

# L'HISTOIRE DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ST398 : UN PARADIGME MÉDICAL DU 21<sup>ÈME</sup> SIÈCLE

## STAPHYLOCOCCUS AUREUS ST 398 : A MEDICAL PARADIGM OF THE 21<sup>ST</sup> CENTURY

Par Laurence ARMAND-LEFEVRE, Raymond RUIMY, Alain PHILIPPON et Antoine ANDREMONT<sup>(1)</sup>  
(Communication présentée le 20 mai 2010)

### RÉSUMÉ

L'espèce *Staphylococcus aureus* a montré, au cours de ces dernières années, un fort pouvoir de colonisation naso-pharyngée, en particulier chez le porc. Le pourcentage de souches résistantes intrinsèques ou SAMR est variable mais le risque de colonisation est non négligeable pour les professionnels de la filière de production porcine, tels que les porchers, vétérinaires, employés d'abattoir. L'identification moléculaire par la technique de *Multi Locus Sequence Typing* (MLST) de souches initialement non typables (NT) par l'électrophorèse en champ pulsé indique la prédominance, aussi bien en Europe, en Amérique du Nord qu'en Asie, du type ST398 (ou CC398). Cette souche est encore peu résistante aux antibiotiques, à l'exception des tétracyclines, voire des macrolides et ne produit pas les facteurs de virulence rapportés habituellement chez le CA-MRSA, tels que la leucocidine de Panton-Valentine. Divers types d'infection sont maintenant rapportés chez l'homme dans plusieurs pays européens : infections cutanéomuqueuses, pulmonaires, bactériémiques et endocardites. Des spécialistes évoquent, pour ces souches d'origine animale (LA pour Livestock-Associated), l'éventualité « d'une nouvelle zoonose » malgré leur faible diffusion chez l'homme.

**Mots-clés :** *S. aureus*, ST398, portage, narine, SARM, zoonose.

### SUMMARY

The potential for nasal and pharyngeal colonization by the bacterial species, *Staphylococcus aureus*, has increased over the last decade, particularly among pigs. The frequency of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains varies, but they constitute a non-negligible risk for those involved in pig production, i.e. pig-keepers, veterinarians, and slaughterhouse workers. Molecular identification by MLST (Multi Locus Sequence Typing) of isolates originally non-typeable (NT) by Pulse Field Electrophoresis clearly showed the predominance in Europe, North America and Asia of the ST398 (CC398) type. So far, this strain does not appear to be highly resistant to antibiotics, with the exception of tetracyclines, and perhaps macrolides, nor does it produce the virulence factors generally associated with CA-MRSA, such as the Panton-Valentine leukocidin. Various types of human infection were reported in several European countries, producing skin and mucous membranes, lungs, endocardium and bacteremic infections. Some experts suggest that, despite their low risk of spreading to humans, these LA (Livestock-Associated) isolates may lead to « a new zoonosis ».

**Key words :** *S. aureus*, ST398, carriers, nostril, MRSA, zoonosis.

(1) Hôpital Bichat, laboratoire de bactériologie, 46, rue Henri Huchard, 75018 Paris, France.

## GÉNÉRALITÉS

Le staphylocoque doré ou *Staphylococcus aureus* est toujours une espèce bactérienne importante en pathologie médicale dont les cadres nosologiques ont évolué au cours du temps. Avant l'ère des antibiotiques et de leur usage intensif, les infections cutanées ou cutanéomuqueuses, telles que les panaris, furoncles, impétigo, étaient fréquentes et banales en pratique communautaire. Ces infections n'étaient pas redoutées en raison de diverses possibilités d'approche thérapeutique, liées au miracle des antibiotiques. Cependant, dans les années 1970, l'émergence continue de souches de *S. aureus* multirésistantes aux antibiotiques a commencé à poser des problèmes de choix thérapeutique, plus particulièrement en milieu hospitalier. Ainsi, la résistance acquise de cette espèce bactérienne vis-à-vis des antibiotiques s'est enrichie au fur et à mesure de leurs introductions en thérapeutique humaine. Il convient de citer les bêta-lactamines, les aminosides, les macrolides ou apparentés (synergistines, lincosamides), acide fusidique ou encore plus récemment, les fluoroquinolones. La résistance intrinsèque à la méticilline de *S. aureus*, très étudiée en France autour de l'année 1965, est aussi dénommée SARM pour *S. aureus* Résistant à la Méticilline ou encore MRSA pour *Meticillino-Resistant S. aureus*. La particularité thérapeutique de cette résistance est d'une part, la résistance croisée entre toutes les bêta-lactamines et d'autre part, la co-résistance à divers antibiotiques d'autres familles déjà évoquées ci-dessus. Si les SARM ont été, jusque dans les années 2000, une menace surtout dans les hôpitaux et certains services comme la chirurgie orthopédique, la réanimation ou encore les brûlés, elles constituent aujourd'hui un réel danger d'infections nosocomiales. Un tel contexte a justifié leur appellation d'une part, d'HA-SARM (Hospitalized-Acquired) et d'autre part, de BMR (Bactérie MultiRésistante), impliquant, au moins en France, des mesures de détection et de prévention rigoureuses à partir de 1995. Par ailleurs, la résistance de cette espèce aux antibiotiques fait maintenant l'objet d'une surveillance annuelle en France (<http://www.onerba.org/>) et en Europe (<http://www.rivm.nl/earss/>).

