

Staphylococcus aureus résistant à la méticilline: 15 ans de surveillance moléculaire en Suisse romande

Dr DOMINIQUE S. BLANC^{a,p}, Dr BRUNO GRANDBASTIEN^a, Dr FRANK BALLY^b, Dr RETO LIENHARD^c, MARIE-LISE TRITTEN^c, Dr OLIVIER CLERC^d, Dr DOMINIQUE FRACHEBOUD^e, Dr STEFAN PFISTER^e, Pr CHRISTIAN CHUARD^f, MARIANNE BURR^g, Dre YVONNE SCHMIEDEL^g, Dre NADIA LIASSINE^{h,i,j,k}, GÉRALDINE JOST^{g,h,i,j,k}, Dr GIUSEPPE TOGNI^l, Dre VALERIA DI LORENZO^m, Dre AURELIE JAYOLⁿ, Dr GUY PROD'HOM^o, Pr GILBERT GREUB^o et Dre LAURENCE SENN^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 724-8 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.777.724

Depuis l'introduction des antibiotiques, des vagues successives de clones de *Staphylococcus aureus* sont apparues, chacun avec un profil de susceptibilité aux antibiotiques et de virulence caractéristique. Nous rapportons ici les résultats d'une surveillance épidémiologique moléculaire de *S. aureus* résistant à la méticilline (MRSA) en Suisse romande entre 2006 et 2020 montrant l'émergence et la disparition de clones connus pour leur dissémination internationale, ainsi que l'apparition sporadique d'autres clones internationaux. Depuis 2012, une diminution marquée de l'incidence des cas attribuable à la biologie des clones et aux mesures de contrôle prises dans les hôpitaux est observée. Ces résultats nous montrent l'importance d'une surveillance continue afin de mieux évaluer le fardeau que représente ce germe multirésistant dans notre région.

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: 15 years of molecular epidemiology in Western Switzerland

Since the introduction of antibiotics, successive waves of *Staphylococcus aureus* clones occurred, each one having characteristic susceptibility pattern to antibiotics and virulence factors. We report here the results of a molecular epidemiological surveillance of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) in French-speaking Switzerland between 2006 and 2020 showing the emergence and disappearance of clones known for their international dissemination, and the sporadic appearance of other international clones. Since 2012, a marked decrease in the incidence of cases attributable to the biology of the clones and to the control measures taken in the

hospitals has been observed. These results highlight the importance of continuous surveillance in order to better assess the burden of this multi-resistant pathogen in our region.

INTRODUCTION

Staphylococcus aureus est responsable aussi bien d'infections communautaires que nosocomiales et est connu pour sa capacité à devenir résistant aux antibiotiques. Des études phylogénétiques ont montré que les infections causées par des souches résistantes aux antibiotiques se produisent souvent par vagues épidémiques liées à des clones performants. *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM ou MRSA) en est un exemple. Peu après l'introduction de la méticilline en 1960, le clone archaïque ST250 a été à l'origine de la première vague d'infections à MRSA. Ce clone possédait la première cassette chromosomique staphylococcique (SCCmec-I) décrite, qui contient le gène *mecA* responsable de la résistance à la méticilline. Il a provoqué diverses épidémies dans les hôpitaux et sa présence s'est prolongée dans les années 70 sous la forme du clone ibérique (ST247-I). Le milieu et la fin des années 70 ont vu l'émergence de nouvelles souches de MRSA contenant les nouvelles cassettes SCCmec-II et SCCmec-III, à l'origine des épidémies actuelles de MRSA dans les établissements de soins (HA-MRSA). Deux décennies plus tard sont apparues des souches de MRSA associées à la communauté (CA-MRSA), génétiquement différentes des HA-MRSA et contenant des cassettes plus petites et plus mobiles, majoritairement les SCCmec-IV et V. Elles sont en majorité sensibles à la plupart des antibiotiques autres que les bêta-lactamines et portent souvent un facteur de virulence, la leucocidine de Pantone-Valentine (PVL). En outre, des clones de MRSA associés au bétail (LA-MRSA) sont apparus, à l'origine de cas dans des fermes d'élevage et chez des agriculteurs.¹

