

# Staphylococcus aureus résistant à la métilcilline (SARM) : un partage entre l'Homme et l'animal ?

Haenni Marisa (1) (marisa.haenni@anses.fr), Eric Jouy (2), Jean-Yves Madec (1), Frédéric Laurent (3)

(1) Anses Laboratoire de Lyon, France

(2) Anses Laboratoire de Ploufragan-Plouzané, France

(3) Centre national de référence des Staphylocoques, Inserm U851, Hospices Civils de Lyon, Université de Lyon, France

## Résumé

La large dissémination des *Staphylococcus aureus* résistants à la métilcilline (SARM) en milieu hospitalier et dans la communauté constitue un problème majeur de santé publique. L'apparition chez l'Homme de souches issues du porc (CC398), ainsi que la découverte récente d'un nouveau variant du gène *mecA* chez les bovins notamment, prouve que ces pathogènes n'ont pas de stricte spécificité d'hôte. Cet article a pour but d'illustrer les exemples majeurs d'échanges de SARM entre l'Homme et l'animal.

## Mots clés

SARM, ST398, *mecC*, animal

## Abstract

**Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a common concern in Humans and Animals?**

*The worldwide dissemination of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) both in hospitals and the community is a major public health concern. The emergence in humans of strains colonizing pigs (CC398), as well as the recent description of a new mecA variant, proves that these pathogens do not display strict host specificity. The aim of this article is to present the major examples of MRSA transfer between humans and animals.*

## Keywords

MRSA, ST398, *mecC*, animal

Les staphylocoques dorés, ou *Staphylococcus aureus*, sont des bactéries commensales pouvant devenir des pathogènes opportunistes majeurs de l'Homme et des mammifères, à l'origine d'une grande variété d'infections suppuratives et toxiques. La prévalence de ces infections, communautaires ou nosocomiales, constitue un problème majeur de santé publique en raison de la virulence de ces bactéries, de leur résistance aux antibiotiques et de leur pouvoir épidémique.

## Résistance à la métilcilline : 50 ans d'évolution chez l'Homme

Les bêta-lactamines constituent le traitement de première intention des infections staphylococciques et la résistance à ces molécules a évolué par vagues successives au gré de l'acquisition de mécanismes de résistance spécifiques. Dès les années 1950, la résistance à la pénicilline G par production de pénicillinases plasmidiques est apparue rapidement dans les hôpitaux avant de diffuser largement dans la communauté (>90% de résistance à l'hôpital en 2012, >80% en ville). L'introduction de la métilcilline et de ses dérivés, bêta-lactamines non dégradées par les pénicillinases, a marqué le début de la deuxième vague de résistance. Dès 1960, les premières souches de *S. aureus* résistantes à la métilcilline (SARM) ont émergé en Angleterre, avant de se répandre de façon épidémique puis endémique dans les hôpitaux à partir des années 1970 (Otter and French, 2010). Cette résistance à la métilcilline est conférée par l'acquisition d'une cassette chromosomique SCC<sub>mec</sub> portant le gène *mecA*, qui code une protéine membranaire additionnelle (PLP2a) dont l'affinité pour les bêta-lactamines est très faible, entraînant une résistance croisée à toutes les molécules de cette famille. Au final, un petit nombre de clones de SARM multirésistants, dénommés "Hospital-Acquired" SARM (HA-SARM), a diffusé très largement de manière épidémique dans les hôpitaux, à l'échelle nationale, continentale, voire mondiale (Otter and French, 2010). Ces clones nosocomiaux ne sont que rarement isolés hors de l'hôpital.

Depuis la fin des années 90, de nouveaux clones de SARM, dits «Community-Acquired» (CA-SARM), ont émergé sans lien avec les clones HA-SARM, et ont diffusé dans la communauté. Un ou des clones de CA-SARM ont diffusé de manière indépendante et plus spécifique sur chaque continent (Europe, Amérique du Nord et Asie/

Océanie) (Otter and French, 2010). On peut notamment citer le clone USA300 aux USA, ou le clone ST80 en Europe. Certains d'entre eux sont hautement épidémiques et portent des facteurs de virulence, notamment des gènes codant des toxines (toxine de Panton Valentine (PVL) ou toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1)) à l'origine d'infections cutanées suppuratives et/ou nécrosantes sévères.

