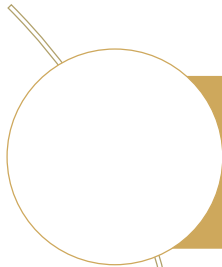
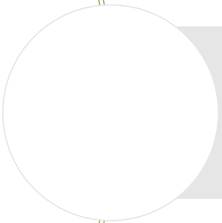


Résistance et virulence des staphylocoques en ville : quoi de neuf ?

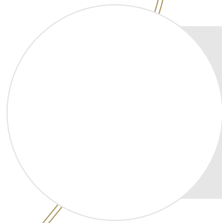
Dr Anne TRISTAN
Directrice du CNR des Staphylocoques



Bilan de l'enquête PRIMO



Quoi de neuf sur les souches productrices d'exfoliatines en France ?



Prochaine enquête CNR Staphylocoques & PRIMO

44^e ANNUÉE DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MICROBIOLOGIE
 LUNDI 16 & MARDI 17 DÉCEMBRE 2024

P-086 PRIMO : étude de la résistance à la métilcilline de *S. aureus* en ville

Suzanne Aegerter^{1,2}, Noémie Bergonzi^{1,2}, Dupuis-Chabert Céline^{1,2}, Lecommande Chantal^{1,2}, Pothier Sophie^{1,2}, Renaudin Caroline^{1,2}, Marie Anne Serrano^{1,2}, Mathieu Olivier-Pascal^{1,2}, Sandrine Trappier^{1,2}, Lucie Leclercq^{1,2}

¹ Université Claude-Bernard Lyon 1, ² Centre National de Référence des Staphylocoques

PRIMO : étude de la résistance à la métilcilline de *S. aureus* en ville
 Adresse : Centre National de Référence des Staphylocoques, 1, rue Pasteur 69622 Villeurbanne Cedex
 Téléphone : 04 72 43 10 00
 Email : primo@univ-lyon1.fr

Introduction

La surveillance de la résistance métilcilline par le réseau PRIMO repose sur le séquençage de la région de l'opéron de *bla*_{MEC} des souches de *S. aureus* isolées en ville. Cette étude vise à évaluer l'impact de la métilcilline sur la résistance à la métilcilline de *S. aureus* en ville.

Objectifs

Caractériser les SARM en ville en termes de diversité, évolution et fond génétique.
 Identifier le rôle de la métilcilline dans le maintien de la résistance à la métilcilline de *S. aureus* en ville.

Méthodes

• Culture des SARM non-métilcillino-résistants isolés de patients de ville de 2010 à 2023 (dans les centres de soins de ville) et les métilcillino-résistants isolés de 2010 à 2023 et de 2015 à 2023.
 • Analyse WGS (métilcillino-résistance, facteurs de virulence, fond génétique et comparaison génomique).
 • Séquençage de la région de l'opéron de *bla*_{MEC} par séquençage à haut débit.
 • Nombre de souches isolées métilcillino-résistantes : 234.
 • Nombre de souches isolées non-métilcillino-résistantes : 244.

Résultats

• Origine des isolats de SARM :
 - 47% de souches métilcillino-résistantes
 - 44% de souches non-métilcillino-résistantes
 - 9% de souches de type sauvage

• Répartition des fond génétiques des SARM en ville :
 - Métilcillino-résistance : 47% de souches métilcillino-résistantes
 - Non-métilcillino-résistance : 44% de souches non-métilcillino-résistantes
 - Type sauvage : 9% de souches de type sauvage

Conclusion

Cette étude nous a permis de faire un état des lieux des SARM circulants en France, notamment en matière de diversité génétique. Elle a permis de mettre en évidence l'impact de la métilcilline sur la résistance à la métilcilline de *S. aureus* en ville.