Au tournant du troisième millénaire, la prévalence des MRSA dans les infections profondes à *S. aureus* atteignait 30 à 50% dans plusieurs pays européens.² La stratégie «Search and destroy» implémentée dans les hôpitaux hollandais au cours des années 90³ a permis de maintenir une prévalence basse dans les pays qui l'ont strictement appliquée. Depuis les années 2000, de nombreux pays ont mis en place des mesures de prévention et de contrôle de l'infection et les taux de *S. aureus* invasifs résistant à la méticilline ont forte-

^aUnité hygiène, prévention et contrôle de l'infection, Service des maladies infectieuses, Département de médecine, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^bService des maladies infectieuses, Institut central des hôpitaux, 1950 Sion, ^cADMed microbiologie, 2300 La Chaux-de-Fonds, ^dDépartement de médecine, Réseau hospitalier neuchâtelois, 2000 Neuchâtel, ^eLaboratoire, Hôpital fribourgeois, 1708 Fribourg, ^fService d'infectiologie, Hôpital fribourgeois, 1708 Fribourg, ^gInfectiologie et hygiène hospitalière, Hôpital du Jura, 2800 Delémont, ^hPolyanalytic, 1004 Lausanne, ⁱLaboratoire BBV, 2300 La Chaux-de-Fonds, ^jDianalabs Valais, 1950 Sion, ^kProxilab, 1400 Yverdon-les-Bains, ^lUnilabs, 1296 Coppet, ^mSynlab, 1003 Lausanne, ⁿLaboratoires, Établissements hospitaliers du Nord-Vaudois, 1400 Yverdon-les-Bains, ^oInstitut de microbiologie, Département des laboratoires, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^pCentre national de référence pour la détection précoce des résistances émergentes aux antibiotiques (NARA), Site de Lausanne, 1700 Fribourg
dominique.blanc@chuv.ch | bruno.grandbastien@chuv.ch | frank.bally@hopitalvs.ch
reto.lienhard@ne.ch | marie-lise.tritten@ne.ch | olivier.clerc@rhne.ch
dominique.fracheboud@bluewin.ch | stefan.pfister@h-fr.ch | christian.chuard@h-fr.ch
marianne.burr@jura.ch | yvonne.schmiedel@h-ju.ch | nadia.liassine@dianalabs.ch
geraldine.jost@dianalabs.ch | giuseppe.togni@unilabs.com | valeria.dilorenzo@synlab.com
aurelie.jayol@ehnv.ch | guy.prod'hom@chuv.ch | gilbert.greub@chuv.ch
laurence.senn@chuv.ch

ment diminué ces dernières années en Europe,⁴ y compris en Suisse (www.anres.ch).

En Suisse, la surveillance des clones de MRSA a été initiée par une étude nationale en 1996.⁵ Celle-ci montrait une grande diversité des souches, à l'exception de deux clones prédominants, l'un à Genève et l'autre dans les cantons du Valais et de Vaud. Depuis, plusieurs laboratoires des cantons romands (Vaud, Valais, Neuchâtel, Fribourg et Jura) ont continué à adresser leurs souches au laboratoire d'épidémiologie du CHUV pour analyse par typage moléculaire. Cet article a pour but de synthétiser 15 ans (2006-2020) de surveillance épidémiologique moléculaire des MRSA en Suisse romande.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

La participation à l'envoi des souches de MRSA par les laboratoires s'est faite sur une base volontaire. Une souche par patient et par année était demandée. Depuis 2005, notre laboratoire d'épidémiologie (CHUV) a développé et utilisé la méthode du Double Locus Sequence Typing (DLST) pour le typage moléculaire de toutes les souches reçues. La méthode consiste à séquencer partiellement une région hypervariable d'environ 500 paires de bases (pb) des gènes *clfB* et *spa*.⁶ Cette méthode permet d'assigner un numéro d'allèle à chacun de ces deux loci pour obtenir ainsi un typage définitif: un type

DLST peut être attribué à chaque souche. À cela s'ajoutent le typage de la cassette *SCCmec* (types I à XI), qui contient le gène *mecA*, et la présence ou non des gènes de la toxine de Panton-Valentine (PVL). Du fait de la structure clonale de l'espèce *S. aureus*, il est possible de définir un clone DLST local regroupant l'ensemble des Single Locus Variant (SLV) d'un génotype donné (par exemple: 1-1, x-1 et 1-x) ayant le même type de *SCCmec* et la présence ou non des gènes *PVL*. Ainsi, le génotype «4-4-I-neg» se caractérise par l'allèle numéro 4 pour le locus *clfB* et le locus *spa*, un type *SCCmec*-I et l'absence de gène *PVL*. Des clones locaux ont ainsi été définis pour les types DLST qui étaient représentés par plus de cent souches sur la période de l'étude. Les clones PVL positifs ont été considérés comme communautaires.

