

Infections sévères à *Staphylococcus aureus* producteur de Panton Valentine Leukocidin

Y Gillet, B Dohin, P Vanhems, G Lina, M Bes, F Vandenesch, D Floret et Jerome Etienne

Urgences et réanimation pédiatrique (Yves Gillet, Daniel Floret), Orthopédie Pédiatrique (Bruno Dohin) Hôpital Femme Mère Enfant Lyon

Unité d'Hygiène et d'épidémiologie INSERM U271 (Philippe Vanhems), Hôpital Edouard Herriot, Lyon

Centre National de Référence des Staphylocoques INSERM E0230, IFR62 Faculté de Médecine Laennec, Lyon (Gerard Lina, Michèle Bes, François Vandenesch, Jerome Etienne).

Panton & Valentine Leukocidin (PVL)

- Décrite en 1932
- Toxine synergohymenotrope
 - < 5 % des *S. aureus* en Europe (?)
 - leucotoxique par induction de pores
 - Necrotique si injection intradermique
 - Pas d'activité superantigène

Intérêt ?

- Les CA-MRSA ...
- Les infections graves

Clinical Infectious Diseases 1999;29:1128-32

CLINICAL ARTICLES

Involvement of Panton-Valentine Leukocidin–Producing *Staphylococcus aureus* in Primary Skin Infections and Pneumonia

Gerard Lina,¹ Yves Plémont,² Florence Godail-Gamot,¹
Michèle Bes,¹ Marie-Odile Peter,³ Valérie Gauduchon,¹
François Vandenesch,¹ and Jerome Etienne¹

From the ¹Centre National de Référence de Toxémies Staphylococciques, Faculté de Médecine, Lyon; ²Institut de Bactériologie, Université Louis Pasteur, Faculté de Médecine, Strasbourg; and ³Hôpital E. Muller-Moenschberg, Mulhouse, France

Pneumonies Nécrosantes

Staphylococcal necrotizing pneumonia

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

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

Symptomatology “spécifique”

	PVL + (N= 16)	PVL- (N=36)	<i>P</i>
Median age (year)	14.8	70.1	0.001
Preceding influenza like illness	12	3	<0.0001
Underlying condition (%)	0	55	<0.0001
Vital sign abnormalities	9	5	<0.0001
Hemoptysis	6	1	0.005

Radiologie et biologie

- Radiologie

- similaire à l'admission : infiltrats alvéolaires diffus
- évolution : SDRA chez 7 cas vs 3 contrôle ($p = 0.02$)
- apparition d'un ep. pleural dans 4 cas vs 0 ($p = 0.006$)