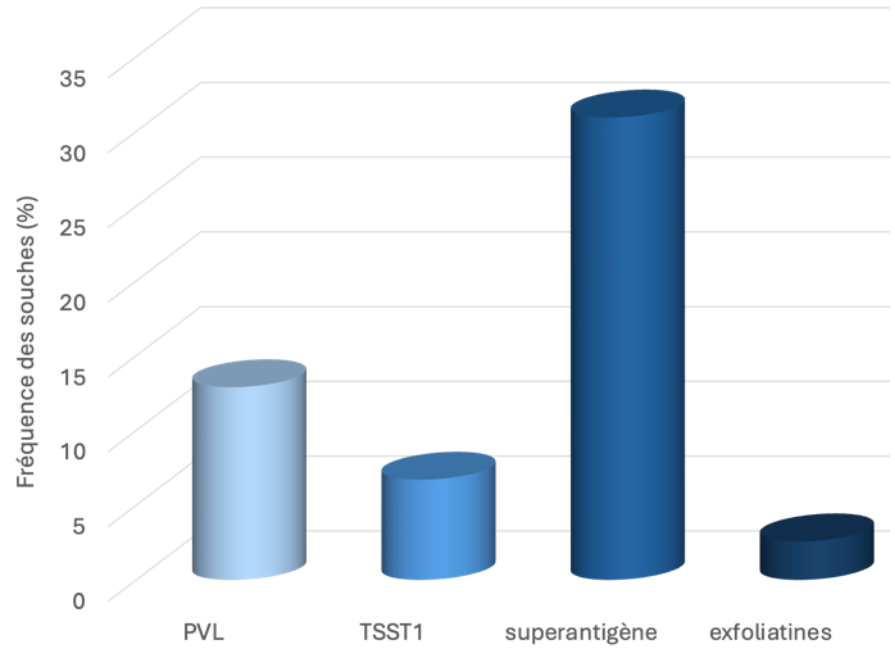
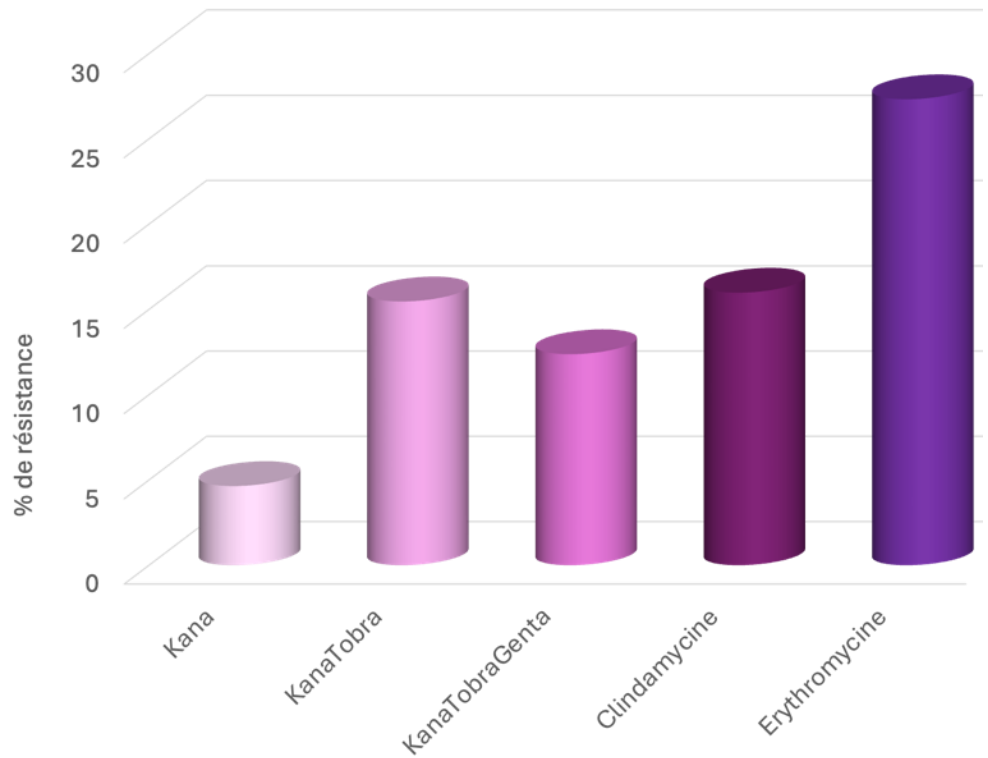
- Collecte des **SARM** non redondants isolés de **prélèvements à visée diagnostique** chez des patients de ville (hors secteur médico-social) et les métadonnées associées entre le 02/10/2023 et le 17/11/2023.

- **Analyses :** Virulome – Résistome – Assignment clonale

- PCR multiplex : *mecA/mecC/gyr, agr 1/2/3/4*
- WGS (Illumina)

