

# Identification des staphylocoques tueurs dans les pneumonies de l'enfant

Jérôme Etienne

INSERM E0230

Faculté de Médecine Laennec

(Direction : Pr F. Vandenesch)

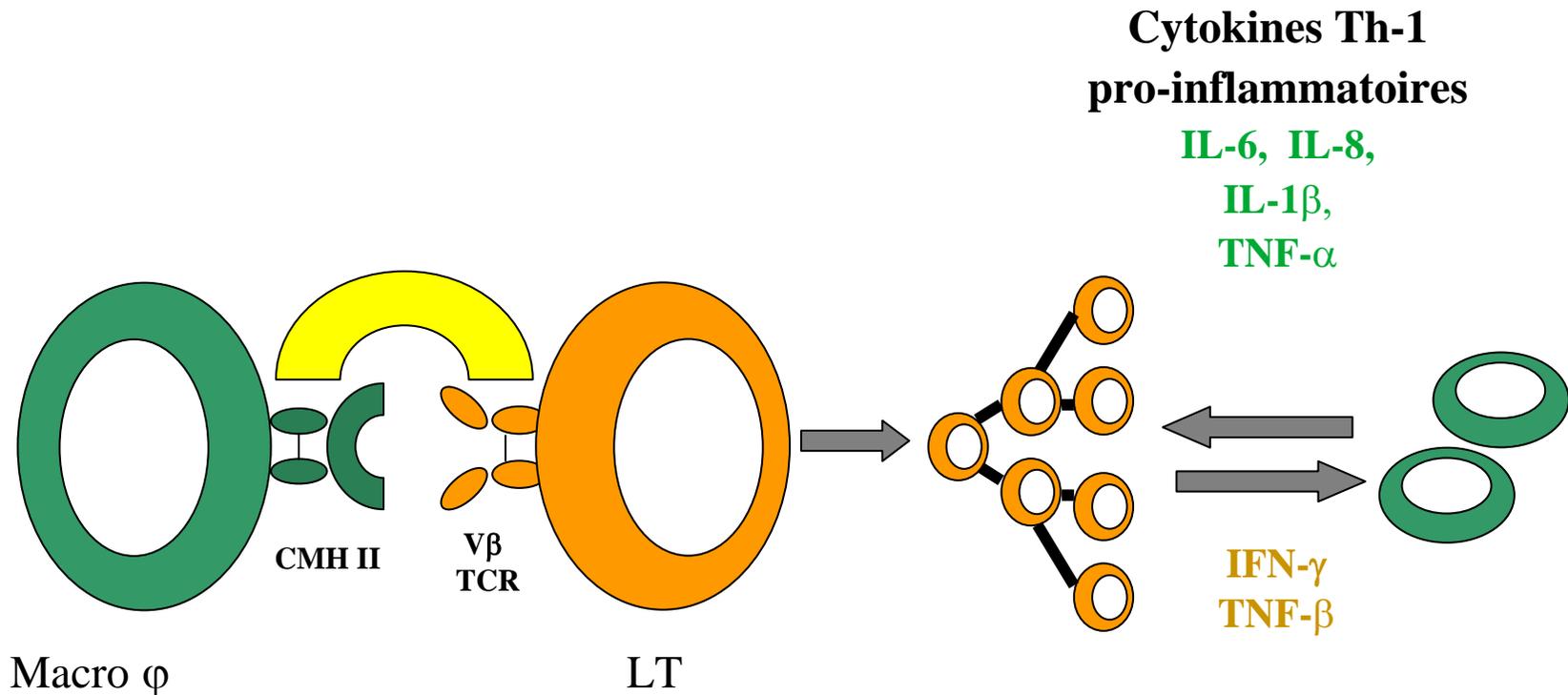
# Tueur n° 1

- Bryan, 7 ans, tombe dans une marre à J0
- J2 : fièvre et rhinopharyngite
- J5 : fièvre, détresse respiratoire, hypoTA, insuffisance rénale, signes d'atteinte hépatique, thrombopénie, érythrodermie..
- Leptospirose -, strepto A-
- Aspiration trachéale : *S. aureus* ( $10^7$  UFC/ml)
- Hémocultures + : *S. aureus*
- Quelle est l'arme du *S. aureus* ?