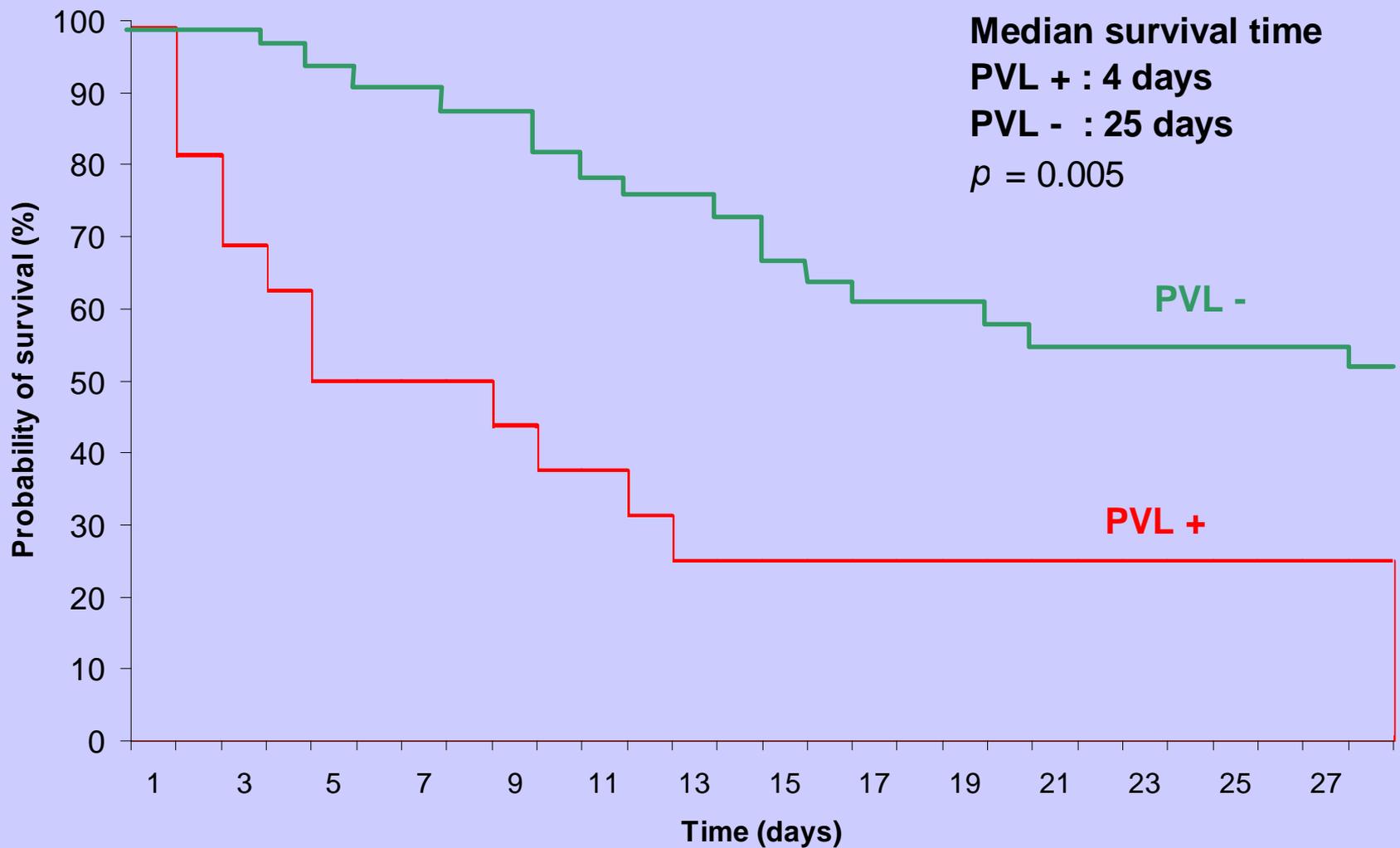
- Données biologiques

- Leucopénie initiale pour 12 des 16 cas
 - leucocytes mini = 1.85 G/l vs 7.4 G/l contrôles ($p = 0.001$)
- hypoxémie plus sévère
 - médiane PaO₂/FiO₂ = 41 vs 150 ($p < 0.001$)
- pas de différence pour la production d'autres toxines

pneumonie staphylococcique nécrosante

- Comment la reconnaître ?
 - Patient **jeune**, sans antécédent
 - Syndrome **pseudo grippal**
suivi rapidement de
 - pneumopathie bilatérale **extensive**, **sévère** avec +/- ép. pleural
 - Signes hémorragiques (**hémoptysie** parfois massive)
 - **Leucopénie** initiale +++
- Comment la confirmer ?
 - *S aureus* dans les prélèvement (gènes *Luk F LukS*)
 - Hémo cultures
 - LBA
 - PVL directement dans le prélèvement respiratoire

Survival of patients



Depuis 2002...

- Worldwide
 - Plus de 100 cas rapportés
 - Description très proche
 - 50 à 60% de décès
 - Emergence des CA-MRSA aux USA
- Au CNR
 - 48 nouveaux cas reportés (+ 8 initiaux)
 - 6 exclus pour données insuffisantes
 - Etude des facteurs associés au décès

