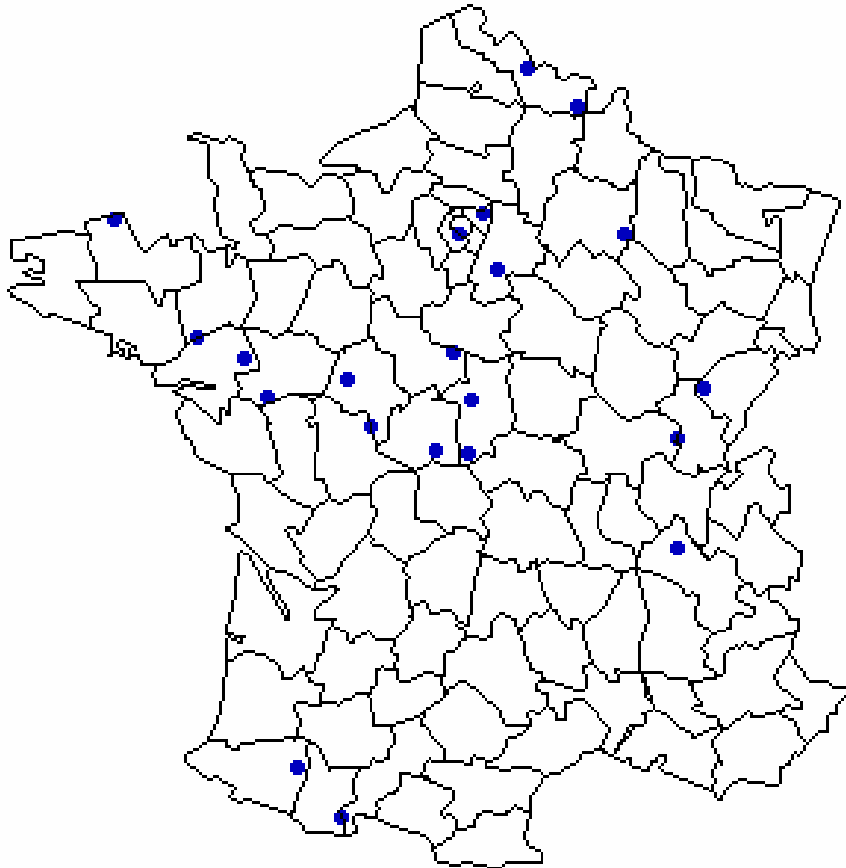
Variable	2000		2001		2002		2003		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
N de laboratoires	6		12		12		12		12	
<i>S. aureus</i>	6661	(100.0)	10355	(100.0)	9995	(100.0)	9814	(100.0)	36825	(100.0)
MRSA	2241	(33.6)	3143	(30.4)	3011	(30.1)	3000	(30.6)	11395	(30.9)
Suspicion PVL-MRSA*	8	(0.4)	32	(1.0)	27	(0.9)	14	(0.5)	81	(0.7)
N soyches testée	0		13	(0.4)	11	(0.4)	11	(0.4)	35	(0.3)
MRSA avec locusPVL	0		13	(0.4)	11	(0.4)	11	(0.4)	35	(0.3)
PFGE° profil A	-		11	(0.3)	11	(0.4)	11	(0.4)	33	(0.3)

* MRSA souches présentant l'antibiotype « PVL »