Plus récemment, à la fin des années 1990, une nouvelle menace est apparue avec des souches de SARM en pratique communautaire. L'émergence de ces souches CA-MRSA (Community Acquired), initialement aux USA et maintenant dans les pays industrialisés comme la France, l'Angleterre, l'Allemagne ou les Pays-Bas, fait craindre une nouvelle résurgence (Otter & French, 2010). Il convient d'indiquer que ces souches sont responsables d'infections sévères chez l'homme, telles que les infections osseuses, pulmonaires... En France, la résistance intrinsèque (SARM) de ces souches a considérablement augmenté, de moins de 2 % autour de l'année 1985 à 25 % au cours de ces dernières années. La sévérité des infections humaines a été corrélée avec la production, par ces souches, de facteurs de virulence telles que la leucocidine de Penton-Valentine (PVL), l'exfoliatine (EFT) ou encore la toxine du shock syndrome (TSS-1). Diverses enquêtes françaises indiquent que ces CA-SARM sont heureusement encore minoritaires (<http://www.onerba.org/>).

Beaucoup plus récemment, dès les années 2004, a été démontrée une relation directe entre le portage de staphylocoque doré chez l'animal, de préférence le porc, et le personnel qui était en contact, à savoir les éleveurs de porcs (Aubry-Damon *et al.* 2004).

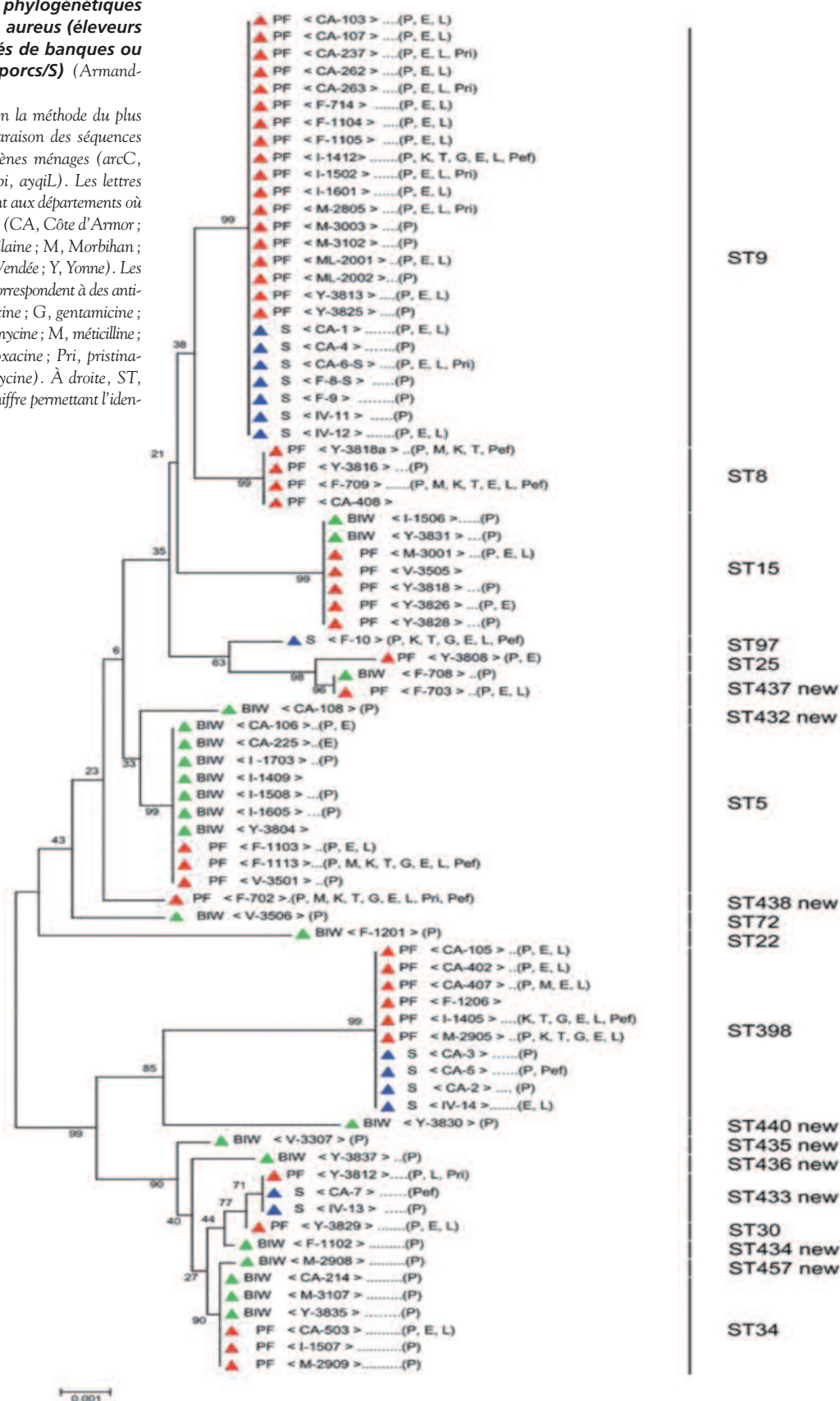
D'autres études, en particulier européennes, ont démontré cette notion de portage préférentiel chez le porc pour le SARM, plus particulièrement en Belgique ou aux Pays-Bas (van Loo *et al.* 2007; Voss *et al.* 2005; Witte *et al.* 2007). Devant cette situation, l'Autorité Européenne de Sécurité Sanitaire (EFSA) a émis, en 2009 un avis relatif au danger du SARM pour l'homme, suscitant de nouvelles enquêtes de prévalence aussi bien en Europe que dans d'autres pays comme les États-Unis, le Canada, la Chine etc... D'autres études, plus récentes, ont examiné ces souches au plan moléculaire, ainsi que le type d'infections qu'elles provoquent chez l'homme. Les premières souches ont été identifiées comme Non Typable (NT) par la technique d'électrophorèse en champ pulsé (PFGE), après digestion par l'enzyme de restriction *Sma*I. Le récent congrès organisé à Londres, en octobre 2009, conjointement par l'American Society of Microbiology (ASM) et l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), apporte de nouvelles informations sur ces souches dénommées LA-SARM (LA pour Livestock-Associated) (<http://www.asm.org/images/stories/Conferences/mrsaprogramabstractbook.pdf>).