Enfin, depuis le milieu des années 2000, la dernière vague de résistance à laquelle nous sommes confrontés est celle de SARM isolés chez l'animal appelés "Livestock-Associated" (LA-SARM) (Graveland *et al.*, 2010).

## Le complexe clonal CC398 : un SARM à large spectre d'hôte

Le complexe clonal (CC) le plus emblématique des LA-SARM est le CC398. Décrit pour la première fois en France au début des années 2000 chez un éleveur de porcs (Armand-Lefevre *et al.*, 2005), il a ensuite été détecté en Europe et plus largement en Amérique de Nord ou en Chine. Ces souches sont principalement associées à une colonisation asymptomatique, parfois massive, des élevages porcins, mais de nombreuses études ont décrit leur dissémination dans toutes les filières de production, dans la filière équine et chez les animaux de compagnie, démontrant clairement que les animaux constituent le réservoir de ces souches (Cuny *et al.*, 2010).

L'importance de ce clone en tant que pathogène humain a été démontrée en 2004, aux Pays-Bas, par une étude dont les conclusions ont mis en évidence que les souches SARM CC398 étaient à l'origine d'infections humaines (Voss *et al.*, 2005). Depuis, le nombre de publications rapportant des cas d'infections humaines, parfois très sévères, n'a cessé de croître et les souches appartenant à ce clone représentent aujourd'hui plus de 20 % des cas de SARM en pathologie humaine aux Pays-Bas et de près de 30 % au Danemark (van Loo *et al.*, 2007). Ces chiffres témoignent de la capacité de ce clone à diffuser rapidement et largement dans la population humaine. Par ailleurs, plusieurs études ont clairement établi que ces infections survenaient plus fréquemment dans les populations professionnellement exposées. Il a ainsi été montré que la fréquence du portage de SARM CC398

est 760 fois plus élevée chez les producteurs de porcs que dans la population hollandaise (Voss *et al.*, 2005). De même, les vétérinaires et le personnel des abattoirs présentent également un risque d'être colonisés, voire infectés, en raison de leur exposition professionnelle aux animaux de production. D'autres études ont montré que même l'entourage des professionnels exposés présente un risque de colonisation et d'infection, témoignant ainsi de l'existence d'une transmission interhumaine (Voss *et al.*, 2005). Cependant, de façon assez rassurante, il a été démontré que cette colonisation est très transitoire (Graveland *et al.*, 2010).

Au delà même de la diffusion dans la communauté, plusieurs publications rapportent l'introduction de ce clone en milieu hospitalier avec apparition de cas d'infections nosocomiales et même de véritables bouffées épidémiques dans certains hôpitaux (Wulf *et al.*, 2008). Néanmoins, aux Pays-Bas, il a été montré que la transmission interhumaine des SARM CC398 était moins efficace que celle observée pour les HA-SARM. Enfin, si le clone CC398 semble très adapté à ses hôtes animaux, notamment le porc, certaines souches ont acquis par transfert horizontal certains facteurs de virulence humains majeurs, comme en témoigne l'isolement de souches porteuses par exemple du gène de la toxine de Pantone Valentine (PVL) ou de la toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1) ou de certaines entérotoxines. Cette capacité d'acquisition rapide de traits adaptatifs et de virulence, classiquement décrit chez *S. aureus*, renforce l'inquiétude en termes de santé publique liée à l'émergence de telles souches et à leur capacité de diffusion rapide chez l'Homme.