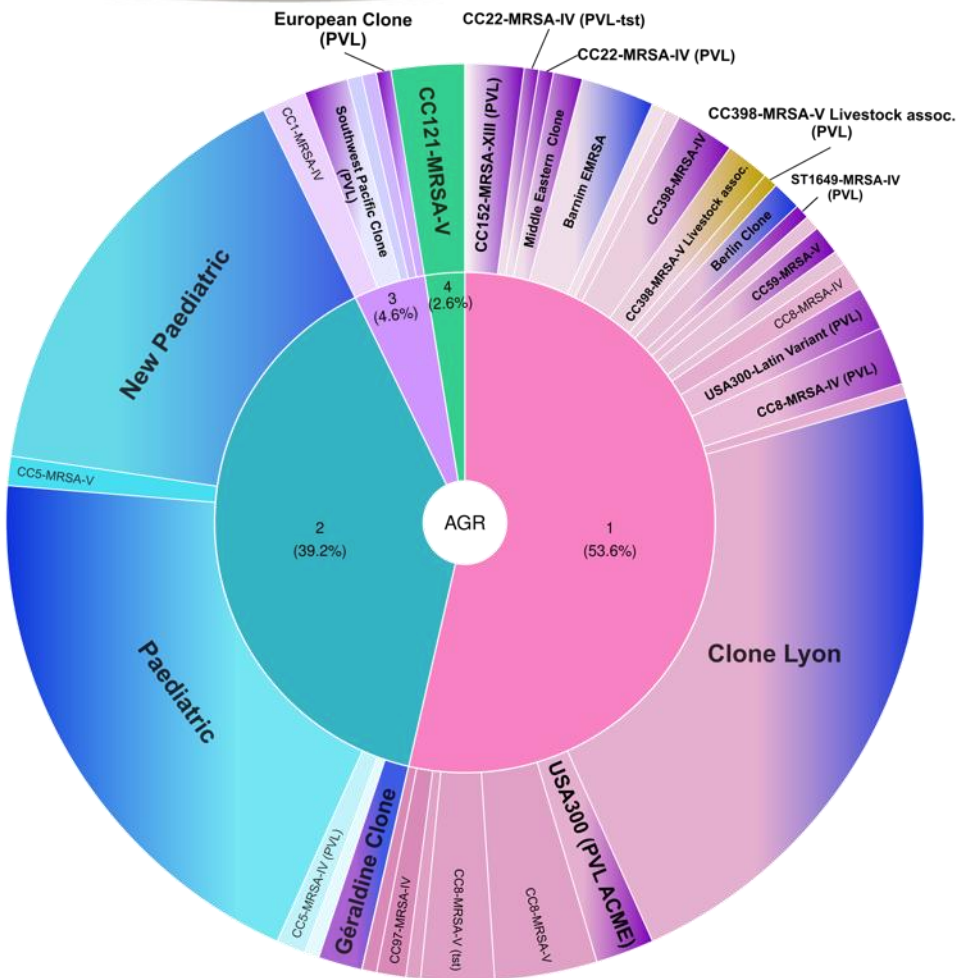
Galerie Vitek AST – P668

- **Objectif :** réaliser à terme un **suivi dans le temps et l'espace** des SARM de ville.
- **Données :**
 - **24** laboratoires ayant effectivement participé à l'enquête
 - Nombre de souches totales réceptionnées : **214**



- Résistance aux **macrolides**
- Résistance aux **aminosides**
 - Résistance KTG à suivre

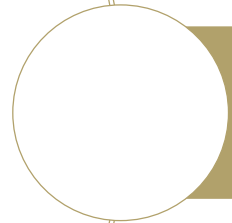
- PVL ≈ 13% des souches
- TSST-1 ≈ 7% des souches
- Superantigène (SEA, SEB, SEC) > 30%
- Émergence : **SARM producteur d'exfoliatines**



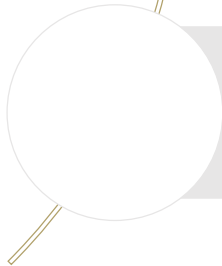
- Majorité de clones « liés aux soins » e.g. Paediatric & New Paediatric, clone Lyon
- Clones communautaires majoritaires : CC152-MRSA-XIII, USA300 et Latin Variant, Southwest Pacific Clone, **CC121-MRSA-V (production d'exfoliatines)**
- Clones d'origine animale : CC398-MRSA-V



Bilan de l'enquête PRIMO

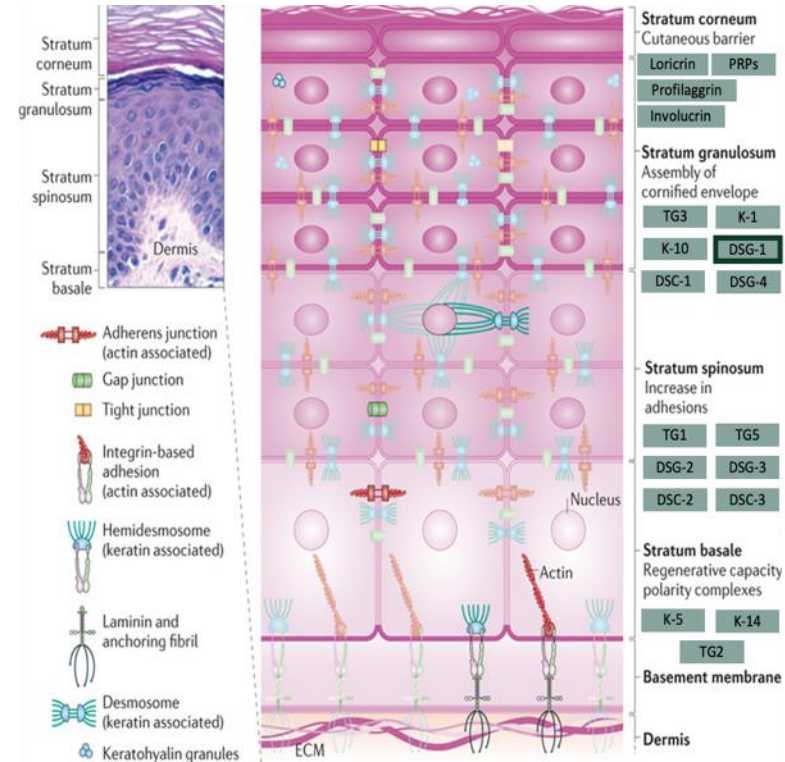


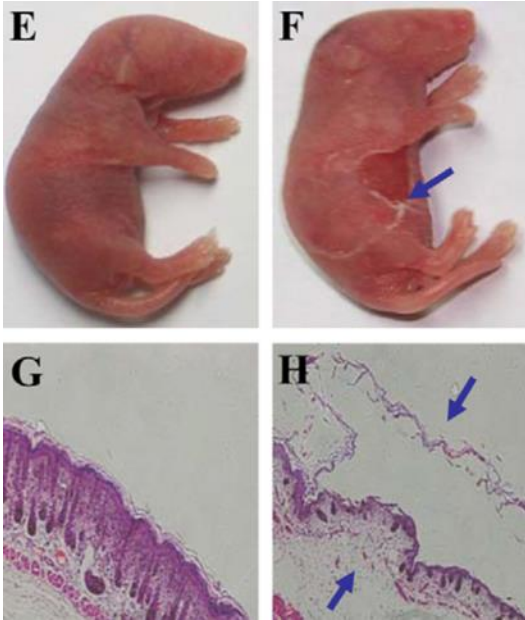
Quoi de neuf sur les souches productrices d'exfoliatines en France ?