Clin Inf Dis, 2007 Aug 1;45(3):31521

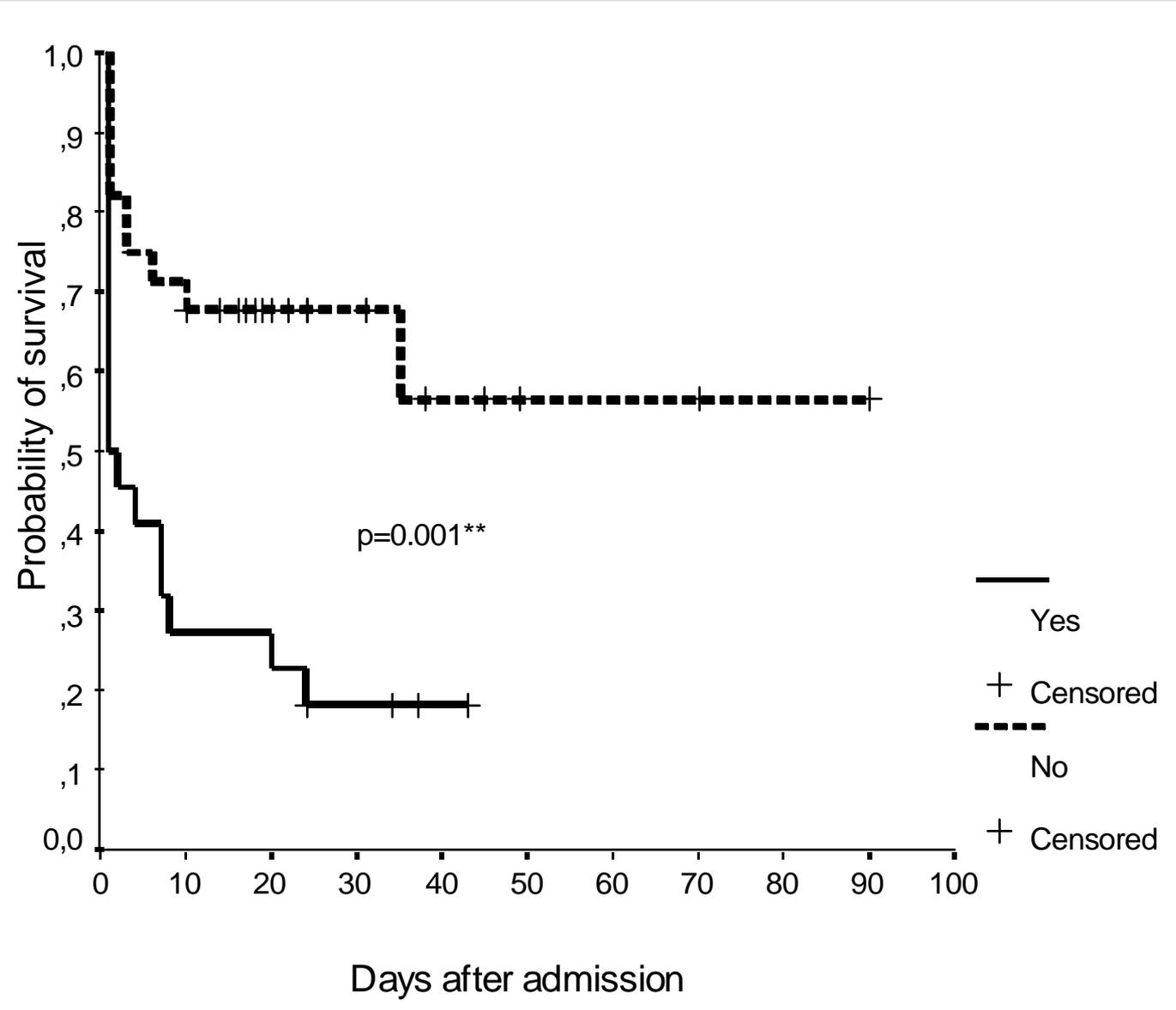
Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* containing Panton-Valentine Leukocidin.