Les données récoltées pour ces souches sont la date de prélèvement ainsi que le laboratoire qui a isolé la souche. Les souches ont été attribuées à chaque canton en fonction du laboratoire de provenance, à l'exception des souches isolées au CHUV qui ont été traitées séparément.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Entre 2006 et 2020, 10873 souches ont été analysées par DLST. La répartition par canton et par année est indiquée dans le **tableau 1**.

TABLEAU 1 Incidence des MRSA en Suisse romande

Nombre de souches de MRSA isolées au CHUV et dans les cantons de Fribourg, Jura, Neuchâtel, Valais et Vaud, et reçues par année pour typage moléculaire.
^aLe canton de Neuchâtel n'a pas fourni de souches de manière systématique en 2006, 2007, 2016 et de 2018 à 2020.

Région	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Total
CHUV	295	317	347	824	834	446	456	278	260	273	237	203	223	225	178	5396
Fribourg	25	25	47	68	82	45	49	33	38	35	53	48	32	60	44	684
Jura	32	26	22	24	26	32	34	58	31	21	22	23	33	13	9	406
Neuchâtel ^a			51	34	26	12	30	37	25	25	4	38	5	1	1	289
Valais	125	76	45	155	84	125	142	137	117	114	170	199	144	109	102	1844
Vaud	248	184	172	279	252	228	159	159	120	133	103	59	72	52	34	2254
Total	725	628	684	1384	1304	888	870	702	591	601	589	570	509	460	368	10 873

TABLEAU 2 Clones MRSA identifiés en Suisse romande

Clones MRSA prédominants (> 100 souches) provenant des cantons de Vaud (y compris CHUV), Valais, Neuchâtel, Fribourg et Jura entre 2006 et 2020.
 CA-MRSA: MRSA associées à la communauté; DLST: Double Locus Sequence Typing; EMRSA: Epidemic Meticillin-Resistant *Staphylococcus aureus*; MLST: Multi-Locus Sequence Typing; PVL: leucocidine de Panton-Valentine; *SCCmec*: cassette chromosomique staphylococcique.

N°	Nombre de souches	Clones DLST (DLST-SCCmec-PVL)	Clones internationaux (MLST-SCCmec-PVL)	Type <i>spa</i> prédominant	Noms retrouvés dans la littérature
1	2953	2-2-II-neg	ST105-II-neg		
2	2578	4-4-I-neg	ST228-I-neg	t041	South-German, Italian
3	716	3-3-IV-neg	ST8-IV-neg	--	--
4	388	3-3-IV-pos	ST8-IV-pos	t008	CA-USA300
5	328	1-1-IV-neg	ST45-IV-neg	t004, t026	Berlin
6	280	32-24-IV-neg	ST22-IV-neg	t032	EMRSA-15
7	181	2-2-IV-neg	ST5-IV-neg		Pediatric
8	163	119-2-I-neg	SLV ST5-I-neg	--	--
9	163	5-46-IV-neg	ST-1-IV-neg	t127	--
10	118	2-2-IV-pos	ST5-IV-pos	--	--
11	110	7-26-IV-pos	ST80-IV-pos	t044	European CA-MRSA
12	106	51-54-IV-pos	ST30-V-pos	t019	--

Le typage moléculaire par DLST et l'identification des clones ont montré la présence de 12 clones locaux prédominants (tableau 2). Certains ont pu être rattachés à différents clones internationaux décrits dans la littérature. L'incidence annuelle de ces clones en Suisse romande et dans les différents cantons est illustrée dans les figures 1 et 2.

Clones hospitaliers (HA-MRSA)

Le clone qui a prédominé ces 15 dernières années en Suisse romande, avec près de 3000 souches, est le 2-2-II-neg, qui correspond au clone international ST105-II-neg. Il a été observé pour la première fois en 1998 au CHUV, où il a été responsable d'une épidémie. Depuis, ce clone est resté présent dans le canton de Vaud, probablement avec un réservoir endémique dans les établissements médico-sociaux, puis un déclin a été observé sur la dernière décennie. Il est également présent dans tous les autres cantons avec une prédominance à Neuchâtel.