Prochaine enquête CNR Staphylocoques & PRIMO

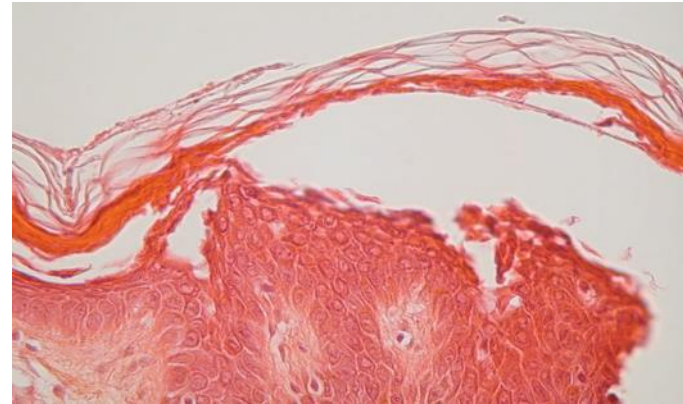
- Les plus prévalentes chez l'homme :
 - **ETA & ETB = sérine protéases** trypsine like
 - Gène *eta* = phage
 - Gène *etb* = plasmidique
- Autres exfoliatines :
 - ETD
 - ETC (cheval) et ETE (homme et animal)
- **Cible** de ETA et ETB
 - **Desmogléine 1 (Dsg1)**, famille des **cadhérines**
 - Protéine transmembranaire à passage unique
 - Grands domaines extracellulaires et cytoplasmiques
 - Composant structurel des héli-desmosomes des kératinocytes





PLoS One. 2011;6(7):e23145.

- Clivage **spécifique** de Dsg1
 - perturbe les héli-desmosomes
 - formation de vésicules
 - perte de l'épiderme supérieur
- Scission au niveau du ***stratum granulosum***



Contexte épidémiologique en Europe

2000s

- Épidémies d'impétigo et de SSSS : CC121-MSSA R à l'acide fusidique en Europe, y compris en France

→ **Clone épidémique européen d'impétigo résistant à l'acide fusidique (EEFIC)**

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2009) **63**, 420–422
doi:10.1093/jac/dkn456
Advance Access publication 1 November 2008

Presence of the epidemic European fusidic acid-resistant impetigo clone (EEFIC) of *Staphylococcus aureus* in France

F. Laurent*, A. Tristan, M. Croze, M. Bes, H. Meugnier, G. Lina, F. Vandenesch and J. Etienne

2010s

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, May 2007, p. 1505–1510
0095-1137/07/\$08.00+0 doi:10.1128/JCM.01984-06
Copyright © 2007, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

2020s

Vol. 45, No. 5

Characterization of the Epidemic European Fusidic Acid-Resistant Impetigo Clone of *Staphylococcus aureus*⁷

A. J. O'Neill,¹ A. R. Larsen,² R. Skov,² A. S. Henriksen,³ and I. Chopra^{1*}

Antimicrobial Research Centre and Institute of Molecular and Cellular Biology, University of Leeds, Leeds LS2 9JT, United Kingdom¹;
Department of Research and Development, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, DK-2300 Copenhagen, Denmark²;
and LEO Pharma, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Denmark³

Contexte épidémiologique en Europe

2000s

- Épidémies d'impétigo et de SSSS : CC121-MSSA R à l'acide fusidique en Europe, y compris en France
- **Clone épidémique européen d'impétigo résistant à l'acide fusidique (EEFIC)**

2010s

- ↑ l'EEFIC dans certains pays
- ↓ dans d'autres

2020s

Research Article

The decline of the impetigo epidemic caused by the epidemic European fusidic acid-resistant impetigo clone: an 11.5-year population-based incidence study from a community in Western Norway

Sverre Rørtveit ✉, Dag Harald Skutlaberg, Nina Langeland & Guri Rørtveit
Pages 832-837 | Received 16 May 2014, Accepted 16 Jul 2014, Published online: 17 Sep 2014

JOURNAL ARTICLE

Spread of the epidemic European fusidic acid-resistant impetigo clone (EEFIC) in general practice patients in the south of The Netherlands

M. I. A. Rijnders, P. F. G. Wolfs, R. M. Hopstaken, M. den Heyer, C. A. Bruggeman,
E. E. Stobberingh ✉

Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Volume 67, Issue 5, May 2012, Pages 1176–1180,

Contexte épidémiologique en Europe



2000s

- Épidémies d'impétigo et de SSSS : CC121-MSSA R à l'acide fusidique en Europe, y compris en France

→ Clone épidémique européen d'impétigo résistant à l'acide fusidique (EEFIC)