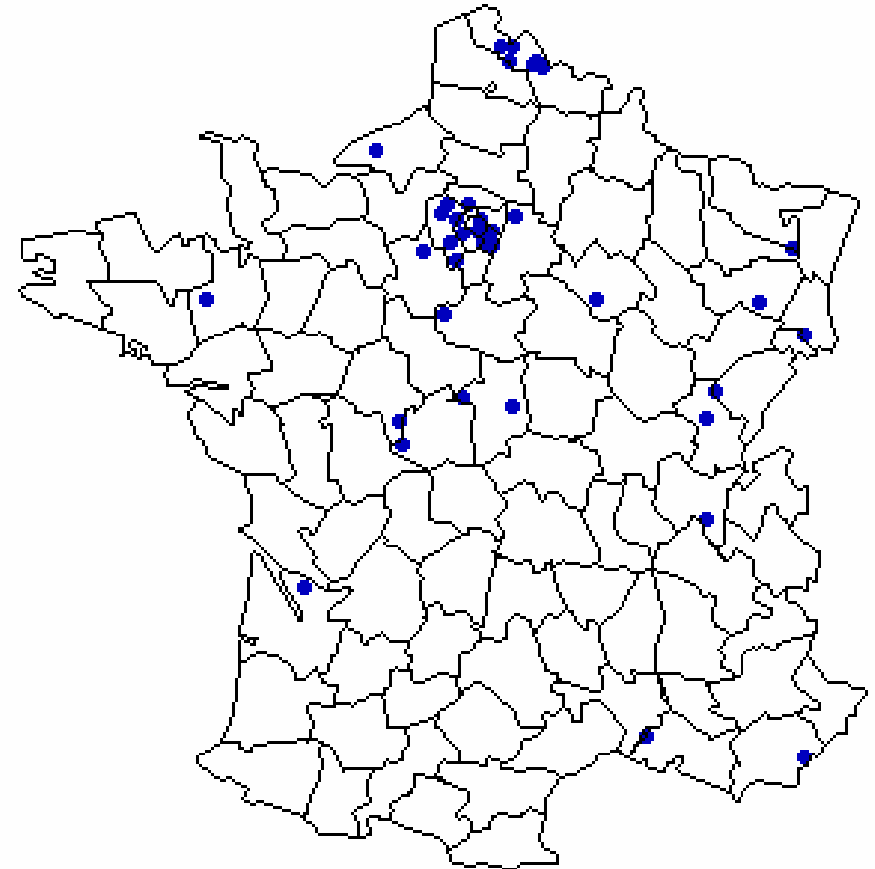
° PFGE : pulse field gel electrophoresis

Etude prospective : centres participants

Laboratoires privés (n=21)



Hôpitaux (n=38)



