



BEH

Pneumonie staphylococcique nécrosante associée à la production de la leucocidine de Panton et Valentine. Description d'une nouvelle entité clinique à partir de 16 observations : p. 197
Annonce : p. 199

N° 45/2000

7 novembre 2000

ÉTUDE

PNEUMONIE STAPHYLOCOCCIQUE NÉCROSANTE ASSOCIÉE À LA PRODUCTION DE LA LEUCOCIDINE DE PANTON ET VALENTINE.

Description d'une nouvelle entité clinique à partir de 16 observations.

Y. Gillet¹, B. Issartel², Ph. Vanhems³, G. Lina², M. Bes², Fr. Vandenesch²,
Y. Piémont⁴, D. Floret¹, J. Etienne²

INTRODUCTION

Les toxémies staphylococciques sont associées à la diffusion systémique de toxines spécifiques, ce qui les oppose aux syndromes suppuratifs associés à la prolifération bactérienne au site même de l'infection. Ainsi, les chocs toxiques staphylococciques sont dus à la production par *Staphylococcus aureus* de la toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1) ou à des entérotoxines, les intoxications alimentaires sont secondaires à l'absorption d'entérotoxines et les maladies exfoliantes (généralisées ou localisées sous forme d'impétigo), sont dues aux exfoliatines [1]. Jusqu'à présent les pneumonies à *S. Éaureus* ne sont pas associées à la production d'une toxine spécifique. Les pneumonies à *S. Éaureus* sont d'ailleurs rares et représentent 1 % des cas communautaires et 10 % des cas nosocomiaux [2]. Parmi ceux d'origine communautaire, nous rapportons ceux associés à l'isolement de souches de *S. Éaureus* produisant une toxine très rarement caractérisée, la leucocidine de Panton et Valentine. Cette entité clinique dénommée pneumonie staphylococcique nécrosante associée à une pneumonie aiguë nécrotique et hémorragique, une leucopénie et une mortalité élevée de 75 %.

Entre 1986 et 1998 au Centre National de Référence des Toxémies à Staphylocoques (CNR-TS), le gène codant la leucocidine de Panton et Valentine a été mis en évidence parmi 22 souches de *S. Éaureus* isolées de pneumonies. L'analyse rétrospective des dossiers cliniques a été possible pour 8 cas. Lors d'une enquête prospective réalisée en 1999 sur les pneumonies à *S. Éaureus*, 119 souches associées à des pneumonies ont été adressées au CNR-TS par les microbiologistes sollicités : le gène codant la leucocidine de Panton et Valentine a été retrouvé chez 16 de ces souches, mais des informa-

tions cliniques complètes n'ont été obtenues que pour 8 cas. Au total nous rapportons 16 observations cliniques rassemblées entre 1986 et 1999.

MALADES ET MÉTHODES

La pneumonie est définie selon les recommandations publiées [3], par la survenue aiguë de la symptomatologie pulmonaire, la mise en évidence de ronchus et de crépitations à l'auscultation, l'existence de signes radiologiques de pneumonies et les critères bactériologiques suivants : (1) hémocultures positives à *S. Éaureus* avec culture identique de *S. Éaureus* des sécrétions trachéales ; (2) culture de *S. Éaureus* par des méthodes semiquantitatives du produit de lavage broncho-alvéolaire ($\geq 10^4$ UFC/ml), ou de la brosse de Wimberley ($\geq 10^3$ UFC/ml) ou de l'aspiration trachéale ($\geq 10^3$ UFC/ml) ; (3) culture de *S. Éaureus* après ponction pleurale. Les gènes codant la leucocidine de Panton et Valentine, la TSST-1, les entérotoxines staphylococciques A-E et G-I et les exfoliatines (ETA et ETB) ont été recherchés par amplification génique [4].

RÉSULTATS

Parmi les 16 cas analysés, il s'agissait de 8 hommes et de 8 femmes, sans antécédent particulier, dont l'âge moyen était de 16 ans 3 mois (médiane de 14 ans 10 mois, extrêmes 1 mois-38 ans) ; la distribution des âges montre un pic de survenue de la maladie entre 12 et 18 ans. Les observations étaient rapportées par différents hôpitaux (Paris, 4 cas ; Lyon, 3 cas ; Lille, 2 cas ; et un cas respectivement pour Amiens, Aix-en-Provence, Mulhouse, Nantes, Pau, Strasbourg et Cayenne). Toutes les pneumonies étaient communautaires ; elles survenaient après un syndrome infectieux viral rhinopharyngé noté dans 12 observations, sans que celui-ci ait pu être documenté au plan virologique. La moyenne de la durée d'évolution du syndrome infectieux avant l'hospitalisation était de 4 jours (extrêmes 1-11 jours). Excepté pour 2 patients décédés précocement, tous les patients ont été hospitalisés en unité de soins intensifs, dont 6/14 (43 %) dès l'admission. La fièvre était présente dans 13 cas (81 %) (Tableau 1). La gravité des cas se manifestait par des signes fréquents de détresse respiratoire et de choc (Tableau 1). Des hémorragies pulmonaires sont survenues dans 8 cas sur 16. La radiographie pulmonaire a montré des signes de pneumonies localisées ou diffuses sous forme d'infiltrats multinodulaires et/ou avec des signes d'épanchement pleural ; ces lésions s'aggravant rapidement. Le diagnostic bactériologique de pneumonies à *S. Éaureus* a été réalisé pour tous ces cas à partir de prélèvements broncho-pulmonaires (12 cas) et/ou pleuraux (5 cas) ; les hémocultures n'étant positives que dans 50 % des cas. Un foyer infectieux extra-pulmonaire a été retrouvé dans 4 cas (furoncle, 2 cas chez l'enfant et un cas chez la mère de l'enfant ; cellulite cutanée, 1 cas). Le décès est sur-