## L'OBSERVATION INITIALE

Dans les années 2002-2003, la Mutualité Sociale Agricole (MSA) lança une enquête sur le portage sain (nez, gorge, selles) de certaines espèces bactériennes auprès de 113 de ses membres, producteurs de porcs dits industriels, et de 113 employés de banque ou d'assurances, constituant la population témoin (Aubry-Damon *et al.* 2004). Parfaitement conduite au plan statistique, elle démontra plusieurs faits importants : le portage de *S. aureus* est beaucoup plus élevé chez les éleveurs de porc que dans la population témoin (44,6 % vs 24 %,  $p < 0,01$ ). Chez les éleveurs, 10 % des souches sont de type SARM et une majorité de souches (72 %) est résistante aux macrolides. Au contraire, dans la population témoin, aucune souche n'est de type SARM et seulement 7 % des souches expriment une résistance à l'égard des macrolides. Un dernier fait, épidémiologiquement essentiel, porte sur la comparaison des souches d'origine humaine (44 souches isolées des narines des éleveurs et 21 souches isolées chez les témoins) et celles d'origine animale (14 souches isolées de porcs infectés, entre 1996-2002 dans quatre des sept départements étudiés), par la technique *Multi Locus Sequence Typing* (MLST) portant sur sept gènes ménages (<http://www.mlst.net/>) (Armand-Lefevre *et al.* 2005). Chez les 44 souches de *S. aureus* isolées des narines d'éleveurs porcins, 19 types de séquence ou ST ont été identifiés dont certains étaient déjà connus chez l'homme tels que ST5, ST15, ST34. Par contre, ST398 retrouvé chez six éleveurs n'avait été, à cette époque, rencontré qu'une fois aux Pays-Bas.

**Figure 1: Relations phylogénétiques entre souches de *S. aureus* (éleveurs de porc/PF, employés de banques ou d'assurances/BIW, porcs/S)** (Armand-Lefèvre et al. 2005).

Dendrogramme établi selon la méthode du plus proche voisin par comparaison des séquences nucléotidiques de sept gènes ménages (*arcC*, *aroE*, *glpF*, *gmK*, *pta*, *tpi*, *ayqI*). Les lettres entre < et > correspondent aux départements où des souches ont été isolées (CA, Côte d'Armor; F, Finistère; IV, Île et Vilaine; M, Morbihan; ML, Maine et Loire; V, Vendée; Y, Yonne). Les lettres entre parenthèses correspondent à des antibiotiques (E, érythromycine; G, gentamicine; K, kanamycine; L, lincomycine; M, métilcilline; P, pénicilline; Pef, péfloxacin; Pri, pristina-mycine; and T, tobramycine). À droite, ST, séquence type suivie du chiffre permettant l'identification (MLST).



Enfin les quatre souches ST 398 d'origine porcine sont identiques aux six souches d'origine humaine (**figure 1**). En définitive, nous avons conclu au risque élevé de surcolonisation de l'éleveur porcin par *S. aureus* avec un portage préférentiel de ST398, suggérant de perpétuels échanges de souches entre l'animal et l'homme.

