

Pneumonies à staphylocoque

PVL +

Pr Charles-Edouard Luyt
Médecine Intensive Réanimation
Institut de Cardiologie
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
Sorbonne Université
www.reamedpitie.com

Déclaration d'intérêts de 2014 à 2019

- **Consultant: Bayer Healthcare, Faron, Carmat, Polyphor, Accelerate Diagnostics**
- **Liens durables ou permanents : Néant**
- **Interventions ponctuelles rémunérées: ThermoFischer Brahms, Biomérieux, MSD, Aerogen**
- **Invitation congrès: Correvio**

Rappel sur la PVL

- Exotoxine constituée de 2 éléments (LukS-PV et LukF-PV) qui s'assemblent pour former un heptamère qui s'insère et forme un pore dans les membranes des GB (PNN, monocytes/macrophages)
- Liée initialement au SARM (SARM communautaire), en fait les *Staphylococcus aureus* producteurs de la toxine PVL sont le plus souvent méti-S
- Secrétée par moins de 5% des SA
- Pathogénicité: lésions cutanées et pneumonies nécrosantes



Plan

- Quelle épidémiologie?
- Quand y penser?
- Comment traiter?
- Quel pronostic?



Plan

- **Quelle épidémiologie?**
- Quand y penser?
- Comment traiter?
- Quel pronostic?



Factors Predicting Mortality in Necrotizing Community-Acquired Pneumonia Caused by *Staphylococcus aureus* Containing Panton-Valentine Leukocidin



- **50 cas de CAP SA PVL + sur une période de 19 ans (1986-2005)**
 - Age médian 14,5 ans (1 mois-78 ans)
 - 39/50 (78%) sous VM
 - SASM 44 (88%) SARM 6 (12%)
- **Mortalité 56%**

Facteurs associés à la mortalité



- **Sévérité lors de la prise en charge**
 - Scores de gravité
 - VM, utilisation de catécholamines
- **Présentation clinique**
 - Leucopénie
 - Hémoptysie



Epidemiology of post-influenza bacterial pneumonia due to Panton–Valentine leucocidin positive *Staphylococcus aureus* in intensive care units: a retrospective nationwide study

Audrey Jacquot¹, Charles-Edouard Luyt², Antoine Kimmoun¹, Bruno Levy^{1*}, Elisabeth Baux³ and the Fluvalentine Study group



- **2053 patients avec grippe grave de 2009-2017**
- **22 (1,1%) avec co-infection SA PVL+**
 - Age médian 44 ans (36-57)
 - SASM 17 (77%), SARM 5 (23%)
- **18 (82%) SDRA avec PaO₂/FiO₂ <100 mmHg**
 - 16 ECMO

Mortalité 55%

21^{es} JNI, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020



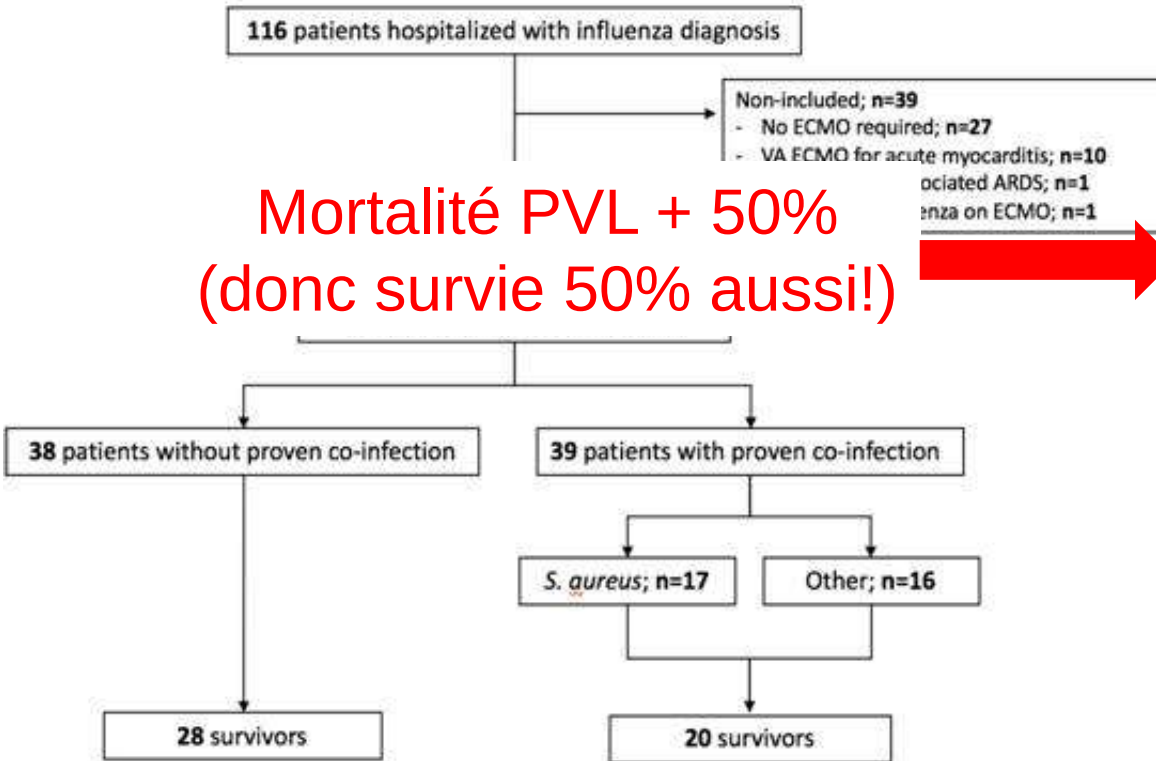
Facteurs associés à la mortalité



- **Gravité à l'admission**
- **Nécessité d'une ECMO VA**
- **Recours à l'épuration extra-rénale**
- **Leucopénie**