2010s

- ↑ l'EEFIC dans certains pays
- ↓ dans d'autres

2020s

- Émergence de variants résistants à la **mupirocine** de l'EEFIC
- Détection et **émergence du clone CC121-MRSA**
- CNR français : ↑ **des infections** associées aux exfoliatines

RESEARCH

Emergence and spread of a mupirocin-resistant variant of the European epidemic fusidic acid-resistant impetigo clone of *Staphylococcus aureus*, Belgium, 2013 to 2023

Nicolas Yin¹, Charlotte Michel¹, Nadia Makk¹, Ariane Deplano¹, Allsha Mills², Benoît Prevost¹, Veronique Yvette Mlende-Dey¹, Marie Hallin^{3,4}, Delphine Martiny^{4,5,6}

RAPID COMMUNICATION

Spread of the FAR-MRSA clone, a fusidic acid- and meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST121, Europe, 2014 to 2024

Louise Roer¹, Nicolas Yin², Olivier Denis³, Karuna EW Vendrik³, Romy D Zwitink³, Daan W Notermans³, Monique Perrin⁴, Kirstin Khonyongwa⁴, Anne Tristan⁵, Benjamin Youenou⁵, Franziska Layer-Nicolaou⁶, Guido Werner⁶, Hege Enger⁷, Emily Charlotte Henry Eikrem⁷, Jessica Darenberg⁸, Barbro Mäkitalo⁸, Magnus Paulsson⁹, Jonas Björkman¹⁰, Hong Fang¹¹, Erika Tång Hallbäck¹², Martin Sundqvist¹³, Laura Lindholm¹⁴, Kartyk Moganeradj¹⁵, Silvia Garcia-Cobos¹⁶, Javier E Cañada-García¹⁶, Barbara Juliane Holzknicht^{17,18}, Helle Brander Eriksen¹⁷, Morten Hoppe¹⁷, Mette Damkjær Bartels^{18,19}, Jose Alfredo Samaniego Castruita¹⁹, Tinna Ravnholt Urth⁴, Anders Rhod Larsen²⁰, Andreas Petersen²¹

OUTBREAKS

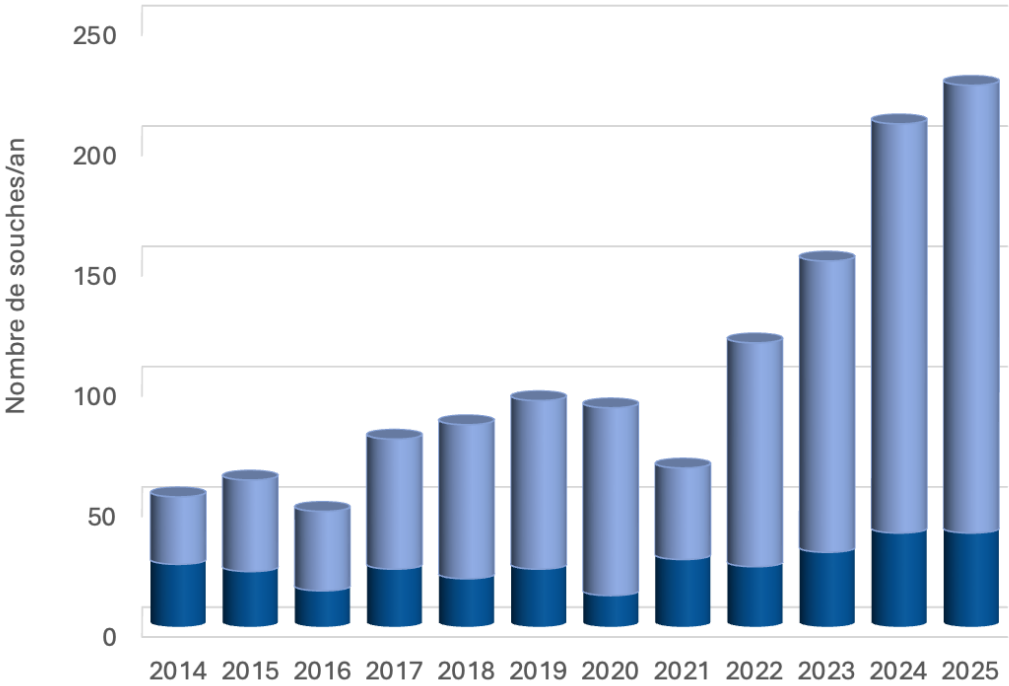
An unusual outbreak in the Netherlands: community-onset impetigo caused by a meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* with additional resistance to fusidic acid, June 2018 to January 2020

Karuna E.W. Vendrik^{1,2}, Ed J. Kullper^{1,2}, Marieke Dimmendaa³, Welmoed Silvis⁴, Els Denle-Verhaegh⁵, Annemarie de Boer⁶, Bent Postma⁵, Annelot F. Schoffelen¹, Wilhelmina L.M. Rulljs¹, Fleur M.H.P.A. Koene^{7,8}, Mariska Petrigiani⁷, Marlët Hooiveld⁹, Sandra Witteveen¹, Leo M. Schouts¹, Daan W. Notermans¹, MRSA consortium¹⁰