## QUELQUES CARACTÉRISTIQUES DES SOUCHES ST398

Les premières souches de SARM ont été isolées aux Pays-Bas chez le porc dès février 2003 (Van Loo *et al.* 2007) et aussi en France à la même période chez l'homme (Armand-Lefevre *et al.* 2005). Elles ont été originellement dénommées NT. Aux Pays-Bas, la prévalence de NT-SARM, identifié comme appartenant au nouveau complexe clonal ST398, a crû de 0 % en 2002 à plus de 21 % en juillet 2006 (Van Loo *et al.* 2007). Le portage humain d'un tel clone a été statistiquement corrélé au réservoir animal (porc, bovin) et à la profession d'éleveurs et ce clone était responsable de plus de 20 % des infections rapportées chez l'homme aux Pays-Bas. L'analyse multivariée a démontré que les odds ratio (OD) pour le porc et le bovin étaient respectivement de 9,4 (intervalle de confiance de 95 % : 1,8-47,7) et 13,5 (intervalle de confiance de 95 % : 1,0-179,3). Attesté par diverses enquêtes (de Neeling *et al.* 2005 ; Guardabassi *et al.* 2007 ; Huijsdens *et al.* 2006 ; Weese *et al.* 2010 ; E. Jouy, comm. pers.), le réservoir porcin de SARM ne fait donc plus aucun doute, en particulier en Europe. Malgré de fortes variations de prévalence du SARM, on notera la prévalence plus importante dans certains pays comme les Pays-Bas. Plus de 50 % des souches sont de type SARM. Une enquête plus récente menée aux USA, en particulier dans l'Iowa et l'Illinois, principales régions américaines de production porcine, montre une prévalence de SARM de l'ordre de 49 % chez le porc, bien que variable avec l'âge, et de 45 % chez les porchers (Smith *et al.* 2009). Le typage des souches par la technique MLST montre l'existence unique de ST398, en particulier chez ce type d'éleveur, alors que les types habituels observés chez les patients dans ce pays étaient USA100, USA300 et USA400. En France, une enquête récente, conduite entre janvier et septembre 2007, donne une prévalence du portage de SARM plus faible, de l'ordre de 13 % pour un total de 264 souches examinées (E. Jouy, comm. pers.). Le typage par la technique MLST démontra à nouveau la prédominance de ST398 (81 %) par rapport à ST5, ST8 et ST1348 dont la fréquence est seulement de l'ordre de 6 %.

Si le portage nasal du ST398, dénommé encore CC398, est clairement démontré chez le porc dans divers pays européens (Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, France, Italie, Pays-Bas, Suisse, Suède) ou encore au Canada, aux USA, en Chine, voire à Singapour, diverses enquêtes ont été conduites chez d'autres réservoirs animaux comme les bovins, ovins, équins ou carnivores. Ces réservoirs apparaissent d'une importance plus limitée. Cependant, la prévalence du SARM varie beaucoup selon le pays (Morgan 2008 ; Cuny *et al.* 2010).

La présence des facteurs de virulence tels que PVL, EFT, ou encore TSS-1 n'est le plus souvent pas démontrée. Néanmoins, deux souches MRSA t034-ST398 PVL+, non reliées entre elles, ont été rapportées chez un malade hollandais lors d'une infection cutanée (van Belkum *et al.* 2008) ou encore chez deux enfants chinois adoptés, vivant au Danemark (Lewis *et al.* 2008). Dans ce dernier exemple, une comparaison précise de la souche MRSA t034-ST398 responsable avec deux souches danoises témoins t034-ST398 isolées chez l'homme, portant sur plusieurs caractères (type spa, type SCCmec, antibiotype, type phagique, exploration de plusieurs gènes à l'aide d'une puce), a montré, malgré de fortes homologues, son appartenance à des clones différents (Stegger *et al.* 2010).

La co-résistance aux antibiotiques des souches SARM d'origine porcine ou humaine est variable, elle est surtout rapportée vis-à-vis des seuls antibiotiques de la famille des tétracyclines, plus rarement de ceux de la famille des macrolides (van Loo *et al.* 2007 ; Cuny *et al.* 2009 ; Denis *et al.* 2009 ; E. Jouy, comm. pers.). Dans l'enquête conduite dans plusieurs régions d'Allemagne entre septembre 2007 et janvier 2009, 921 souches de SARM ont été isolées respectivement chez des porcs et leurs éleveurs (47 fermes), 100 % des souches étaient résistantes à l'oxytétracycline (OT). Le pourcentage de souches OT-R était de 18 % contre 30 % pour les souches OT-Erythromycine.Clindamycine-R. D'autres phénotypes de résistance (< 11 % des souches) sont rapportés tant vis-à-vis du co-trimoxazole que d'un aminoside comme la gentamicine, la résistance vis-à-vis des fluoroquinolones comme la ciprofloxacine ou la moxifloxacine restant faible (< 4 %) (Cuny *et al.* 2009). Quelques données concernent l'identification de plusieurs gènes de résistance tels *tetK*, *tetM*, *ermA*, *ermC* ou encore *ant4'* et *aph2-aac6'* (Witte *et al.* 2007 ; Denis *et al.* 2009). Enfin l'ensemble de ces souches était sensible aux antibiotiques ou agents antibactériens suivants : acide fusidique, fosfomycine, linézolide, rifampicine, glycopeptides (daptomycine, téicoplanine, vancomycine) et enfin mupirocine.