Gillet Y, Vanhems P, Lina G Bes M, Vandenesch F, Floret D, Etienne J

- 50 cas
- Age médian = 15 ans
- Mortalité = 55%

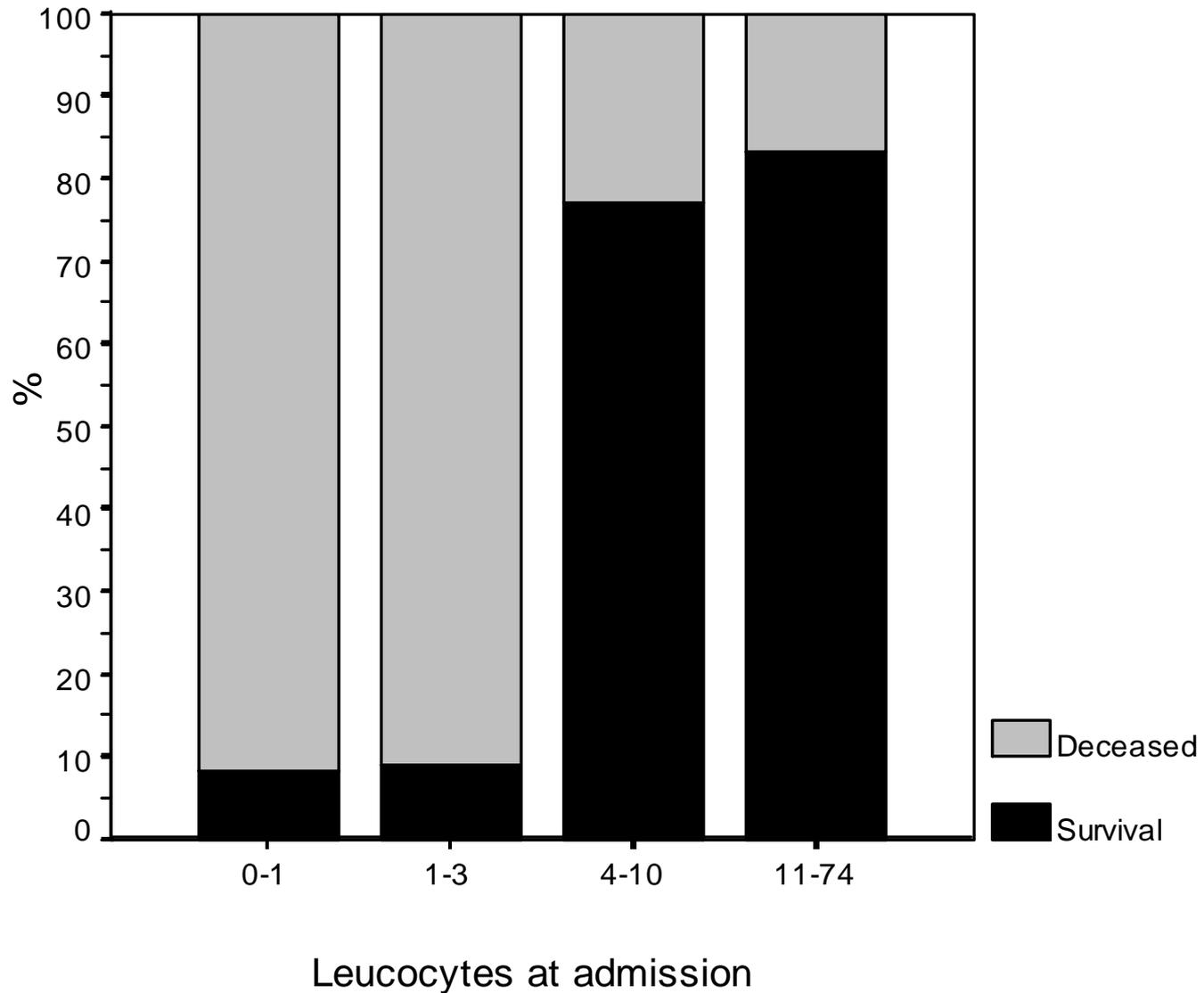
	Survivors (n = 22)	Non survivors (n = 28)	p value
Median age [IQR]	8.75 [0.7,29. 8]	17[13.0,37.5]	0.465
Furuncles (%)	5/18 (27.8)	1/16 (6.3)	0.180
Median interval before admission (days)	3.5 [1, 5.25]	3 [2,4]	0.959
Influenza-like syndrome (%)	13/22(59.1)	20/27 (74.1)	0.266
Hematogenous spread (%)	10/22 (45.5)	2/28 (7.1)	0.002
Skin rash (%)	0/22 (0)	5/27 (18.5)	0.059
Airway hemorrhage (%)	4/22 (18.2)	18/28 (64.3)	0.002
Multilobar consolidation	16/21* (76.2)	22/26† (84.6)	0.486
Pleural effusion (%)	15/22 (68.2)	9/27 (33.3)	0.022
ARDS (%)	6/19 (31.6)	18/28 (64.3)	0.028

Survival of PVL-positive *S. aureus* pneumoniae according to the airway bleeding.