Le deuxième clone le plus important, avec plus de 2500 souches, est le 4-4-I-neg, correspondant au clone international ST228-I-neg qui a émergé en Allemagne au début des années 90 et s'est répandu principalement dans l'Europe centrale et de l'Est (sud de l'Allemagne, Autriche, nord de l'Italie, Croatie). Récemment, en utilisant le séquençage complet de génomes, une analyse phylogéographique a montré qu'il a émergé en Allemagne dans les années 80 et a été isolé en Suisse pour la première fois à Genève en 1999,⁷ où il est devenu rapidement le clone majoritaire. Il a été responsable de deux épidémies de grande ampleur au CHUV (2001 et 2008-2012) ainsi qu'aux HUG durant les mêmes périodes.^{7,8} Ce clone a également été prédominant à Fribourg entre 2008 et 2012.

Le troisième clone le plus important est le 3-3-IV-neg, qui correspond au clone international ST8-IV-neg, connu aussi

sous le nom de clone de Lyon. Son origine suggère une dissémination de la France en Suisse. Selon les données de surveillance moléculaire, il n'a jamais été à l'origine d'une épidémie majeure en Suisse romande. Toutefois, un cluster d'une quarantaine de cas groupés a été observé en 2006 en Valais. Il a été présent durant toute la période et dans tous les autres cantons de cette surveillance et peut être considéré comme un clone endémique.

Le clone 1-1-IV-neg a été le premier responsable d'une épidémie en Suisse romande en 1995.⁹ Ce clone a persisté en faible nombre, notamment en Valais où l'épidémie avait débuté. Il est intéressant de noter qu'il a été retrouvé chez une quinzaine de cas à Fribourg entre 2019 et 2020. Ce clone s'est propagé essentiellement dans les hôpitaux et il est probablement un variant du clone international de Berlin (ST45-IV-neg). Parmi ses particularités, on trouve la présence d'une SCC_{mec}-IV et une susceptibilité à la majorité des antibiotiques, caractéristiques plus souvent attribuées aux CA-MRSA.

Le clone 32-24-IV-neg correspond au clone international ST22-IV, aussi connu sous le nom de EMRSA-15 (Epidemic Meticillin-Resistant Staphylococcus Aureus), qui a été prédominant au Royaume-Uni depuis la fin des années 80. Malgré sa dissémination rapide dans ce pays ainsi que dans d'autres pays en Europe et en Asie, il s'est limité à quelques cas par année en Suisse romande, sans être impliqué dans des épidémies.

Le clone 119-2-I-neg a été essentiellement rapporté dans le canton du Jura, où il a été responsable d'une épidémie nosocomiale en 2013 et a de nouveau été retrouvé en 2018 et 2019. Une investigation par séquençage complet de génome a montré que les souches de 2018-2019 étaient génétiquement très proches de celles de l'épidémie de 2013, suggérant que cette souche est toujours présente localement dans un réservoir probablement communautaire.¹⁰

FIG 1 Incidence annuelle des clones MRSA locaux dans 5 cantons romands

Nombre de génotypes MRSA DLST isolés dans les cantons de Vaud (y compris CHUV), Valais, Neuchâtel, Fribourg et Jura entre 2006 et 2020.