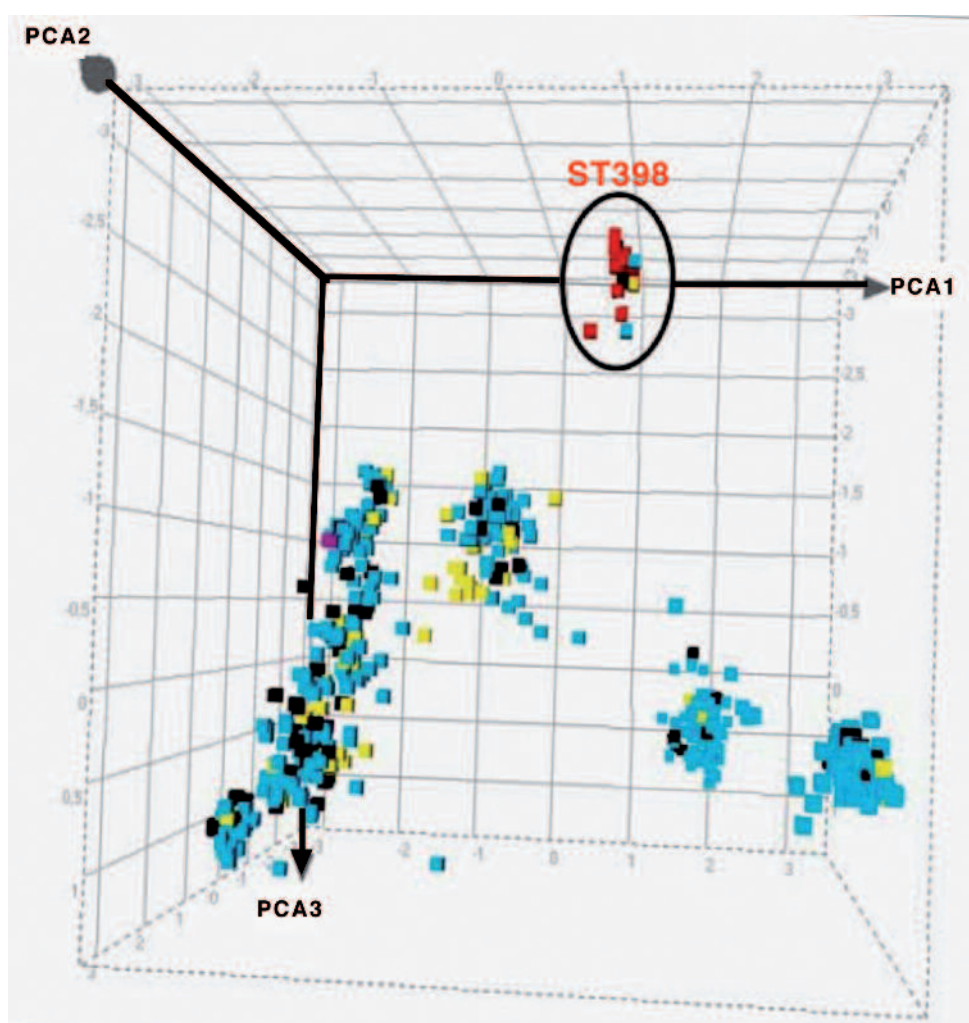
## POUVOIR PATHOGÈNE DE ST398 CHEZ L'HOMME

Le portage nasal chez l'homme a été rapporté avec des fréquences très variables, surtout chez des professionnels, c'est-à-dire les éleveurs de porc, les vétérinaires, voire les employés d'abattoir (Armand-Lefevre *et al.* 2005 ; van Loo *et al.* 2007 ; Lewis *et al.* 2008 ; van Belkum *et al.* 2008 ; Wulf *et al.* 2008b ; Cuny *et al.* 2009 ; Denis *et al.* 2009 ; Krziwanek *et al.* 2009 ; van Cleef *et al.* 2010). La fréquence d'isolement de ST398 (SARM ou SASM) chez l'homme peut être faible, par exemple de l'ordre de 0,2 % aux Pays-Bas (van Belkum *et al.* 2008) : cette étude ne montre pas de différence significative entre les souches isolées chez le porc et celles chez l'homme, que ce soit en situation de portage ou au contraire lors d'infections invasives ou locales (bactériémies, plaies ou urines infectées ou encore expectorations (**figure 2**). Un élément important concerne, semble-t-il, la faible transmission ultérieure aux autres membres de la famille, peu



en contact avec le porc. Ainsi, lors l'enquête effectuée dans plusieurs régions d'Allemagne entre septembre 2007 et janvier 2009, une fréquence de portage de SARM importante, de 86 %, a été rapportée chez le personnel exposé, alors qu'elle n'était que de 4,3 % chez les membres des familles (Cuny *et al.* 2009). La fréquence de portage nasal de SARM était élevée chez les vétérinaires, de 45 %, et seulement de 9 % parmi les membres de leurs familles. En Belgique, la fréquence de portage de SARM chez le professionnel exposé est apparue importante, en 2007, de l'ordre de 38 %, mais avec peu d'infections cutanées (0,8 %) (Denis *et al.* 2009).

Après colonisation, divers types d'infections invasives ou non sont maintenant bien identifiés chez l'enfant, l'homme adulte, la femme ou encore le vieillard dans plusieurs pays européens (Allemagne, Autriche, Belgique, Espagne, Danemark, Italie, Pays-Bas) (van Loo *et al.* 2007; Witte *et al.* 2007; Declercq *et al.* 2008; Krziwanek *et al.* 2009; Lewis *et al.* 2008; Pan *et al.* 2009; Aspiroz *et al.* 2010). Il s'agissait majoritairement d'infections cutanéomuqueuses et pulmonaires avec quelquefois des souches SASM. Néanmoins d'autres types d'infections ont été rapportées, telles qu'une mastite chez une jeune femme hospitalisée en 2004 (Huisdens *et al.* 2006), une endocardite chez une femme de 63 ans en 2006 (Ekkelenkamp *et al.* 2007) ou



**Figure 2 : Analyse en composantes principales (PCA) de *S. aureus* par AFLP (amplified fragment length polymorphism) et spa-séquençage** (van Belkum *et al.* 2008).