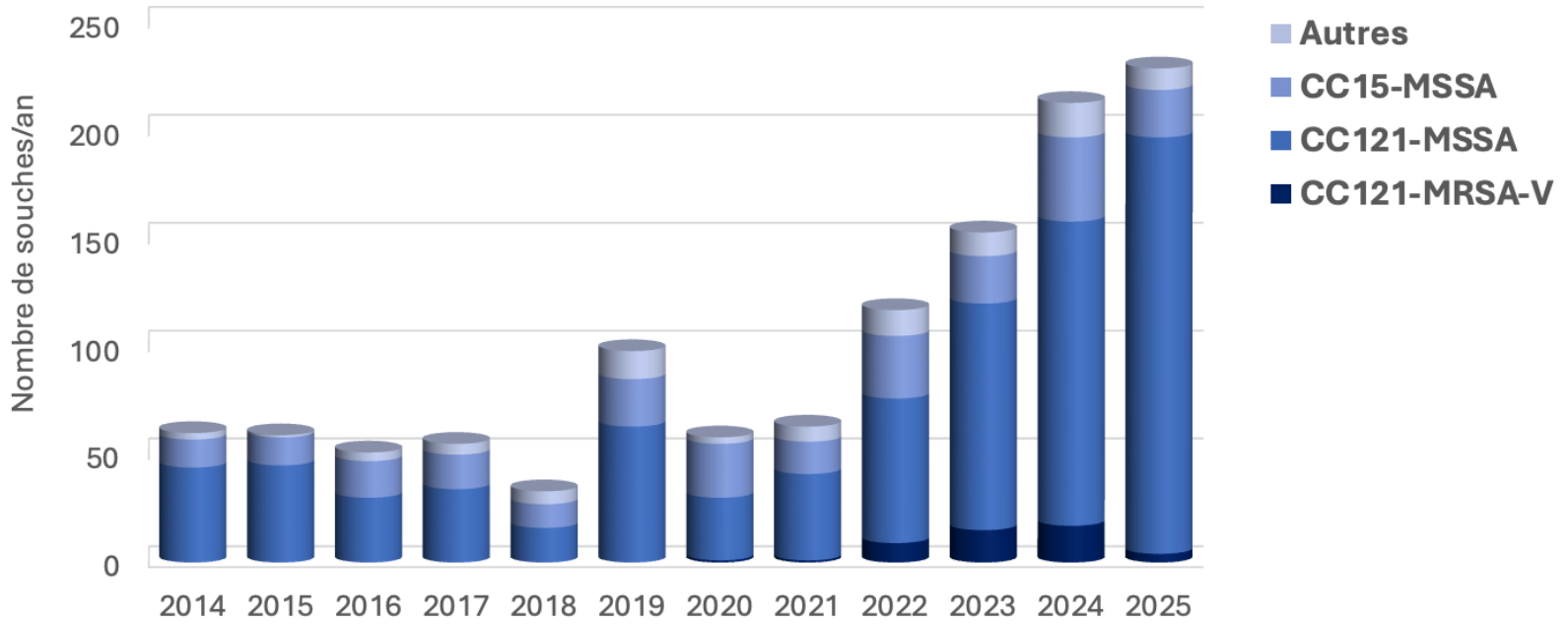
Modification de l'épidémiologie

■ SSSS ou mild-SSSS ■ Impétigo bulleux



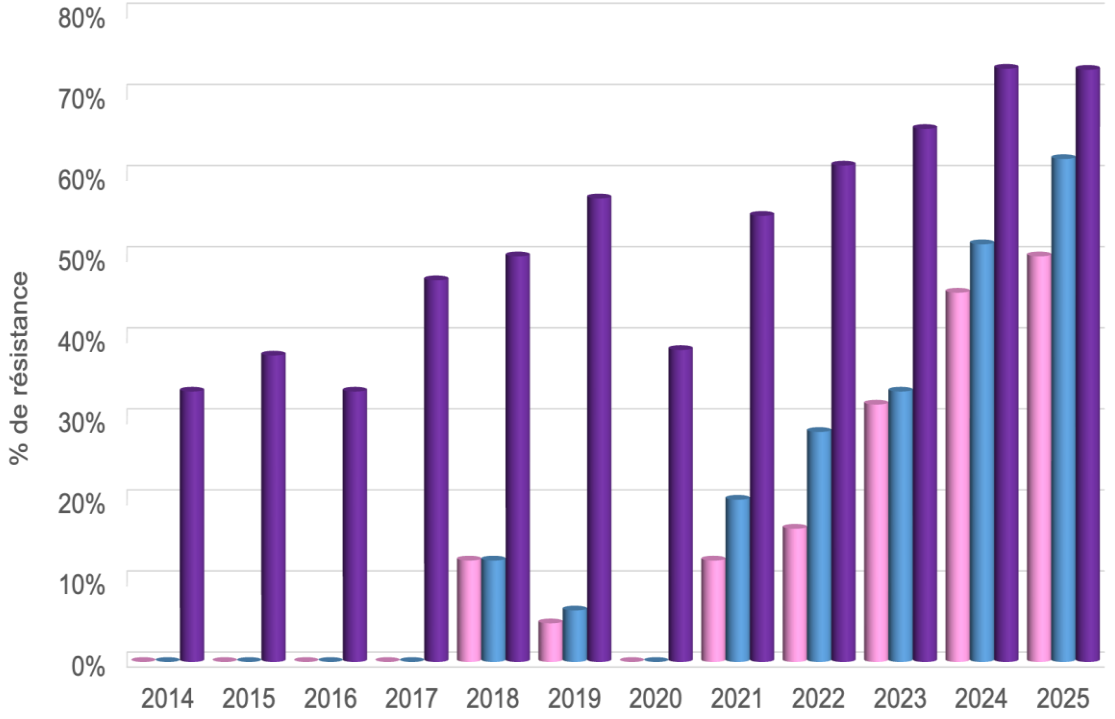
- ↗ du nombre de souches reçues
- ↗ de l'âge médian : de 4.5 ans à 8.6 ans
- Depuis 2023 :
 - ↗ cas groupés communautaires
 - ↗ récurrences
 - 5 clusters nosocomiaux