# Enquête sur le type d'arme

- *S. aureus* est sécréteur de la toxine du choc toxique staphylococcique (détection du gène *tst* par PCR)
- Kevin survit...
- Kevin a pu inhaler sa propre souche
- 30% de portage nasal à *S. aureus*
- Gène *tst* dans 5-20% des souches nasales

# Action de la toxine du choc toxique staphylococcique superantigénique



# Nouvelle délinquance chez les tueurs ayant la TSST-1 comme arme

- le gène *tst* a pris comme complice le gène de la résistance à la méticilline
- diffusion épidémique nationale et européenne du même clone
- Antibiogramme : SARM résistant à kana, tobra, tétra et acide fudisique
- CNR : un clone *agr 2*

# SARM avec la toxine du choc toxique staphylococcique (ST5)

	<i>agr1</i>	<i>agr2</i>	<i>agr3</i>	Total
<i>mecA</i> -	1	5	69	75
<i>mecA</i> +	0	25	2	27
Total	1	30	71	102

souches de France 2002-2003

# Tueur n° 2

Société

LE TEMPS • JEUDI 28 AOÛT 2003 • 29

## Très virulent, le nouveau staphylocoque doré est né

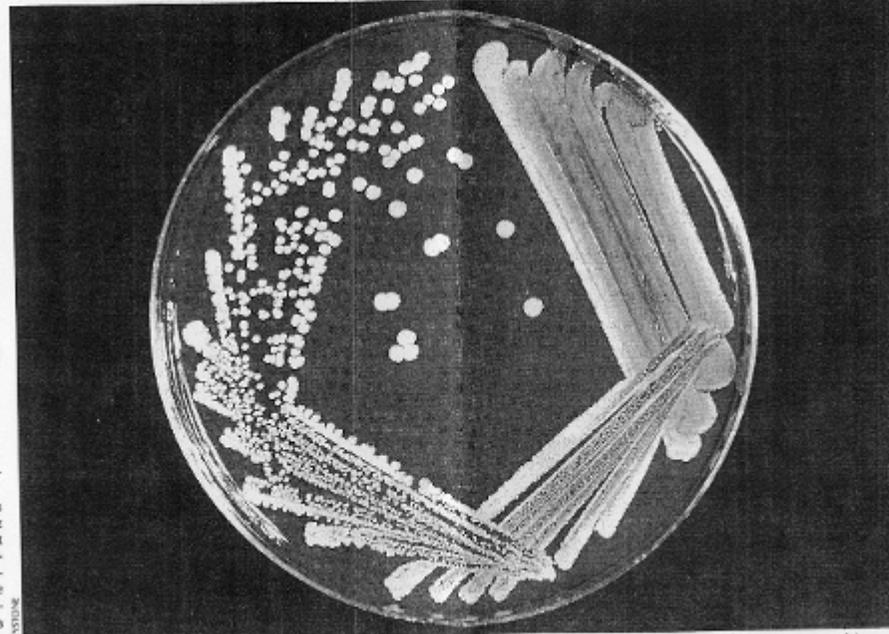
C'est une mutation extraordinaire d'une bactérie déjà très problématique, connue depuis plusieurs années aux États-Unis, qui a atteint l'Europe en 1999. Présente hors des hôpitaux, cette nouvelle souche bactérienne provoque l'inquiétude du corps médical

Philippe Barraud

C'est une authentique sésu-bête, dont l'émergence témoigne de l'extraordinaire capacité d'adaptation des bactéries, ce que le professeur Jérôme Etienne appelle «intelligence bactérienne». À la Faculté de médecine Laennec, à Lyon, ce scientifique suisse et ses collègues du Centre national des infections à staphylocoques, ont analysé les gènes de ce que le chercheur n'hésite pas à appeler un «super bug», un staphylocoque doré différent de celui qui pose tant de problèmes dans les hôpitaux, en cela qu'il est à la fois plus virulent, résistant aux antibiotiques, et qu'il vit en dehors du milieu hospitalier.

«Sur 20 000 prisonniers, vous en avez 1 000 d'infectés: on n'a jamais vu ça»

Jusqu'ici, les staphylocoques étaient des agents infectieux assez banaux: germes ubiquitaires, ils sont présents sur l'ensemble de la planète. En fait, 20% à 50% de la population en porte, sur la peau et dans le nez. Il s'agit donc d'un micro-organisme avec lequel nous vivons tous les jours. Jusqu'ici, la problématique associée à ces germes était une



Le *Staphylococcus aureus*. «Ce qui est vraiment nouveau, explique le professeur Etienne de la Faculté de médecine Laennec, à Lyon, c'est que cette souche bactérienne est présente hors des hôpitaux»

QUESTIONS À

Patrick Francioli, Division de médecine préventive hospitalière au CHUV.

«La prise en charge des malades sera plus difficile»

Le Temps: Que change l'apparition de ces nouveaux germes pour les soignés?