Analyse de 1100 souches dont ST 398 d'origine porcine (SARM, SASM), SASM en portage sain chez l'enfant ou le vieillard, SASM isolées lors d'infections invasives chez l'enfant et le vieillard hospitalisé et enfin souches d'infections invasives chez l'animal (SARM ou SAMS).

Représentation graphique de la PCA selon les trois premiers axes (PCA-1, PCA-2, PCA-3) sous la forme de cubes : bleus (829 souches de portage) ; noirs (146 souches de bactériémie) ; jaunes (77 souches animales) ; rouges (46 souches SARM ST398) et enfin roses (2 souches témoins). Les souches ST398 sont entourées d'un cercle noir.

encore une pneumonie sévère chez un nouveau-né d'un mois (Hartmeyer *et al.* 2010). Dans cette dernière observation, il s'agissait d'un cas de transmission familiale, la même souche ST398 SARM avait d'abord été isolée chez le père, un éleveur de porc âgé de 40 ans, trois semaines auparavant, en portage nasal et pharyngé, mais aussi au niveau d'un ulcère de la mal-léole gauche. La même souche a été identifiée par la suite en portage nasal chez 10 porcs, ainsi que dans plusieurs échantillons de poussière (spa type et antibiotype). Outre sa résistance intrinsèque vis-à-vis des bêta-lactamines, la souche était résistante aux tétracyclines, antibiotiques souvent utilisés en production porcine, au triméthoprim ou encore à l'érythromycine. Il convient aussi d'indiquer l'absence de production de PVL.

En France, l'identification précise des souches de *S. aureus* d'origine humaine (typage) est effectuée par le Centre National de Référence (CNR) des Staphylocoques situé à Lyon. La majorité des souches qui lui sont adressées correspondent à des infections sévères, invasives, toxémiques ou non, souvent en relation avec des souches de type CA-SARM PVL+ ([http://nte-serveur.univ-lyon1.fr/hcl2004/CNR\\_staphylocoques/](http://nte-serveur.univ-lyon1.fr/hcl2004/CNR_staphylocoques/)). Si certains types, tels que ST8, ST30 ST80, prédominent en France, pour les souches responsables d'infections communautaires graves (CA-SARM), la découverte de souches non typables (NT) reste encore anecdotique.

Comme pour les souches d'origine animale, la co-résistance des SARM aux autres antibiotiques est moindre que celle de souches appartenant aux clones humains d'origine hospitalière, mais peut varier d'un pays à l'autre (van Loo *et al.* 2007; Denis *et al.* 2009). Le **tableau 1** montre clairement la résistance des souches SARM ST398 d'origine humaine aux tétracyclines (78 %), aux macrolides et apparentés (38-46 %), la faible résistance aux fluoroquinolones comme la ciprofloxacine (3 %) et aux aminosides comme la gentamicine (6 %) ou la tobramycine (13 %) et enfin, la sensibilité à l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole (co-trimoxazole), rifampicine ou encore à la mupirocine. Le traitement des infections invasives fait le plus souvent appel et avec succès aux glycopeptides (vancomycine, teicoplanine). En revanche, les souches SARM ST398 d'isolement humain sont le plus souvent sensibles (< 10% de souches résistantes) aux divers agents antistaphylococciques habituellement prescrits, à savoir : les aminosides, les tétracyclines, les macrolides et apparentés, les fluoroquinolones ou encore le co-trimoxazole (Denis *et al.* 2009). Plus récemment, il a été remontré que la majorité des souches ST398 isolées dès 2006 reste sensible aux bêta-lactamines et aux autres antibiotiques, à l'exception des tétracyclines et des macrolides (Krziwanek *et al.* 2009; Hartmeyer *et al.* 2010).

Un dernier élément intéressant à prendre en compte est à visée épidémiologique, à cause de l'éventuelle présence du SARM ST398 en milieu hospitalier permettant d'évoquer le terme d'in-

Agent antibactérien	Cas <sup>a</sup> (32 souches)	Témoins (72 souches)	Valeur p
Doxycycline	25 (78 %)	10 (14 %)	< 0,01
Ciprofloxacine	1 (3 %)	36 (49 %)	< 0,01
Gentamicine	2 (6 %)	12 (16 %)	0,14
Tobramycine	4 (13 %)	25 (34 %)	0,02
Erythromycine	15 (46 %)	29 (39 %)	0,35
Clindamycine	12 (38 %)	15 (20 %)	0,05
Co-trimoxazole	0	7 (10 %)	0,07
Rifampicine	0	6 (8 %)	0,11
Vancomycine	0	0	-
Mupirocine	0	5 7 %	0,15

<sup>a</sup> Trente deux souches de SARM ST398 ont été isolées chez des éleveurs de porc ou de bovin.