1. Service d'Urgences et de Réanimation Pédiatriques,
2. Centre National de Référence des Toxémies à Staphylocoques EA1655, Faculté de Médecine R.É.T.É.H. Laennec, rue Guillaume Paradin, 69372 Lyon Cedex 08, France.
3. Unité d'hygiène hospitalière, hôpital Edouard Herriot, 5, place d'Arsonval. 69437 Lyon cedex 03.
4. Institut de Bactériologie, Université Louis Pasteur, place Koeberlé, 67000 Strasbourg.
Correspondance : Jérôme Etienne, Centre National de Référence des Toxémies à Staphylocoques EA1655, Faculté de Médecine R.É.T.É.H. Laennec, rue Guillaume Paradin, 69372 Lyon Cedex 08
Tél : 04 78 77 86 57 - Fax : 04 78 77 86 58
email : jettienne@univ-lyon1.fr

Tableau 1. Caractéristiques cliniques et paracliniques des cas de pneumonie à *S. Éaureus* producteurs de la leucocidine de Panton et Valentine.

	N ¹	%
Signes cliniques		
fièvre > 39°C	13/16	81
signes de choc	15/16	94
détresse respiratoire	13/14	93
hémorragie pulmonaire	8/16	50
Aspect de la radiographie pulmonaire		
condensation unilobaire	4/15	27
condensation multilobaire	10/15	67
poumon « blanc »	8/13	61
lésions bulleuses	4/14	28
atteinte pleurale	10/14	71
Nécessité d'une ventilation assistée	12/16	75
Signes biologiques		
leucopénie	11/14	79
CRP moyenne	312 mg/L	
Bactériologie		
prélèvements broncho-pulmonaires ou pleuraux positifs à <i>S. Éaureus</i>	16/16	100
hémocultures positives à <i>S. Éaureus</i>	8/16	50
résistance à la pénicilline	11/15	73
résistance à la méticilline	1/15	6
Evolution clinique		
décès	12/16	75

1. Le dénominateur varie en fonction de la disponibilité des données.

venue dans 12 cas (75 %) dans un contexte de défaillance multiviscérale ; il s'agissait le plus souvent d'un décès rapide (médiane de survenue de 4 jours). Une leucopénie précoce (< 500 Giga éléments/l) précédant parfois une leucocytose a été observée pour 11 cas sur 14. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les cas qui ont survécus et ceux qui sont décédés, tant au niveau des données cliniques initiales, de la prise en charge ou des données biologiques comme la leucopénie. L'histopathologie sur les prélèvements autopsiques de certains patients a montré une nécrose extensive des muqueuses laryngées et surtout trachéales avec un tapis de cocci recouvrant les zones de nécrose. Au niveau pulmonaire, il existait une inondation alvéolaire hémorragique avec un aspect de destruction de la muqueuse de l'arbre bronchique et des cloisons septales, associé à la présence de nombreux cocci.

Pour l'ensemble des souches de *S. aureus*, le gène de la leucocidine de Panton et Valentine a été mis en évidence de façon isolée (5 souches) ou associée à la présence du gène d'une toxine à activité superantigénique dans 11 souches (entérotoxines SEG et SEI, 8 cas ; entérotoxine SEH, 2 cas ; TSST-1 et entérotoxines SEG et SEI, 1 cas).

DISCUSSION

La leucocidine de Panton et Valentine est la toxine de *S. Éaureus* la plus rarement produites (2-5 % des souches françaises mais 30 % des souches africaines) [5, 6]. Elle est codée par les gènes *lukS-PV* et *lukF-PV*, permettant l'assemblage d'une toxine dite synergohémotrope c'est-à-dire composée d'une protéine de classe S et d'une autre de classe F : ces deux protéines agissent en synergie sur les membranes cellulaires. La leucocidine de Panton et Valentine lyse les polynucléaires et les macrophages d'homme et de lapin en formant des pores transmembranaires et a surtout une activité nécrotique sur les tissus. Ainsi, elle apparaît comme spécifiquement associée aux syndromes cutanés primitifs staphylococciques (comme les furoncles) où elle pourrait avoir un rôle majeur dans la constitution des lésions. En revanche, elle n'est pas associée aux infections cutanées post-opératoires secondaires à une effraction cutanée [5].