Patrick Francioli: La prise en charge de patients qui ont des infections à staphylocoques résistants est plus difficile car il y a davantage de risques que les traitements soient inefficaces. Ces gens finissent par faire des complications qui les amènent à l'hôpital. L'autre problème, c'est qu'en plus de gènes liés de résistance, certains se sont dotés de gènes de virulence: ils sont plus invasifs et provoquent des infections plus graves.

— Hospitaliser ces patients comporte-t-il des risques pour les hôpitaux?

— C'est une source de souci, en effet. Si ces patients nous arrivent, ces souches communitaires dangereuses pourraient s'ajouter ou se substituer aux staphylocoques déjà bien assez nombreux à l'hôpital.

— Existe-t-il une résistance ab-

# Ce tueur a commencé à blesser Rosie

- Rosie, mère de Kévin et journaliste de son état, est infectée par une souche de *S. aureus* et fait un phlegmon des gaines

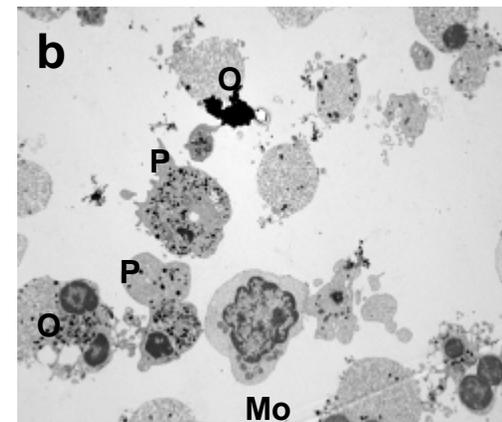
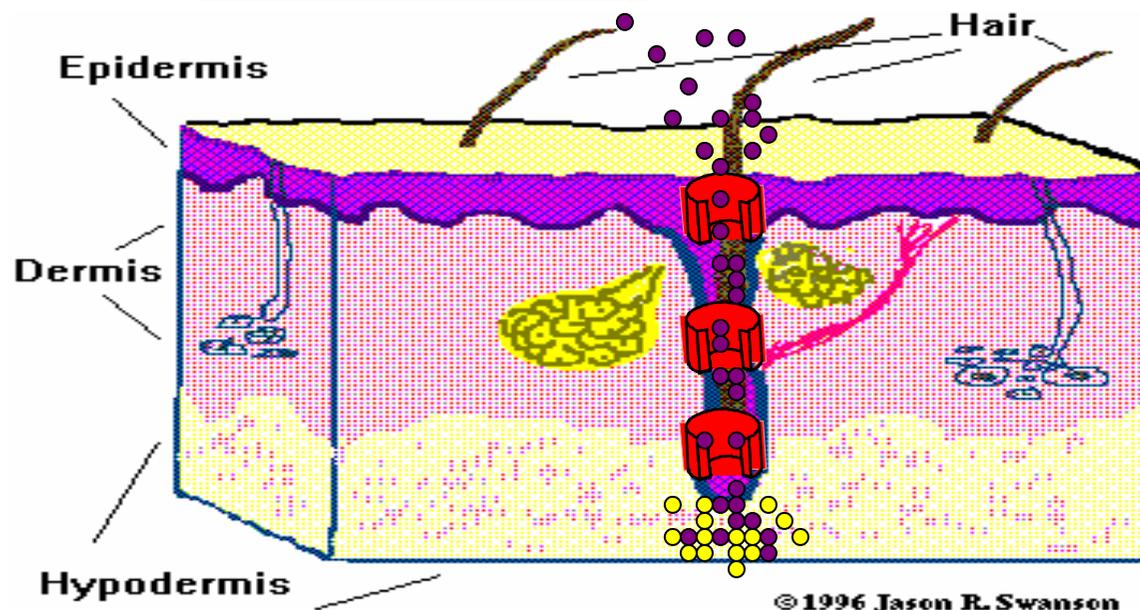


# Puis le tueur n° 2 atteint Kevin

- Kevin, 7 ans, présente une rhinopharyngite d'allure virale avec fièvre  $> 39^{\circ}\text{C}$
- J2 : fièvre, pneumopathie rapidement évolutive
- J3 : SDRA, hémoptysies, insuffisance rénale, leucopénie, thrombopénie
- Aspiration trachéale : *S. aureus* ( $10^7$  UFC)
- Hémocultures négatives
- J4 : décès
- Quelle est l'arme de *S. aureus* ?