Median lowest leukocyte (G/L)	9.55 [4.9,17]	1.45 [0.8,3]	< 0.001
<1	1	11	
1-3	1	10	
3-5	9	3	
>5	10	2	
Superantigen expressed by the <i>S.aureus</i> isolate	6	5	0.332
Median lowest platelet count (Giga/L)	178.5 [142,302]	92 [40,194]	0.006
Median PaO2/FiO2 ratio (n = 22) ^{II}	88 [82, 200]	53 [39, 76]	0.009
Appropriate antibio. in first 24h (%)	16/22 (76.2)	20/26** (76.9)	0.289
Artificial ventilation (%)	14/22 (63.6)	25/28 (89.3)	0.042

Percentage of survival of PVL-positive *S. aureus* pneumoniae according to the leukocyte count.



Multivariate analysis

Variable	Adjusted Relative Hazard	95% confidence interval
Leukocyte count at admission (Giga/L)		
11-74	1.0	
4-10	1.29	0.21-7.8
>1-3	7.99	1.66-38.43
0-1	7.38	1.60-34.02

Serie américaine

Ann Emerg Med. 2008 Jun 3.

Staphylococcus aureus Community-Acquired Pneumonia During the 2006 to 2007 Influenza Season

Kallen AJ et al

- 51 cas, 79 % MRSA
- Age médian = 16 ans
- Mortalité = 51%
- Médiane survie = 4 jours
- Facteur associé à la mortalité = Leucopénie
- 17/18 PVL +

Les histoires d'os de Valentine

Série pédiatrique française multicentrique

Marseille, Paris (SVP, NCK), Clermont, Rouen, Lyon

14 cas vs 14 témoins

Présentation initiale

- Début aigu voire suraigu
 - Délai médian avant hospitalisation = 24 heures
 - Fièvre > 39° = 100% (39° à 40,7°)
 - Douleur importante
 - Impotence fonctionnelle marquée
- Biologie initiale
 - CRP élevée : médiane 185mg/L (58,7 à 415)
 - Leucocytose modérée ou absente : 9,7G/L (2,8 à 17,6)
 - Hémocultures positives dans 13/14 cas (93%)
 - 12 sensibles à la méticilline
 - 2 CA-MRSA (clone « français »)

Complications générales

- Sepsis sévère = 43%
 - 5 choc septiques
 - 1 choc toxinique (*sec, sel, sem* mais pas *tst*)
- Localisations viscérales (abcès) = 50%
 - 7 patients sur 14
 - Poumons (5 cas)
 - Foie, reins
 - Associé à une thrombophlébite suppurée dans 3 cas

Complications loco-régionales

- Osseuses
 - Extension sous traitement = 12/14 (85%)
 - Pandiaphysite sur les os longs
 - Abscès sous périostés = 11/14 (78,5%)
 - 3 fractures pathologiques, 2 séquestres
 - Une localisation osseuse « métastatique »
- « Parties molles »
 - 5 pyomyosites ou fasciites nécrosantes
 - 3 abcès musculaires

Évolution

- Hospitalisation et antibiothérapie
 - Durée médiane de séjour = **45 jours** (10 à 90)
 - Antibiothérapie IV = **48 jours** (10 à 112)
 - Antibiothérapie orale = 256 jours (21 à 1695 !)
- Chirurgie
 - Nécessaire chez 10 patients sur 14 (**71%**)
 - **3 interventions** en moyenne par patient (1 à 5)
 - Chirurgie « agressive » plus efficace
 - Durée moindre
 - Meilleure évolution / moins d'interventions

Infections osseuses PVL + : reconnaître

- Clinique

- Grand enfant, début brutal
- Abscès cutané **primitif** pré existant (95 % PVL +)
- Symptomatologie bruyante, impotence marquée

- Biologie

- CRP très élevée
- Leucocytes normaux voire bas } discordance
- Hémocultures positives (précoces)

- Évolution

- Aggravation sous traitement actif in vitro

Aspects thérapeutiques : les questions

Un traitement spécifique est il :
nécessaire ?
possible ?
efficace ?