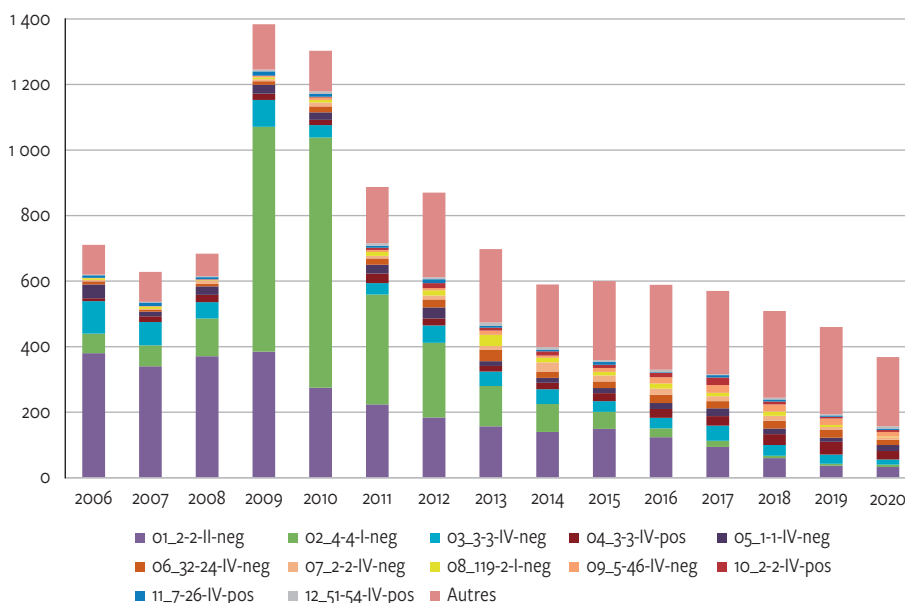


FIG 2 Incidence annuelle des clones MRSA par cantons



Clones communautaires (CA-MRSA)

Avec près de 400 souches isolées en Suisse romande, le clone 3-3-IV-pos présente des gènes codant pour la toxine PVL. Il correspond au clone communautaire USA300 (ST8-IV-pos), responsable actuellement de plus de la moitié des infections à MRSA aux États-Unis.¹¹ Il n'a jamais été responsable d'épidémies en Suisse romande. Le nombre de souches a suivi une évolution croissante, passant de moins de dix en 2006 à une quarantaine ces dernières années.

Les trois derniers clones prédominants (2-2-IV-pos, 7-26-IV-pos et 51-54-IV-pos) sont tous PVL positifs et donc probablement associés à la communauté. L'incidence de ces trois clones est

restée faible (environ 10 cas/an) durant toute la période de surveillance, avec une augmentation de cas pour les clones 2-2-IV-pos et 51-54-IV-pos, suivie d'un déclin pendant les trois dernières années. Le clone 7-26-IV-pos correspond au clone ST80-IV-pos, qui est considéré comme le clone communautaire européen, dont l'origine provient très probablement d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient où il est prédominant. Ce clone a été identifié pour la première fois en France. Il s'est répandu dans toute l'Europe, mais n'a heureusement jamais atteint l'ampleur du clone USA300 aux États-Unis.

La surveillance moléculaire des MRSA en Suisse romande sur une quinzaine d'années nous montre que la dynamique régionale des clones est similaire à ce qui a été observé au niveau

international, à savoir l'émergence, la dissémination, puis la disparition de certains clones.¹²⁻¹⁴ Il est souvent rapporté dans la littérature un remplacement progressif d'un clone par un autre,¹³⁻¹⁵ le nouveau clone exploitant ses capacités pour remplacer celui déjà bien établi. En Suisse romande, nous observons une relative diversité de clones, sans qu'il y ait forcément remplacement de l'un par l'autre. L'incidence annuelle des MRSA a diminué au cours des 10 dernières années, diminution principalement attribuée au contrôle de la transmission des deux clones prédominants 2-2-II-neg (ST105) et 4-4-I-neg (ST228), qui n'ont pas été remplacés.

Les raisons de cette dynamique des clones ne sont pas encore claires. Des facteurs intrinsèques à la bactérie sont probablement en cause, comme le coût d'adaptation (fitness cost), la formation de biofilm et d'autres facteurs génétiques.^{15,16} Cependant, des facteurs extrinsèques à la bactérie, comme l'implémentation ou le renforcement des mesures de prévention et contrôle de l'infection, ainsi que l'utilisation limitée de certains antibiotiques jouent probablement aussi un rôle très important.

Une limitation de cette surveillance est le fait qu'elle est basée sur le volontariat des laboratoires de mettre à disposition les souches MRSA. Il peut en résulter des fluctuations au cours des années ainsi que de possibles doublons en provenance de différents laboratoires. Une autre limitation est la méthode de typage DLST, dont le pouvoir discriminant est limité et pour laquelle nous avons donné une définition pragmatique de la notion de clone. À l'heure du séquençage complet de génome, cette méthode, du fait de son faible coût et de son haut débit, garde un avantage certain sur le Next Generation

Sequencing. D'autre part, le résultat du typage étant définitif (un type est assigné à chaque souche), il peut être enregistré dans une base de données de surveillance.