# Enquête sur le type d'arme

- Leucocidine de Pantone Valentine (gènes détectés par PCR) :  
toxine nécrosante --> Formation of pores --> Lyse cellulaire
  - Polynucléaires (libération des médiateurs de l'inflammation)
  - Monocytes et macrophages



Pneumonie  
nécrosante à *S.*  
*aureus* PVL+



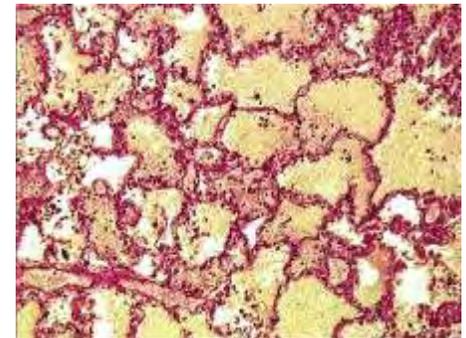
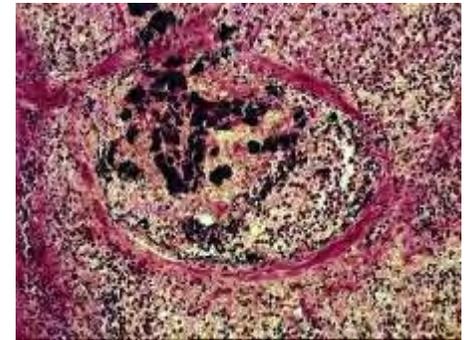
Hemorrhagic and  
necrotic lesions