Median lowest leukocyte (G/L)	9.55 [4.9,17]	1.45 [0.8,3]	< 0.001
<1	1	11	
1-3	1	10	
3-5	9	3	
>5	10	2	
Superantigen expressed by the <i>S.aureus</i> isolate	6	5	0.332
Median lowest platelet count (Giga/L)	178.5 [142,302]	92 [40,194]	0.006
Median PaO2/FiO2 ratio (n = 22) ^{II}	88 [82, 200]	53 [39, 76]	0.009
Appropriate ATB. in first 24h (%)	16/22 (76.2)	20/26** (76.9)	0.289
Artificial ventilation (%)	14/22 (63.6)	25/28 (89.3)	0.042

Median lowest leukocyte (G/L)	9.55 [4.9,17]	1.45 [0.8,3]	< 0.001
<1	1	11	
1-3	1	10	
3-5	9	3	
>5	10	2	
Superantigen expressed by the <i>S.aureus</i> isolate	6	5	0.332
Median lowest platelet count (Giga/L)	178.5 [142,302]	92 [40,194]	0.006
Median PaO2/FiO2 ratio (n = 22) ^{II}	88 [82, 200]	53 [39, 76]	0.009
Appropriate ATB. in first 24h (%)	16/22(76.2)	20/26 (76.9)	0.289
Artificial ventilation (%)	14/22 (63.6)	25/28 (89.3)	0.042

Un traitement spécifique est il :
nécessaire = oui
possible ?
efficace ?

Quel traitement proposer ?

- Postulat

Les infections sévères dues aux *S aureus* sécrétant la PVL sont des pathologies toxiques dans lesquelles les lésions (nécrose) sont provoquées par la PVL

- Conséquence : **Cible thérapeutique = PVL**

- Objectifs

- Supprimer la toxine
- La neutraliser ou en réduire les effets
- Inhiber la production

Supprimer



- **Avantages**

- Réduction radicale de l'innoculum
- Pas de « stress bactérien »
- Pas de résistance connue...