CONCLUSION

Malgré les limites de la surveillance moléculaire des MRSA, celle-ci permet d'obtenir des informations importantes sur la circulation des clones de MRSA dans notre région et ainsi de mieux comprendre l'épidémiologie régionale de ce pathogène multirésistant.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements: Les auteurs tiennent à remercier tous les laboratoires romands pour la mise à disposition de leurs souches de MRSA ainsi que les techniciennes et techniciens des laboratoires pour leur travail.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La surveillance des MRSA (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline) en Suisse romande entre 2006 et 2020 montre une incidence à la baisse ces dernières années
- Quatre clones principaux ont été présents durant cette période, certains avec un caractère épidémique, d'autres de façon endémique
- La surveillance des MRSA par typage moléculaire permet de mieux comprendre l'épidémiologie locale de ce pathogène multirésistant

1 **Chambers HF, Deleo FR. Waves of Resistance: Staphylococcus Aureus in the Antibiotic Era. Nat Rev Microbiol 2009;7:629-41.

2 European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS Annual Report 2002. ISBN number: 90-6960-107-9. Disponible sur: http://www.nsih.be/surv_ears/download/2001_EARSS_Annual_Report.pdf (consulté le 10.03.2022).

3 Vandenbroucke-Grauls CM. Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Control in Hospitals: The Dutch Experience. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:512-3.

4 Gagliotti C, Hogberg LD, Billstrom H, et al. Staphylococcus Aureus Bloodstream Infections: Diverging Trends of Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible Isolates, EU/EEA, 2005 to 2018. Euro Surveill 2021;26:2002094.

5 Blanc DS, Pittet D, Ruef C, et al. Molecular Epidemiology of Predominant Clones and Sporadic Strains of Methicillin

Resistant Staphylococcus Aureus in Switzerland and Comparison with European Epidemic Clones. Clin Microbiol Infect 2002;8:419-26.

6 Kuhn G, Francioli P, Blanc DS. Double-Locus Sequence Typing Using *clfb* and *Spa*, a Fast and Simple Method for Epidemiological Typing of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus. J Clin Microbiol 2007;45:54-62.

7 Abdelbary MMH, Feil EJ, Senn L, et al. Phylogeographical Analysis Reveals the Historic Origin, Emergence, and Evolutionary Dynamics of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus ST228. Front Microbiol 2020;11:2063.

8 *Senn L, Clerc O, Zanetti G, et al. The Stealthy Superbug: the Role of Asymptomatic Enteric Carriage in Maintaining a Long-Term Hospital Outbreak of ST228 Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus. mBio 2016;7:e02039-15.

9 Blanc DS, Petignat C, Moreillon P, et al. Unusual Spread of a Penicillin-Susceptible

Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Clone in a Geographic Area of Low Incidence. Clin Infect Dis 1999;29:1512-8.

10 Wehrle E, Portillo V, Meylan S, et al. Unusual Carriage of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus in a Maternity Ward Decrypted by Whole Genome Sequencing. Annual Meeting of the Swiss Society of Microbiology. Zurich, 2019.

11 Diekema DJ, Richter SS, Heilmann KP, et al. Continued Emergence of USA300 Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus in the United States: Results from a Nationwide Surveillance Study. Infect Control Hosp Epidemiol 2014;35:285-92.

12 Dai Y, Liu J, Guo W, et al. Decreasing Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) Infections is Attributable to the Disappearance of Predominant MRSA ST239 Clones, Shanghai, 2008-2017. Emerg Microbes Infect 2019;8:471-8.

13 Hsu LY, Harris SR, Chlebowicz MA, et al. Evolutionary Dynamics of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus

within a Healthcare System. Genome Biol 2015;16:81.

14 Schaumburg F, Kock R, Mellmann A, et al. Population Dynamics Among Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Isolates in Germany During a 6-Year Period. J Clin Microbiol 2012;50:3186-92.

15 Baldan R, Testa F, Lore NI, et al. Factors Contributing to Epidemic MRSA Clones Replacement in a Hospital Setting. PLoS One 2012;7:e43153.

16 Vanhommerig E, Moons P, Pirici D, et al. Comparison of Biofilm Formation Between Major Clonal Lineages of Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus. PLoS One 2014;9:e104561.

* à lire

** à lire absolument