Non necrotic lesions

Parenchyma

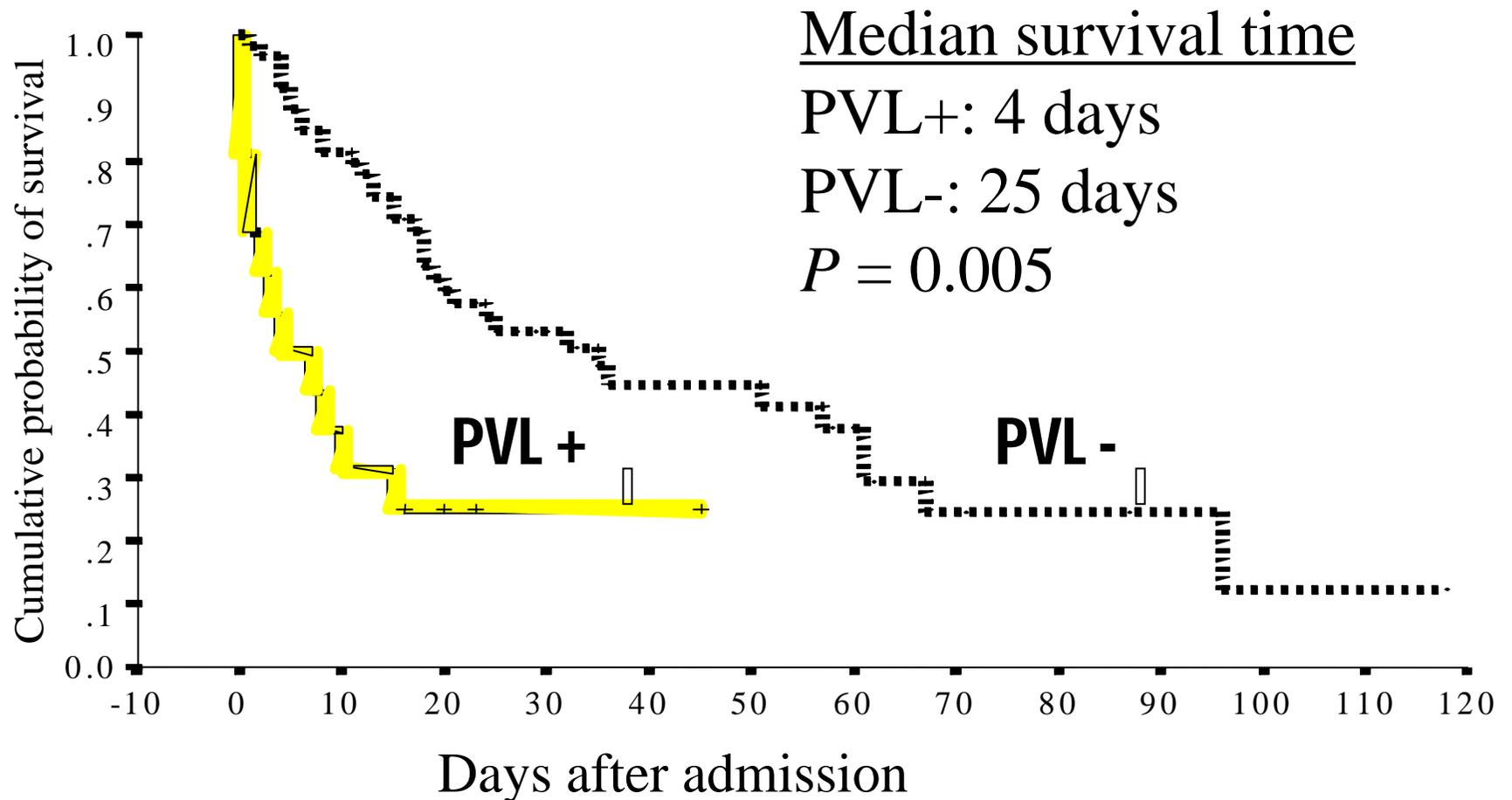
Bronchioli

Parenchyma  
diffuse alveolar damage



# Survival of patients

Deaths : PVL+ 75%, PVL- 47%



# Développement d'un modèle expérimental chez la souris avec des souches de *S. aureus* PVL +

- Inoculation intranasale à des souris Balb/C
- Sacrifice des souris à 3 ou 7 jours

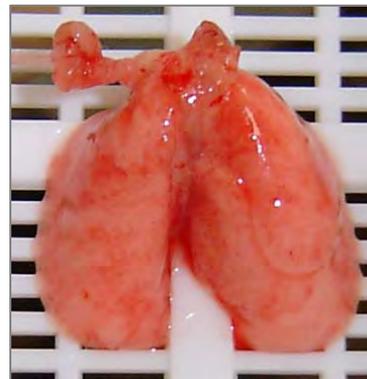


# Aspect macroscopique des poumons

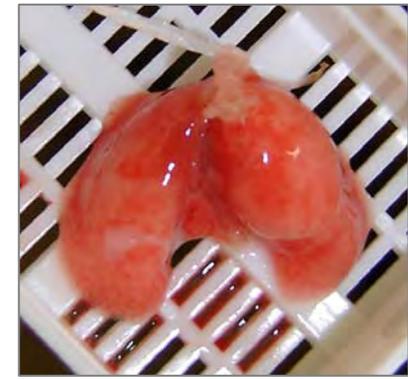
Contrôle



PVL-

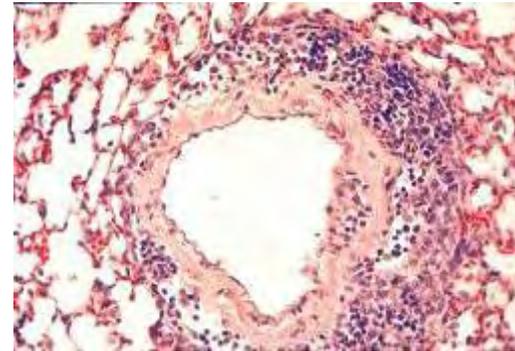
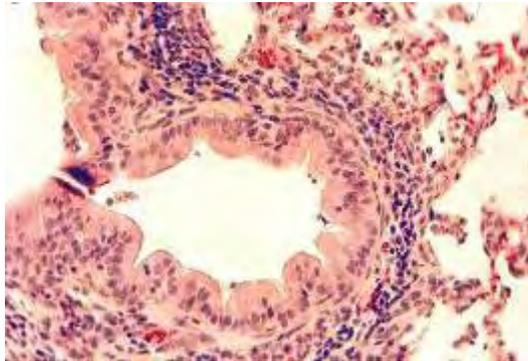


PVL+



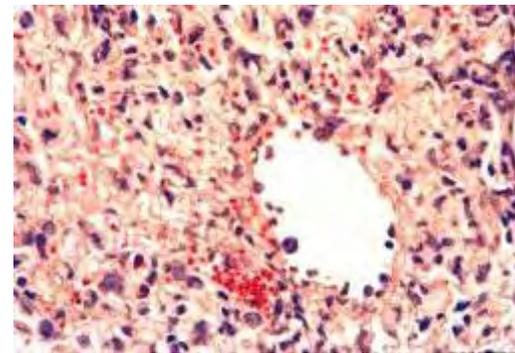
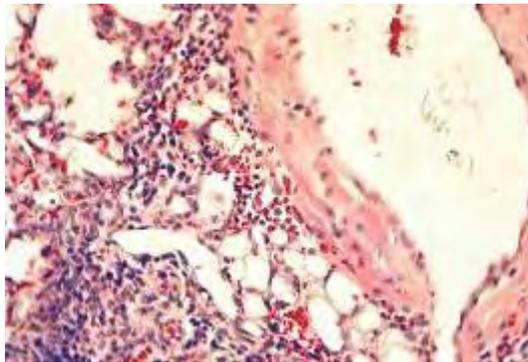
# Histopathologie des poumons des souris infectées (J3)