Des cas de pneumonie staphylococcique similaires à ceux rapportés ici (pneumonie gravissime survenant chez l'enfant et l'adolescent avec hémoptysies, images extensives à la radiographie pulmonaire, leucopénie et mortalité élevée) sont décrits de façon isolée depuis de nombreuses années dans la littérature sans que le lien avec un profil toxinique particulier ait été évoqué [7-9]. La description d'un véritable syndrome à partir des données cliniques et biologiques de plusieurs cas n'a jamais été rapportée jusqu'à présent. La leucocidine de Panton et Valentine par son action nécrosante sur les muqueuses trachéales et bronchiques joue probablement un rôle dans l'invasion et la nécrose muqueuse à l'origine des hémoptysies. La production fréquente et associée de toxines à activité superantigénique (entéro-

toxines SEG et SEI surtout) a un rôle probable dans la survenue des chocs ou accessoirement par la diminution des défenses antistaphylococciques liée au phénomène de dysrégulation immunitaire qu'elle entraîne.

Pour cerner l'incidence annuelle de la pneumonie nécrosante staphylococcique et ses principales caractéristiques épidémiologiques, une enquête prospective nationale va être initiée en 2001. En effet, les données obtenues lors de l'enquête prospective conduite en 1999 par le CNR-TS sont trop imprécises. Si 8 cas de pneumonies dues à des souches sécrétrices de la leucocidine de Panton et Valentine ont été complètement analysés, 8 autres cas ont été exclus par absence de données cliniques complètes ; ainsi, un minimum de 16 cas pourrait survenir annuellement en France. Dans cette même enquête, l'absence de production de la leucocidine de Panton et Valentine par les souches de *S. Éaureus* a été démontrée pour 103 cas de pneumonies (36 cas communautaires et 67 nosocomiaux) provenant de 35 départements français. Tous ces chiffres seront précisés lors de l'enquête CNR/InVS-2001.

CONCLUSION

Pour décrire complètement ce nouveau syndrome tant au niveau clinique, biologique qu'épidémiologique, il convient de rechercher la présence de *S. Éaureus* producteur de la leucocidine de Panton et Valentine, surtout au niveau broncho-pulmonaire voire dans les hémocultures, devant toute pneumonie communautaire grave quelle que soit la durée d'évolution de la pneumonie avant l'hospitalisation. Seule une meilleure individualisation et reconnaissance de ces syndromes permettra de mieux comprendre leur pathogénie et leur épidémiologie. Il est nécessaire à ce stade de développer des modèles expérimentaux de pneumonies dues à des souches de *S. Éaureus* sécrétrices de cette toxine, pour à terme développer de nouveaux outils thérapeutiques adaptés à cette pathologie.

REMERCIEMENTS

Ils sont adressés à l'ensemble des services cliniques et aux laboratoires de microbiologie qui ont accepté un surcroît de travail pour le recueil des données et l'envoi des souches.

RÉFÉRENCES

- [1] G Lina, J Etienne, F Vandenesch. Les syndromes toxiques staphylococciques en France de 1994 à 1997. *BEH* 1998 ; 17 : 69-70.
- [2] MG Kaye, MJ Fox, JG Bartlett, SS Braman, J Glassroth. The clinical spectrum of *Staphylococcus aureus* pulmonary infection. *Chest* 1990 ; 97 : 788-792.
- [3] SK Pingleton, JY Fagon, KV Leeper, Jr. Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia. Criteria for evaluating diagnostic techniques. *Chest* 1992 ; 102 : 553S-556S.
- [4] G Lina, Y Gillet, F Vandenesch, ME Jones, D Floret, J Etienne. Toxin involvement in staphylococcal scalded skin syndrome. *Clin Infect Dis* 1997 ; 25 : 1369-1373.
- [5] G Lina, Y Piemont, F Godail-Gamot, et al. Involvement of Pantone-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 : 1128-1132.
- [6] L Baba Moussa, A Sanni, AY Dagnra, et al. Approche épidémiologique de l'antibiorésistance et de la production de leucotoxines par les souches de *Staphylococcus aureus* isolées en Afrique de l'Ouest. *Méd Mal Infect* 1999 ; 29 : 689-696.
- [7] L Olcay, G Secmeer, S Gogus, Z Akcoren. Pathological case of the month. Fatal hemorrhagic *staphylococcal pneumonia*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995 ; 149 : 925-926.
- [8] S Petros, B Eggers, M Heuer, et al. Severe community acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*. *Intensive Care Med* 1998 ; 24 : 189.
- [9] Anonymous. From the Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *JAMA* 1999 ; 282 : 1123-1125.