## SARM et filières animales : enquêtes européennes et paysage animal actuel

En 2008, à la suite des descriptions de cas humains reliés à des souches de SARM ST398 d'origine porcine, une vaste étude de prévalence de la contamination des élevages de porcs a été conduite en Europe. Il s'agissait de rechercher, avec un protocole commun à tous les États membres et dans une même période de temps, la présence de SARM au sein d'un échantillon représentatif du cheptel porcin de chaque pays de l'Union européenne participant à cette enquête (n = 24). Les exploitations visées étaient celles hébergeant des porcs reproducteurs, aux étapes de reproduction (sélection et multiplication, n = 1368) et de production (n = 3012), et les prélèvements consistaient en des chiffonnettes de poussières sédimentées. Les résultats (Efsa, [www.efsa.europa.eu](http://www.efsa.europa.eu)) concluent à des taux de prévalence d'élevages positifs très différents selon les pays, très élevés pour certains (supérieurs à 40 % pour l'Allemagne et l'Espagne) et bien moindres pour d'autres, dont la France (moins de 3 % d'élevages positifs; étude sur 342 élevages représentatifs de la production nationale, situés dans 66 départements). Cette étude a également montré un lien positif, pour un pays donné, entre la prévalence d'élevages de sélection/multiplication positifs et la prévalence d'élevages de production positifs, suggérant ainsi une transmission verticale du SARM.

Précédemment à cette étude européenne, à l'initiative de l'Anses et de la Direction générale de l'alimentation, deux autres enquêtes ont également été conduites en 2007 afin d'évaluer le portage nasal de SARM chez les porcs en France. La première, menée sur 165 lots de 10 porcs dans 21 abattoirs, a montré que 29 % des lots de porcs testés étaient positifs et que les souches de SARM appartenaient majoritairement au complexe clonal CC398. La seconde enquête, menée sur 37 lots de 10 porcs testés en élevage puis à l'abattoir, a montré que seulement 5 % des lots étaient positifs au niveau de l'élevage, mais que 38 % l'étaient au niveau de l'abattoir (Jouy *et al.*, 2009). Ces résultats, également corroborés par d'autres études européennes, plaident en faveur d'une transmission des souches de SARM entre animaux, probablement lors de certaines étapes de regroupement favorisant les contacts entre porcs, comme le transport par exemple.

L'ensemble de ces données confirme donc bien le portage classiquement décrit chez le porc du SARM CC398, malgré une différence de prévalence importante entre pays et entre contextes d'étude (élevage vs abattoir). Depuis, de nombreuses autres études ont montré la présence du complexe clonal CC398 dans d'autres filières, comme chez les veaux, dans le cas de mammites bovines, ou chez des animaux de compagnie sans lien direct avec le milieu rural (Haenni *et al.*, 2011).

Quel que soit l'animal hôte, les SARM CC398 présentent presque systématiquement une résistance associée à la tétracycline conférée par le gène *tetM*. À l'inverse des souches d'origine humaine, les souches d'origine animale sont généralement dépourvues des gènes faisant partie du « immune evasion cluster », portés par un prophage intégré dans le génome et qui jouent un rôle important dans la virulence chez l'Homme (Haenni *et al.*, 2011). Ces deux particularités constituent donc des marqueurs d'hôte assez fiables. Par ailleurs, une étude récente a montré que des souches du clone CC398 ne présentant pas de résistance à la méticilline ont un potentiel pathogène chez l'Homme, et que les SARM qui colonisent aujourd'hui les animaux auraient évolué à partir de ces souches par acquisition de la résistance à la méticilline et à la tétracycline (Price *et al.*, 2012).

## *mecC*, le futur de l'épidémiologie du SARM Homme-Animal ?

En 2011, de nouveaux clones de SARM multisensibles vis-à-vis des autres familles d'antibiotiques (phénotype peu fréquent chez les SARM) ont été décrits pour la première fois dans des prélèvements de mammites bovines et chez l'Homme au Royaume-Uni et au Danemark (Garcia-Alvarez *et al.*, 2011). Ces souches portent un nouveau variant du gène *mecA* présentant moins de 70 % d'homologie avec le gène *mecA* classiquement décrit. Compte tenu de cette faible homologie, ce variant peut être considéré comme porteur d'un véritable nouveau mécanisme de résistance. Initialement dénommé *mecALGA251* du nom de la première souche identifiée (*S. aureus* LGA251), il portera finalement le nom de *mecC* (International World Group for SCC*mec* Cassette (IWG-SCC*mec*)).