**Tableau 1 :** Étude comparée de la résistance aux agents antibactériens (%) de souches de SARM isolées chez des éleveurs de porc ou de bovin et chez des témoins aux (Pays-Bas) en 2007 (Van Loo *et al.* 2007).

fections nosocomiales dans plusieurs hôpitaux allemands ou hollandais (Witte *et al.* 2007; Wulf *et al.* 2008a; van Rijen *et al.* 2010). Dans l'observation rapportée concernant un hôpital hollandais, cinq cas d'infections ont été détectés au cours du mois de juin 2007 dans un service de chirurgie, le premier malade diabétique présentant un ulcère du pied, ainsi qu'un portage sain chez cinq membres du personnel hospitalier. Selon le principe hollandais du « detect and destroy », deux malades ont été traités avec succès par des applications de mupirocine, des lavages à la chlorehexidine et un traitement combinant le triméthoprim et la rifampicine. Les cinq membres du personnel colonisés (gorge, narine) sur 238 examinés lors de cette épidémie ont été décontaminés avec succès par l'association mupirocine et chlorehexidine. Il convient encore de préciser que l'antibiotype de cette souche était inhabituel pour une souche de SARM d'origine hospitalière, à cause d'une co-résistance isolée vis-à-vis des seules tétracyclines. De plus, aucun des malades ne vivait en milieu agricole en contact avec un réservoir animal comme le porc. Bien que l'origine de cette souche SARM ST398 n'ait pu être retrouvée, la seule suspicion a été dirigée à l'égard d'un membre du personnel soignant vivant dans une ferme où existait un élevage porcin. Mais aucun prélèvement n'a été effectué (Wulf *et al.* 2008a). Plus récemment en Allemagne, l'impact du réservoir animal (porc) a été jugé capital (70 % d'élevages hébergeant ST398) avec en corollaire, l'éventuelle diffusion de souches, en particulier dans les hôpitaux régionaux (Köck *et al.* 2009).

## CONCLUSIONS

Au total, l'analyse microbiologique et épidémiologique démontre que les souches de *S. aureus* ST398 isolées chez l'homme sont très probablement d'origine animale (porc) et ont probablement, chez cette espèce, une diffusion mondiale. Un petit nombre d'entre elles sont résistantes à la méticilline et ont pu, dans un nombre de cas limités, causer des infections humaines. La proximité des porcs et les contacts étroits avec eux, notamment dans le cadre professionnel, semble être un facteur majeur de colonisation de l'homme par ces souches. Actuellement, la transmission interhumaine a été observée mais elle apparaît peu efficace et la prévalence des souches de ST398 chez l'homme diminue très vite, dès que les contacts potentiels avec les porcs sont supprimés.

La transmission de *S. aureus* ST398 des porcs à l'homme a fait craindre la survenue d'une nouvelle zoonose dont l'ampleur et les conséquences pourraient être importantes notamment si les souches étaient multirésistantes aux antibiotiques. Ceci a justifié une réponse coordonnée et la mise en place de réseaux de surveillance européens. Actuellement, la situation apparaît toutefois comme relativement rassurante sans dissémination importante de ces souches dans la population générale. Il convient néanmoins de rester vigilants car les modifications génétiques des souches et une meilleure adaptation à l'homme sont toujours possibles, pouvant en modifier les caractéristiques épidémiologiques et celles de virulence. L'utilisation raisonnée des antibiotiques en élevage doit par ailleurs être vivement encouragée, afin de mieux maîtriser l'évolution des souches vers la résistance et préserver l'activité des antibiotiques.

## BIBLIOGRAPHIE

- Aspiroz, C., Lozano, C., Vindel, A., Lasarte, J.J., Zarazaga, M., Torres, C. 2010. Skin lesion caused by ST398 and ST1 MRSA, Spain. *Emerg Infect Dis.* 16: 157–159.
- Armand-Lefevre, L., Ruimy, R., Andremont, A. 2005. Clonal comparison of *Staphylococcus aureus* isolates from healthy pig farmers, human controls, and pigs. *Emerg Infect Dis.* 11: 711–714.
- Aubry-Damon, H., Grenet, K., Sall-Ndiaye, P., Che, D., Cordeiro, E., Bougnoux, M.E., Rigaud, E., Le Strat, Y., Lemanissier, V., Armand-Lefevre, L., et al. 2004. Antimicrobial resistance in commensal flora of pig farmers. *Emerg Infect Dis.* 10: 873–879.
- Cuny, C., Nathaus, R., Layer, F., Strommenger, B., Altmann, D., Witte, W. 2009. Nasal colonization of humans with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) CC398 with and without exposure to pigs. *PLoS One* 4: e6800.
- Cuny, C., Friedrich, A., Kozyska, S., Layer, F., Nübel, U., Ohlsen, K., Strommenger, B., Walther, B., Wieler, L., Witte, W. 2010. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in different animal species. *Int J Med Microbiol.* 300: 109–117.
- de Neeling, A.J., van den Broek, M.J., Spalburg, E.C., van Santen-Verheul, M.G., Dam-Deisz, W.D., Boshuizen, H.C., van de Giessen, A.W., van Duijkeren, E., Huijsdens, X.W. 2007. High prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in pigs. *Vet Microbiol.* 122: 366–372.
- Declercq, P., Petre, D., Gordts, B., Voss, A. 2008. Complicated community-acquired soft tissue infection by MRSA from porcine origin. *Infection* 36: 590–592.
- Denis, O., Suetens, C., Hallin, M., Catry, B., Ramboer, I., Dispas, M., Willems, G., Gordts, B., Butaye, P., Struelens, M.J. 2009. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in swine farm personnel, Belgium. *Emerg Infect Dis.* 15: 1098–1101.
- Ekkelenkamp, M.B., Sekkat, M., Carpaïj, N., Troelstra, A., Bonten, M.J. 2006. Endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* originating from pigs [in Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 150: 2442–2447.
- Guardabassi, L., Stegger, M., Skov, R. 2007. Retrospective detection of methicillin resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* ST398 in Danish slaughter pigs. *Vet Microbiol.* 122: 384–386.
- Hartmeyer, G.N., Gahrn-Hansen, B., Skov, R.L., Kolmos HJ. 2010. Pig-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: family transmission and severe pneumonia in a newborn. *Scand J Infect Dis.* 42: 318–320.
- Huijsdens, X.W., van Dijke, B.J., Spalburg, E., van Santen-Verheul, M.G., Heck, M.E., Pluister, G.N., Voss, A., Wannet, W.J., de Neeling, A.J. 2006. Community-acquired MRSA and pig-farming. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 5:26.