- **Inconvénient**

- Parfois délabrant
- Pas toujours possible

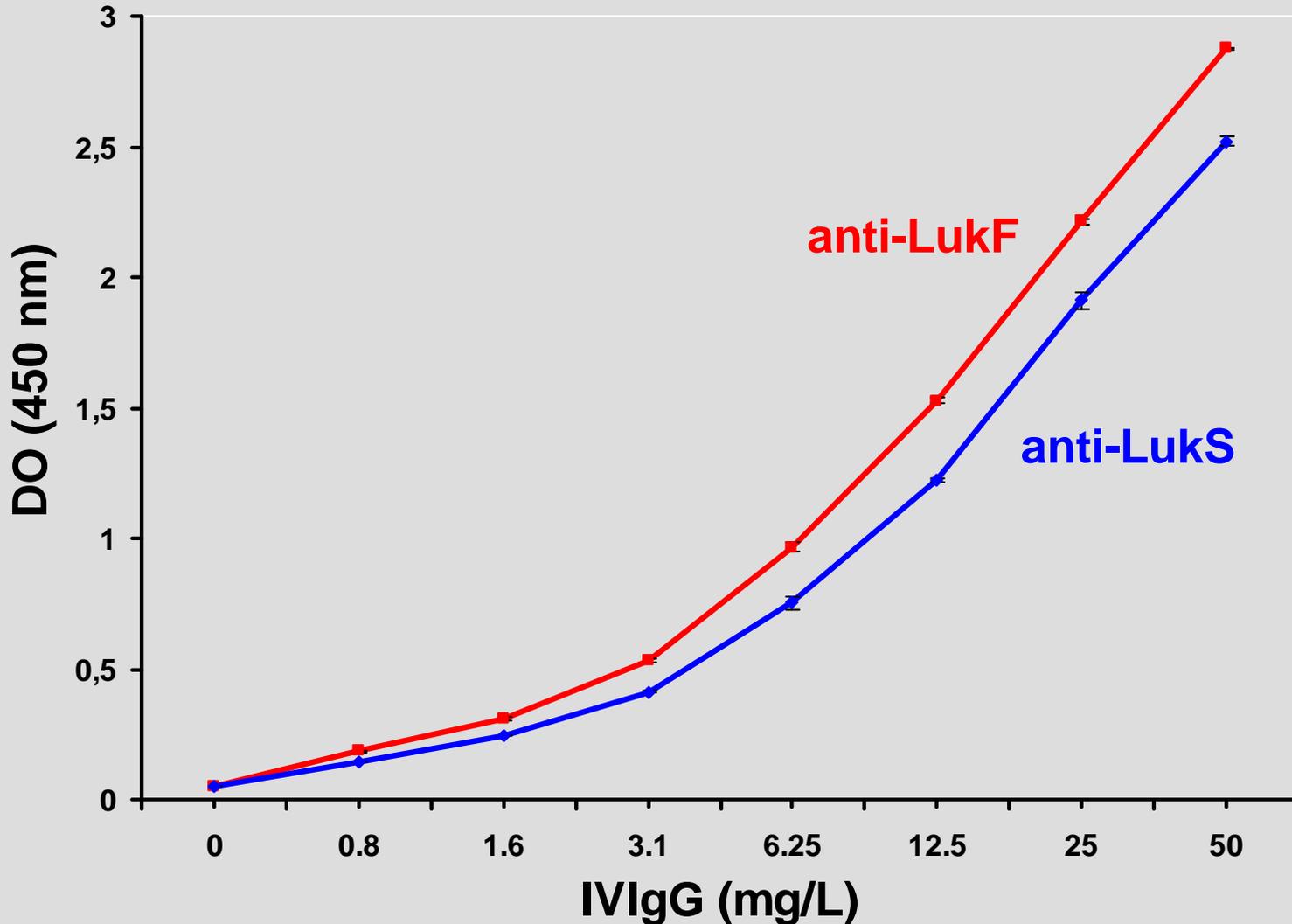
Neutralisation

- Les immunoglobulines (Ig IV)
 - Analogie avec autres pathologies toxiques sévères
 - Syndrome de choc toxique

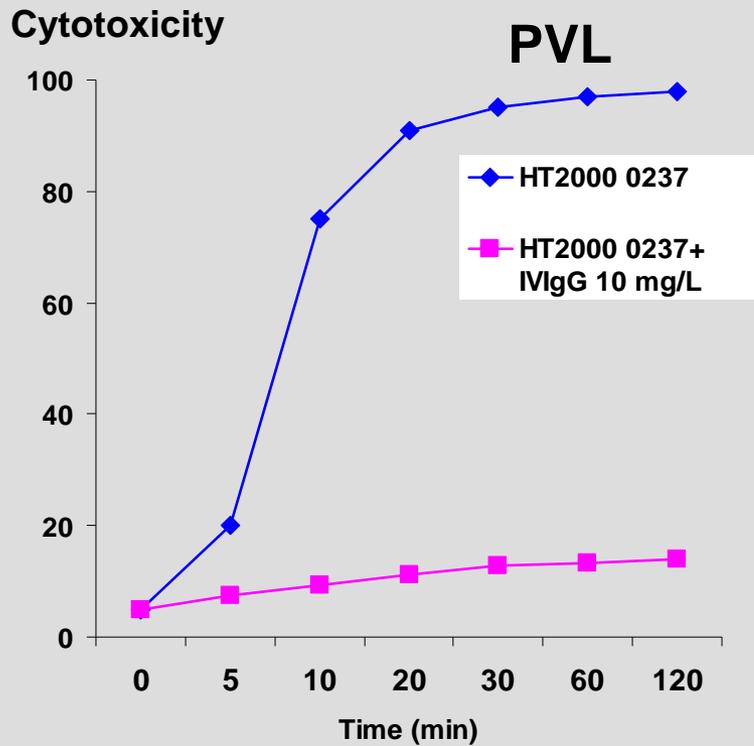
Mais

- Très peu de similitudes en fait
 - Pas des super antigènes
 - Diffusion au site de l'infection ???