Fonds génétiques en France



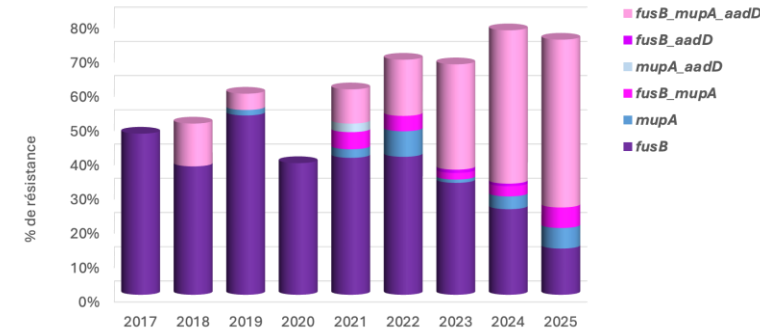
○ **SASM CC121** producteurs d'exfoliatines :

- ↗ de la résistance à l'**acide fusidique** (gène *fusB*)
- ↗ de la résistance à la **mupirocine** depuis 2021 (gène *mupA*)
- ↗ de la résistance aux **aminosides** (gène *aadD* : kana, tobra)



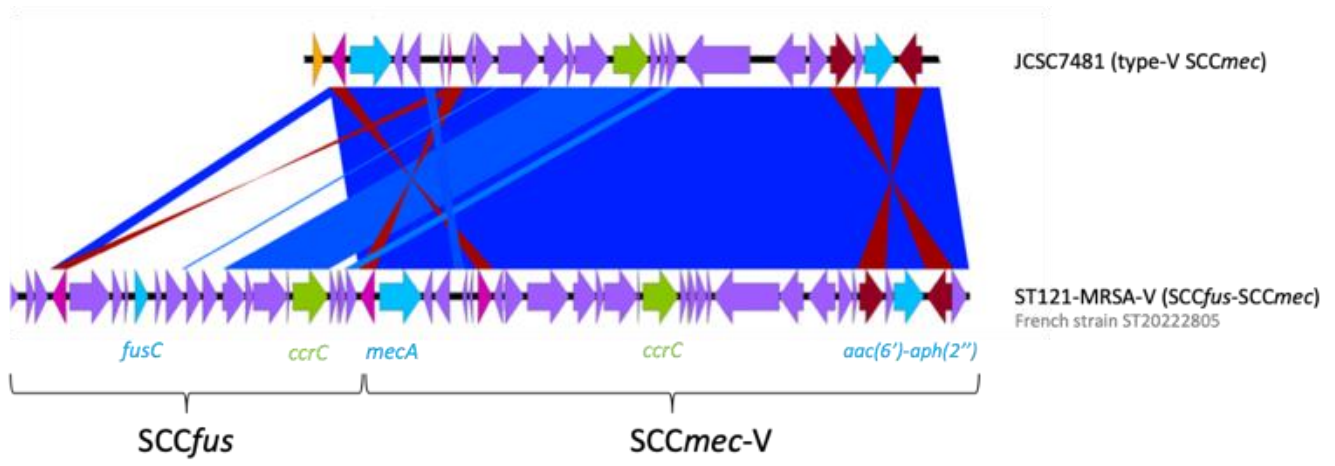
RESEARCH
Emergence and spread of a mupirocin-resistant variant of the European epidemic fusidic acid-resistant impetigo clone of *Staphylococcus aureus*, Belgium, 2013 to 2023
Nicolas Yin¹, Charlotte Michel¹, Nadia Makki¹, Ariane Deplano¹, Aïcha Mills¹, Benoît Prevost¹, Veronique Yvette Mienzie-Deyl¹, Marie Nellin^{1,2}, Delphine Martiny-Bar^{1,2}
Yin N et al. Euro Surveill. 2024 May;29(19):2300668.