- Köck, R., Harlizius, J., Bressan, N., Laerberg, R., Wieler, L.H., Witte, W., Deurenberg, R.H., Voss, A., Becker, K., Friedrich, A.W. 2009. Prevalence and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among pigs on German farms and import of livestock-related MRSA into hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 28: 1375–1382.
- Krziwanek, K., Metz-Gercek, S., Mittermayer, H. 2009. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* ST398 from human patients, upper Austria. *Emerg Infect Dis*. 15: 766–769.
- Lewis, H.C., Molbak, K., Reese, C., Aarestrup, F.M., Selchau, M., Sorum, M., Skov, R.L. 2008. Pigs as source of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 infections in humans, Denmark. *Emerg Infect Dis*. 14: 1383–1389.
- Morgan, M. 2008. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and animals: zoonosis or humanosis ? *J Antimicrob Chemother*. 62: 1181–1187.
- Otter, J.A., French, G.L. 2010. Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Lancet Infect Dis*. 10: 227–239.
- Pan, A., Battisti, A., Zoncada, A., Bernieri, F., Boldini, M., Franco, A., Giorgi, M., Iurescia, M., Lorenzotti, S., Martinotti, M., *et al.* 2009. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 infection, Italy. *Emerg Infect Dis*. 15: 845–847.
- Smith, T.C., Male, M.J., Harper, A.L., Kroeger, J.S., Tinkler, G.P., Moritz, E.D., Capuano, A.W., Herwaldt, L.A., Diekema, D.J. 2009. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strain ST398 is present in midwestern U.S. swine and swine workers. *PLoS One*. 4: e4258.
- Stegger, M., Lindsay, J.A., Sorum, M., Gould, K.A., Skov R. 2010. Genetic diversity in CC398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates of different geographical origin. *Clin Microbiol Infect*. 16: 1017–1019.
- van Belkum, A., Melles, D.C., Peeters, J.K., van Leeuwen, W.B., van Duijkeren, E., Huijsdens, X.W., Spalburg, E., de Neeling, A.J., Verbrugh, H.A. Dutch Working Party on Surveillance and Research of MRSA-SOM. 2008. Methicillin-resistant and-susceptible *Staphylococcus aureus* sequence type 398 in pigs and humans. *Emerg Infect Dis*. 14: 479–483.
- van Cleef, B.A., Broens, E.M., Voss, A., Huijsdens, X.W., Züchner, L., Van Benthem, B.H., Kluytmans, J.A., Mulders, M.N., Van De Giessen, A.W. 2010. High prevalence of nasal MRSA carriage in slaughterhouse workers in contact with live pigs in The Netherlands. *Epidemiol Infect*. 138: 756–763.
- van Loo, I., Huijsdens, X., Tiemersma, E., de Neeling, A., van de Sande-Bruinsma, N., Beaujean, D., Voss, A., Kluytmans, J. 2007. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of animal origin in humans. *Emerg Infect Dis*. 13: 1834–1839.
- van Rijen, M.M., Van Keulen, P.H., Kluytmans, J.A. 2008. Increase in a Dutch hospital of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* related to animal farming. *Clin Infect Dis*. 46: 261–263.
- Voss, A., Loeffen, F., Bakker, J., Klaassen, C., Wulf, M. 2005. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis*. 11: 1965–1956.
- Weese, J.S. & van Duijkeren, E. 2010. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary medicine. *Vet Microbiol*. 140: 418–429.
- Witte, W., Strommenger, B., Stanek, C., Cuny, C. 2007. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in humans and animals, Central Europe. *Emerg Infect Dis*. 13: 255–258.
- Wulf, M.W., Markestein, A., van der Linden, F.T., Voss, A., Klaassen, C., Verduin, C.M. 2008a. First outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in a Dutch hospital, June 2007. *Euro Surveill*. 13, pii: 8051.
- Wulf, M.W., Tiemersma, E., Kluytmans, J., Bogaers, D., Leenders, A.C., Jansen, M.W., Berkhout, J., Ruijters, E., Haverkate, D., Isken, M *et al.* 2008b. MRSA carriage in healthcare personnel in contact with farm animals. *J Hosp Infect*. 70: 186–190.