**PVL-  
UL**



**PVL-  
IL**

**PVL+  
UL**



**PVL+  
IL**

Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients

*Lancet*, 2002,9308:753

Yves Gillet, Bertrand Issartel, Philippe Vanhems, Jean-Christophe Fournet, Gerard Lina, Michèle Bes, François Vandenesch, Yves Piémont, Nicole Brousse, Daniel Floret, Jerome Etienne

## Comment reconnaître une pneumonie nécrosante à *S. aureus* PVL + (55 cas) ?

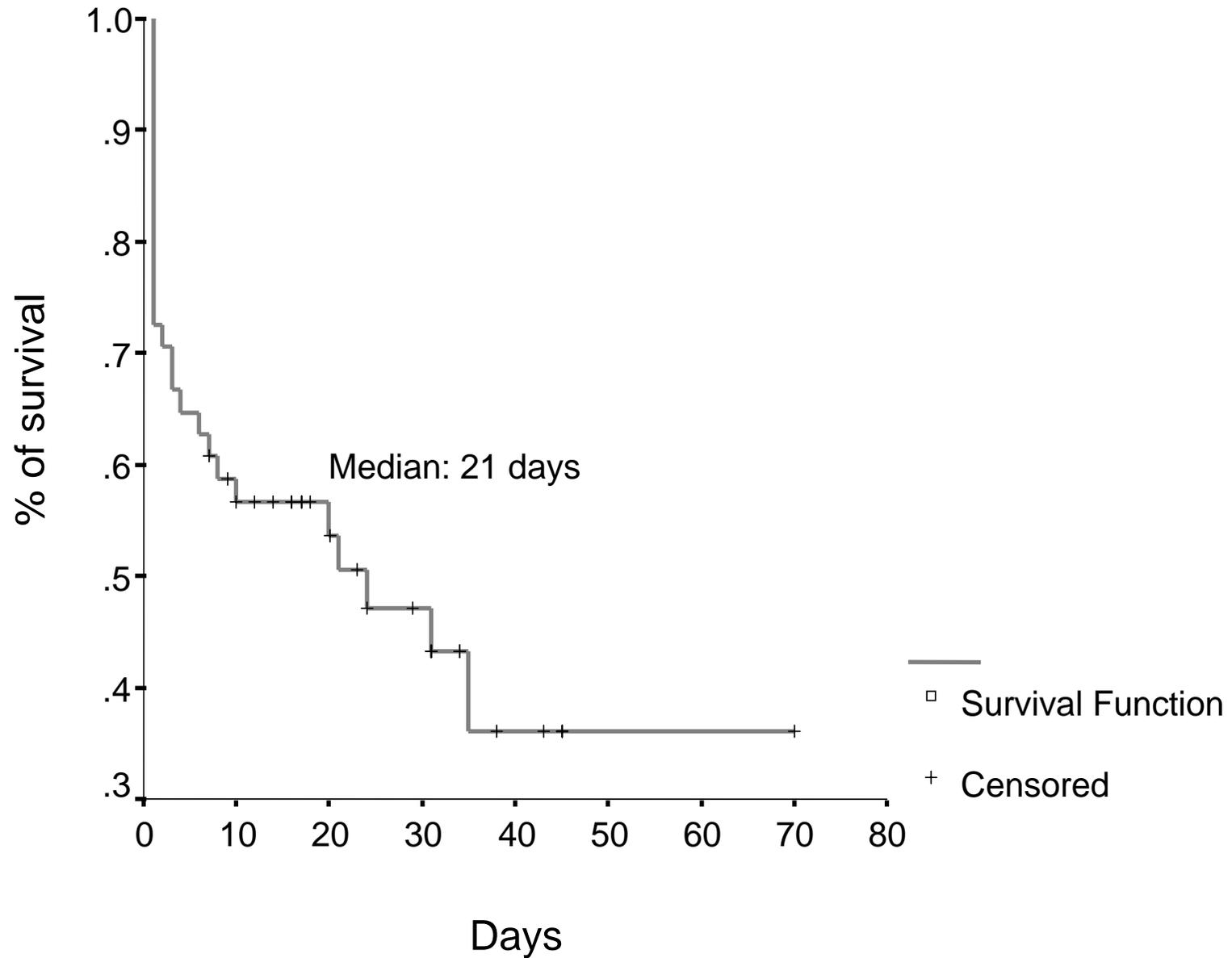
- âge médian : 15 ans
- Signes avant l'admission à l'hôpital
  - Rhinopharyngite initiale: 68%
    - virus respiratoire syncytial
    - virus influenza
  - Infections cutanées suppuratives : 15.6%
    - furoncles ou autres types d'infection