• ↗ du cumul de résistances



Émergence du CC121-MRSA

- **Résistance** : ilot SCC original (acide fusidique, Kana/Tobra/Genta)



Clones majeurs CC121

- EEFIC
- CC121-MSSA *fus*/KTG/*mup*
- CC121-MRSA-V

Résistances

- KTG
- KT
- *fusB*
- *fusC*
- *mupA*
- *mecA*

Toxines

- *etA*
- *etB*
- *etA et etB*

ST121-MRSA-V

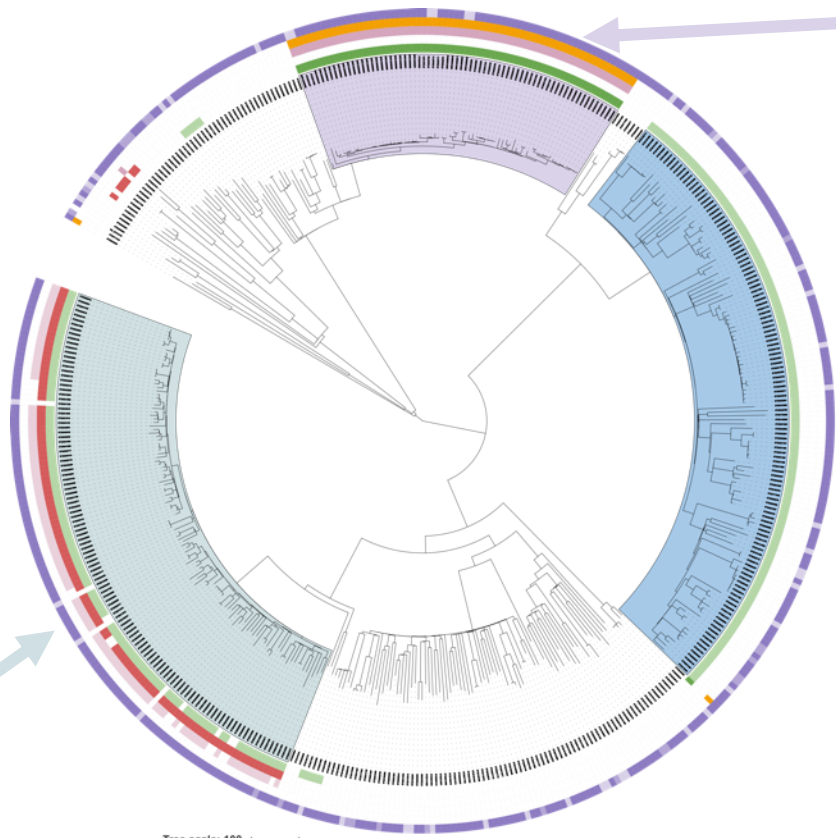
- *etA* et *etB*
- KTG
- *fusC*
- *mecA*

ST121-MSSA EEFIC Clone

- *etA* et *etB*
- *fusB*

ST121-MSSA

- *etA* et *etB*
- KT
- *fusB*
- *mupA*



Tree scale: 100



S. intermedius
SIET



S. pseudintermedius
ExpA et ExpB



En 2025 au CNR :
S. sciuri
Petit garçon de 5 ans
Un chien
ExhC

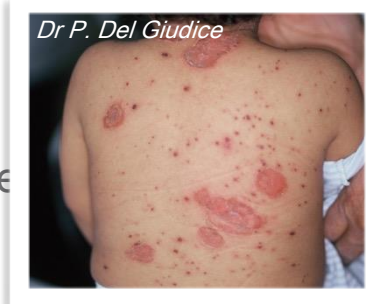
Lésions typiques d'impétigo
S. pseudintermedius
NGS : **ExpA** + SIET
Article en cours de publication ExhB



S. chromogenes
S. hyicus
SHETB, ExhA, ExhB, ExhC, ExhD

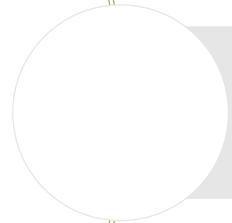
Conclusions SA producteurs d'exfoliatines

- Augmentation de la médiane d'**âge**
- Augmentation des **cas groupés** et **récidives**
- Augmentation de la résistance aux traitements de référence
 - SASM : 60% R à la **mupirocine**
 - Émergence **SARM** donc R amoxicilline + acide clavulanique
- Modification des **recommandations** ?
- Nécessité d'une **surveillance** européenne

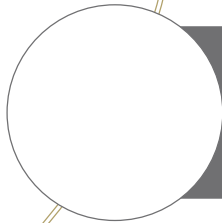




Bilan de l'enquête PRIMO



Quoi de neuf sur les souches productrices d'exfoliatines en France ?



Prochaine enquête CNR Staphylocoques & PRIMO



- Collecte
 - des **SARM** non redondants isolés de **prélèvements à visée diagnostique** chez des patients de ville (hors secteur médico-social) et les métadonnées associées période à définir (entre 01/10/2020 et 15/11/2026 ?).
 - + **5 souches de SASM isolées d'infections cutanées** (pas de colonisation ni de portage)
- Analyse / **NGS** : mécanismes de résistance, facteurs de virulence et fond génétique et comparaison génomique
- Objectif : réaliser à terme un **suivi dans le temps et l'espace** des SARM de ville et détecter l'émergence de nouvelles résistances.

J'envoie au CNR ou pas ?

- Plutôt une souche d'infection que de portage
- Si infection grave ou atypique
- Si nécessité de décontamination
- Si épidémie
- En fonction de la clinique...

- Si doute :  et/ou 

MERCI à tous ceux qui nous envoient des souches

MERCI à toute l'équipe du CNR

« Au lieu de s'ingénier à tuer les microbes dans les plaies, ne serait-il pas plus raisonnable de ne pas en introduire »