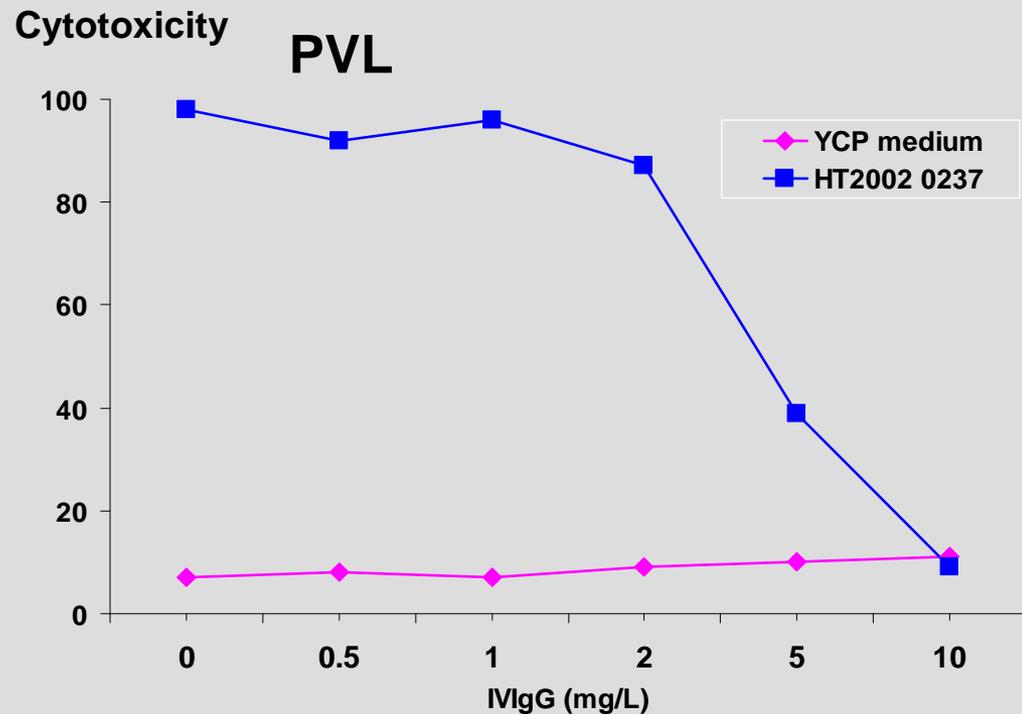
Commercial intravenous immunoglobulins (IVIgG) contains PVL-specific antibodies



IVIgG inhibits *S. aureus* supernatant cytotoxicity on polymorphonuclears in a concentration-dependent manner



Inhibitory effect of 10 mg/L of IVIgG



Inhibitory effect of IVIgG begins above 2 mg/L

Et in vivo ?

- Une dizaine de cas d'utilisation des IGIV publiés
 - Aucune conclusion possible

Mais

- Améliorations qualifiées parfois de « spectaculaires » y compris dans des situations dramatiques

Inhiber la production : les antibiotiques « antitoxine »

- Analogie avec d'autres syndromes toxiques
 - Choc toxique strepto et staphylococciques
- Efficacité insuffisante des molécules classiques
indépendamment de la sensibilité

Un traitement spécifique est il :
nécessaire = oui
possible = probablement
efficace ?

Efficacité : aucune étude !

- Pourquoi ?
 - Peu de cas
 - Identification pas toujours complète/rapide
 - Doute sur le caractère pathogène de la PVL
 - Confusion avec les problèmes de résistance
 - Résultats de certaines études
 - Peu de modèle animaux

Conclusion : deux situations très différentes

- Pneumonie nécrosante
 - **Gravité** extrême
 - **Urgence** thérapeutique
 - Autres germes possibles
- ➔ Nécessité impérative de **diagnostic précoce**
- ➔ Antibiothérapie **large** avec au moins une molécule a activité antitoxinique
- ➔ **Immunoglobulines** si signes de gravité (cliniques ou biologiques)

- Infections ostéoarticulaires
 - Antibiothérapie
 - Monothérapie insuffisante
 - Septicémie, choc septique, loc. secondaires
 - Association antistaph « classiques »/ antitoxines
 - Couverture systématique des SARM ???
 - Chirurgie
 - Précoce si abcès même minimes
 - Préférer drainage voire trépanation osseuse
 - Répétée si l'évolution n'est pas favorable
 - Immunoglobulines
 - Plutôt oui si choc ou atteinte viscérale extensive
 - Non si atteinte osseuse « isolée »