# Les signes pendant les 24 premières heures (55 cas)

- Pneumonie extensive : 100%
- Fièvre : 78.4%
- Toux productive : 59.1%
- Hémoptysies : 42%
- Epistaxis : 9.1%
- Eruption scarlatiniforme : 10%
- Diarrhée : 15.7%

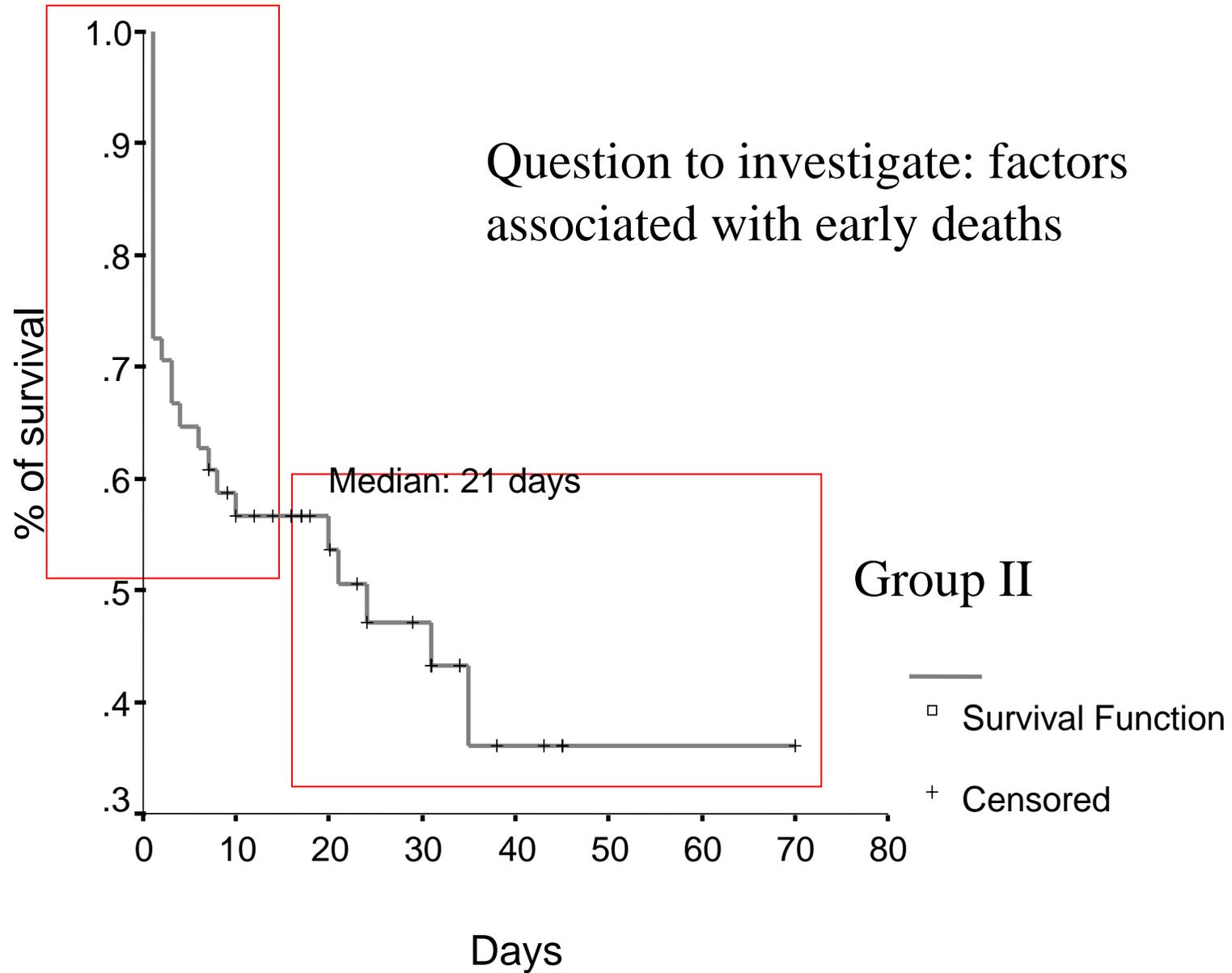
mortalité 47%

## Survival after Pneumonia



# Survival after Pneumonia

Group I



# Facteurs associés à une mortalité élevée\*

- Hémoptysies
- SDRA
- Rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> bas
- (éruption scarlatiniforme)
- Leucopénie
- Thrombopénie
- Créatinémie élevée