Les travaux conduits parallèlement par Garcia-Alvarez *et al.* et Shore *et al.* (Garcia-Alvarez *et al.*, 2011; Shore *et al.*, 2011) sur les premières souches identifiées ont permis de montrer que ce gène *mecC* est porté par une cassette SCC*mec* Type XI, différente de toutes les cassettes SCC*mec* décrites à ce jour. À l'instar du gène *mecA* qui code une PLP2a, le gène *mecC* code une PLP2c possédant elle aussi une faible affinité pour l'ensemble des bêta-lactamines. Cependant, cette résistance s'avère phénotypiquement difficile à détecter en raison d'augmentations très variables des concentrations minimales inhibitrices d'une bêta-lactamine à l'autre, ce qui entraîne une mauvaise détection de certaines des souches par les automates d'analyses classiquement utilisés en routine. Par ailleurs, les techniques de PCR ciblant le gène *mecA*, qui sont fréquemment utilisées pour confirmer la nature SARM des souches, ne permettent pas l'amplification du gène *mecC*. Par conséquent, certaines souches phénotypiquement résistantes à la méticilline et porteuses du gène *mecC* peuvent au final, sur la base d'une PCR *mecA* négative, être considérées à tort comme sensibles à la méticilline. Il s'avère donc absolument nécessaire d'observer avec attention toutes les souches résistantes à la méticilline et, le cas échéant, d'intégrer à l'analyse de routine une PCR permettant de détecter le gène *mecC*.

La caractérisation moléculaire des souches a permis de montrer que les souches portant la cassette SCC*mec* Type XI et le gène *mecC* appartenaient à différents isolats présentant au moins trois fonds génétiques différents (CC425, CC130, CC1943) et provenant d'au moins trois zones géographiques différentes. Ces résultats suggèrent à la fois des transferts horizontaux de la cassette à plusieurs occasions, un large

"spectre d'hôtes" de cette cassette, et une probable dissémination géographique large de ce nouveau mécanisme de résistance. La description récente, lors de communications orales ou de posters dans plusieurs congrès européens, de souches humaines ou animales portant le gène *mecC* en France, Allemagne, Suède, Suisse ou Portugal semble confirmer ces éléments.

En France, les sept premières souches humaines ont été identifiées en mai 2011 sur la base de criblage des collections disponibles au CNR des staphylocoques et dans divers laboratoires hospitaliers français. Par ailleurs, deux souches animales ont été détectées par l'Anses Lyon, dans deux exploitations de Meurthe-et-Moselle (Laurent *et al.*, 2012). Toutes ces souches appartiennent au complexe clonal CC130, qui est également majoritaire parmi les souches initialement décrites en Grande-Bretagne et au Danemark. La caractérisation moléculaire par puce à ADN des souches de ces deux pays ainsi que des souches françaises montre que certaines d'entre elles peuvent porter des gènes codant des entérotoxines ou la toxine de choc staphylococcique (TSST-1), qui sont des facteurs de virulence connus de *S. aureus* (Laurent *et al.*, 2011).

Aujourd'hui, l'hypothèse d'une origine bovine des souches de SARM présentant le gène *mecC* est retenue, car les souches bovines et humaines sont co-localisées géographiquement, et bon nombre des souches humaines appartiennent à des clones exclusivement décrits jusqu'ici chez l'animal. La découverte de ces souches SARM portant un variant du gène *mecA* ouvre donc un champ d'études en tout point analogue, en matière de santé publique, à celui ouvert il y a une décennie par l'émergence du clone SARM CC398. L'apparition du clone CC398, sa dissémination rapide chez l'animal et son implication en pathologie humaine sont emblématiques des nouvelles questions qui se posent concernant les clones de SARM d'origine animale portant le gène *mecC*, et qui méritent d'être investiguées dans un futur proche. En effet, les données épidémiologiques concernant ces souches sont encore très fragmentaires, tant dans la population humaine qu'animale, et leur caractérisation moléculaire, leur spécificité d'hôte ainsi que leur potentiel pathogénique et épidémique restent à explorer.