Total : 59 centres

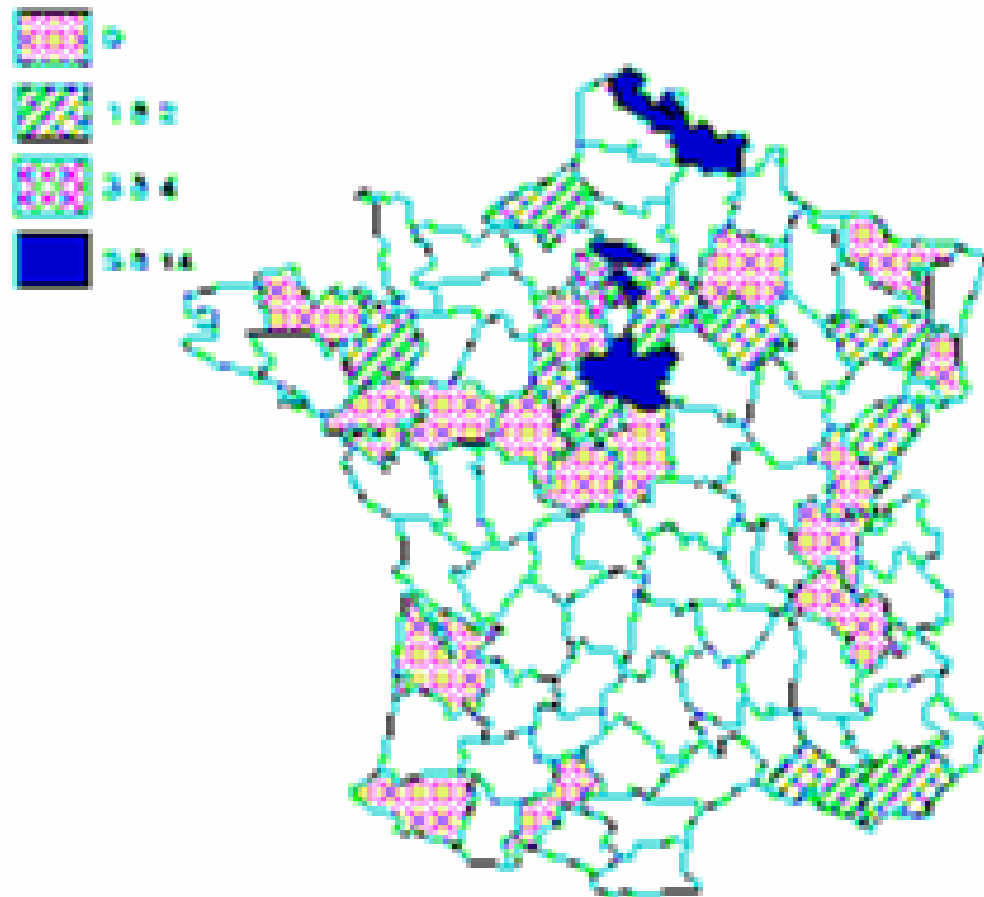
Etude prospective : Résultats

Souche	Total		Laboratoires privés		Hôpital	
	N	%	N	%	N	%
<i>S. aureus</i>	13840	(100.0)	11126	(100.0)	2714	(100.0)
MRSA	3901	(28.2)	3249	(29.2)	652	(24.0)
PVL profil	56	(1.4)	55	(1.7)	1	(0.1)
PVL +	48*	(1,2)	47	(1,4)	1	(0,1)

* 6 autres souches non testées

Enquête prospective ONERBA 2004

Distribution géographique des SARM-PVL



Etude prospective : caractéristiques moléculaires des souches

	agr	PVL	mec A	sea	seb	sec	sed	see	sen	sek	sei	sem	seo	tst	eta	etb	etd	lukED	lukM	edin A/B/C	hib	hig	higV	sccmec
3	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	IV
3	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	IV
3	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	IV
3	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	IV
3	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	IV
3	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	IV
3	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	IV
3	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	IV
3	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	IV
3	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	IV
3	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	IV
3	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	IV
3	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	IV
3	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	IV
3	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	IV
1	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	IVA
2	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	IVA
1	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	IV

Participants

- **AFORCOPI-BIO** : JL. Galinier
- **LAM Aquitaine** : F. Grobost
- **EPIVILLE** : H. Banctel, D. Dye, T. Guffond, M. Langeard, P. Laudat, P. Lièvre, G. Lionsky, C. Mancy, C. May, F. Moulinier, D. Prieur, JP. Verquin, P. Weber
- **AZAY-resistance** : PY. Donnio, J. Robert
- **Col-BVH** : M. Caillaux, P. Chantelat, MC. Demachy, G Desbouchages, F. Faibis, G. Grise, S. Hendricx, F. Laurent, M. Leneveu, G. Michel, B. Pangon, Y. Rio, C. Rolland
- **Département de Microbiologie de Paris** : A. Akpabie, B. Bercot, A. Casetta, S. Coignard, C. Doit, N. Fortineau, B. Heym, C. Lawrence, J. Robert
- **Groupe des Microbiologistes d'Ile de France** : Y. Costa, Y. Péan, A. Scanvic, F. Richardin, E. Vallée
- **Réseau Franche Comté** : X. Bertrand, Y. Huguenin, N. Petitboulanger
- **Réseau d'Hygiène du Centre** : MN. Adam, MN. Bachelier, M. Cahiez, P. Foloppe, P. Harriau, D. Imbault, D. Poisson, N. Van der Mee
- **Réseau des Hôpitaux des Armées** : P. Brisou, P. Dubrous, R. Fabre, E. Garnotel, E. Garrabé
- **Réseau Microbiologie C.CLIN Paris-Nord** : G. Grise, I. Naepels, C. Rolland, M. Roussel-Delvallez, A. Vachée, A. Verhaeghe
- **Réseau Microbiologie C.CLIN Sud-Ouest** : A. Dubouix
- **REUSSIR** : JM. Delarbre, H. Chardon

CONCLUSION (I)

L'association chez *S. aureus* du déterminant de la toxine de Panton – Valentine et du gène *mecA* qui code pour la résistance au β -lactamines a créé une souche redoutable « **un super bug** » dont il faut absolument éviter la diffusion dans la communauté

CONCLUSION (II)

- Signes d'appel bactériologique: antibiotype

SARM , Kana R, Tobra S, Ac fusidique I/R, FQ S

- Signes d'appel clinique: infection cutanée primitive...

**Collaboration bactério-clinique:
recherche par PCR de la PVL**