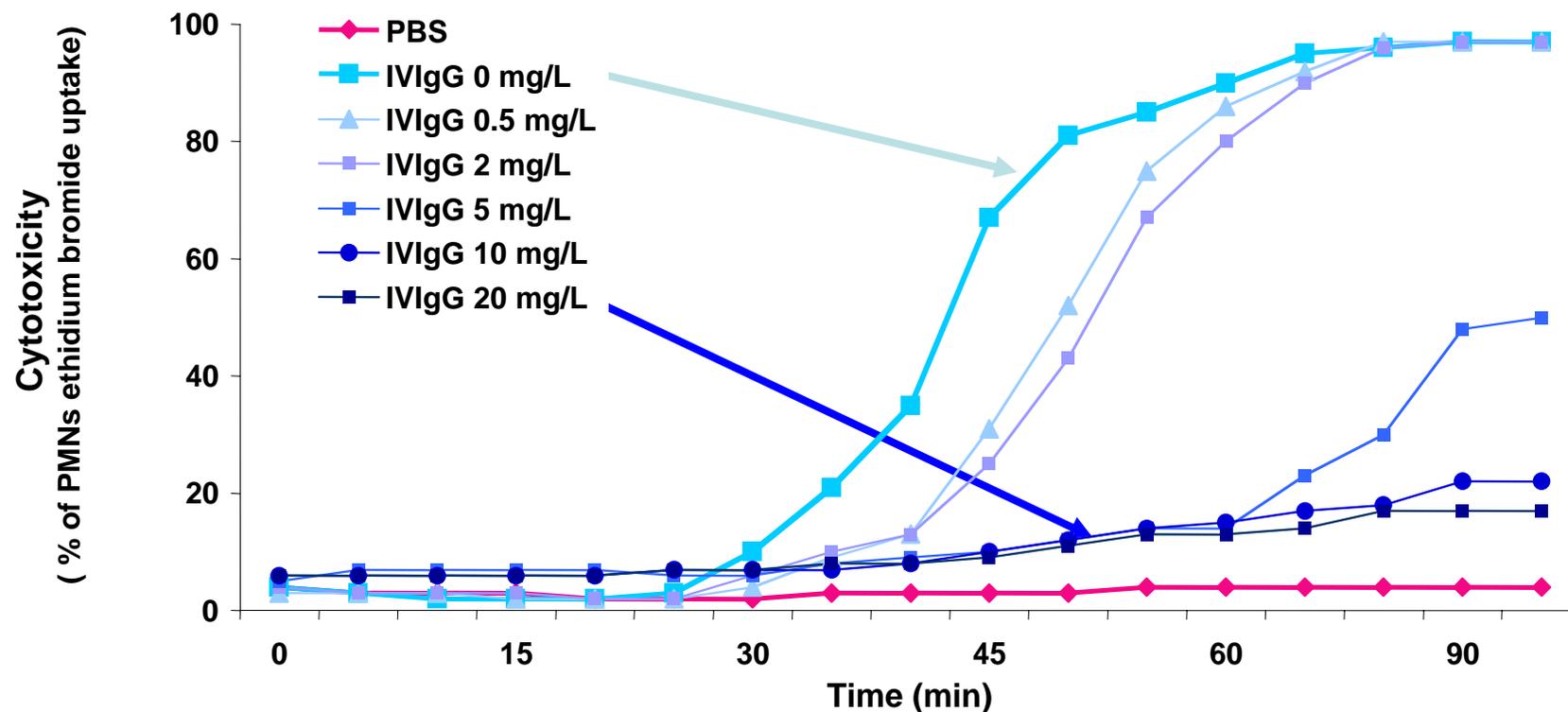
\* analyse univariée

Il faut maîtriser le tueur (la PVL) le plus rapidement possible ?

Deux possibilités théoriques

1. Arrêter la traduction de son message par la prescription d'antibiotiques comme la clindamycine ou le linézolide
2. Neutraliser ses effets par des immunoglobulines

# La Tégéline® inhibe la lyse des polynucléaires par la PVL (mesure de la pénétration du bromure d'éthidium)



--> aucun essai clinique 22

# Nouvelle délinquance chez les tueurs ayant la PVL comme arme

- les gènes de la PVL ont pris aussi comme complice le gène de la résistance à la méticilline
- diffusion épidémique mondiale (70% des souches communautaires au Texas)
- En France, antibiogramme : SARM résistant à kana, tétra et acide fudisique
- CNR : un clone *agr 3* majoritaire

# Conclusion

- On découvre des vrais tueurs chez *S. aureus* qui apparaît comme un pathogène bien armé
- Les cas graves liés à ces pathogènes restent rares
- Nécessité d'une identification précoce des armes par les cliniciens (pneumonies nécrosantes)
- Nouvelles défenses thérapeutiques à évaluer