## Références bibliographiques

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.

Cuny, C., Friedrich, A., Kozytska, 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.

Garcia-Alvarez, L., Holden, M.T., Lindsay, H., Webb, C.R., Brown, D.F., Curran, M.D., Walpole, E., Brooks, K., Pickard, D.J., Teale, C., Parkhill, J., Bentley, S.D.,

Edwards, G.F., Girvan, E.K., Kearns, A.M., Pichon, B., Hill, R.L., Larsen, A.R., Skov, R.L., Peacock, S.J., Maskell, D.J., Holmes, M.A., 2011, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 11, 595-603.

Graveland, H., Wagenaar, J.A., Heesterbeek, H., Mevius, D., van Duijkeren, E., Heederik, D., 2010, Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in veal calf farming: human MRSA carriage related with animal antimicrobial usage and farm hygiene. *PLoS One* 5, e10990.

Haenni, M., Chatre, P., Boisset, S., Carricajo, A., Bes, M., Laurent, F., Madec, J.Y., 2011, Staphylococcal nasal carriage in calves: multiresistant *Staphylococcus sciuri* and immune evasion cluster (IEC) genes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398. *J. Antimicrob. Chemother* 66, 1927-1928.

Jouy, E., Granier, S.A., Ruimy, R., Felix, B., Le Roux, A., Pecorella, E., Tocqueville, V., Kempf, I., Sanders, P., Andremont, A., Brisabois, A., Chauvin, C., 2009, Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in French slaughtered pigs. ASM-ESCMID Conference on Methicillin-resistant Staphylococci in Animals. September 22 - 25, London.

Laurent, F., Chardon, H., Haenni, M., Bes, M., Reverdy, M.-E., Madec, J.-Y., Lagier, E., Vandenesch, F., Tristan, A., 2012, New European methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* harboring *mecA*-variant gene: human and animal isolates in France. *Emerg Infect Dis*, 18, 1465-1467.

Laurent, F., Larsen, A.R., Tristan, A., Bes, M., Decousser, J.-W., Poirier, A.-S., H., C., Haenni, M., Doucet-Populaire, F., Reverdy, M.-E., Skov, R., Vandenesch, F., 2011, Nouveau variant du gène *mecA*: détection, identification, confirmation et caractérisation moléculaire en routine. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2011.

Otter, J.A., French, G.L., 2010, Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Lancet Infect Dis* 10, 227-239.

Price, L.B., Stegger, M., Hasman, H., Aziz, M., Larsen, J., Andersen, P.S., Pearson, T., Waters, A.E., Foster, J.T., Schupp, J., Gillece, J., Driebe, E., Liu, C.M., Springer, B., Zdovc, I., Battisti, A., Franco, A., Zmudzki, J., Schwarz, S., Butaye, P., Jouy, E., Pomba, C., Porrero, M.C., Ruimy, R., Smith, T.C., Robinson, D.A., Weese, J.S., Arriola, C.S., Yu, F., Laurent, F., Keim, P., Skov, R., Aarestrup, F.M., 2012, *Staphylococcus aureus* CC398: host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. *MBio* 3.

Shore, A.C., Deasy, E.C., Slickers, P., Brennan, G., O'Connell, B., Monecke, S., Ehrlich, R., Coleman, D.C., 2011, Detection of staphylococcal cassette chromosome *mec* type XI carrying highly divergent *mecA*, *mecI*, *mecR1*, *blaZ*, and *ccr* genes in human clinical isolates of clonal complex 130 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 55, 3765-3773.

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.

Voss, A., Loeffen, F., Bakker, J., Klaassen, C., Wulf, M., 2005, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis* 11, 1965-1966.

Wulf, M.W., Markestein, A., van der Linden, F.T., Voss, A., Klaassen, C., Verduin, C.M., 2008, First outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in a Dutch hospital, June 2007. *Euro Surveill* 13.