Co-infection with influenza-associated acute respiratory distress syndrome requiring extracorporeal membrane oxygenation



Pathogens	
<i>Staphylococcus aureus</i>	18 (42)
MSSA	14
MRSA	4
Panton-Valentin Leukocidin	10
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6 (14)
<i>Haemophilus influenzae</i>	5 (12)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	3 (7)
<i>Escherichia coli</i>	3 (7)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2 (5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (2)

The Journal of the American Medical Association

Published Under the Auspices of the Board of Trustees

VOL. 72, No. 9

CHICAGO, ILLINOIS

MARCH 1, 1919

STAPHYLOCOCCUS AUREUS PNEUMONIA

H. T. CHICKERING, M.D. (NEW YORK)

Captain, M. C., U. S. Army

AND

JAMES H. PARK, JR., M.D. (HOUSTON, TEXAS)

First Lieutenant, M. C., U. S. Army

CAMP JACKSON, COLUMBIA, S. C.

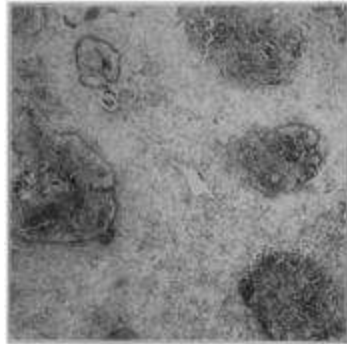
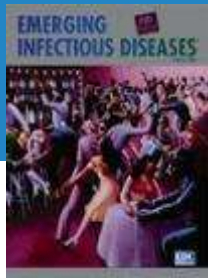


Fig. 2.—Section of lung tissue, x11, showing abscesses from Hospital of the Rockefeller Institute. The photomicrographs were prepared under the direction of Mr. Louis Schmidt, Department of Microscopy, Rockefeller Institute for Medical Research, New York.

- 1406 pneumonies post influenza
- 158/312 documentées + à *S. aureus*
- Abscès pulmonaires 9/14 malades autopsiés avec *S. aureus*

Panton-Valentine Leukocidin–Secreting *Staphylococcus aureus* Pneumonia Complicating COVID-19

Claire Duployez, Rémi Le Guern, Claire Tinez,
Anne-Laure Lejeune, Laurent Robriquet, Sophie Six,
Caroline Loïez, Frédéric Wallet



Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 26, No. 8, August 2020





Epidémiologie

- **Maladie rare**
- **Sujet jeune, peu de comorbidité**
- **Plus souvent SASM... mais SARM 12-25%
(traitement probabiliste)**
- **Association « classique » virus respiratoires
(co/surinfection)**

Plan

- Quelle épidémiologie?
- **Quand y penser?**
- Comment traiter?
- Quel pronostic?



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

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

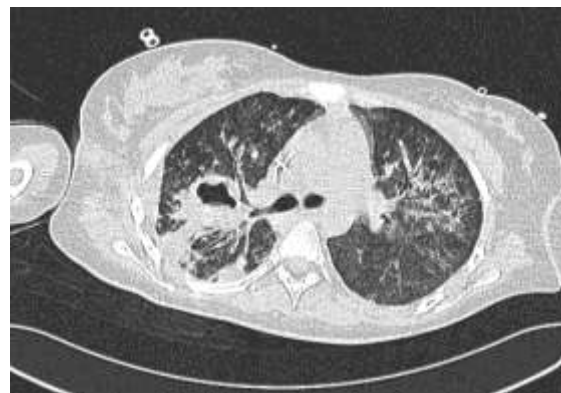
Lancet 2002; **359**: 753–59



	PVL-positive pooled cases (n=16)	PVL-negative cases (n=36)	p*
Demographics			
Median (IQR) age (years)	14.8 (5.4–24.0)	70.1 (59.2–81.4)	0.001
Number of men	8	21	0.57
Clinical features before admission			
Median (IQR) duration of symptoms (days)	3.0 (2.2–4.7)	4.0 (2.0–10.0)	0.40
Influenza-like syndrome‡	12	3/33	<0.0001
Diarrhoea	5	2/33	0.03
Furuncles	3	0	0.02
Skin rash	2	0	0.1
Radiographic pattern			
Onset during hospital stay			
Bilateral interstitial infiltrate	7	3/30	0.02
Pleural effusion†	4/10	0/24	0.004
Median trough leucocyte count ($\times 10^9/L$)	1.85 (0.6–6.4)	7.4 (4.9–9.9)	0.001
Median (IQR) days after admission	1.0 (0.0–1.0)	4.5 (0.7–8.0)	0.1
Median (IQR) trough platelet count ($\times 10^9/L$)	70 (4–325)	157 (88–230)	0.61
Median (IQR) days after admission	0.5 (0.0–2.2)	3.0 (1.0–6.0)	0.05
Median (IQR) PaO ₂ /FiO ₂ §	41.0 (NA)	150.0 (75–220)	0.009
Median (IQR) days after admission	0.5 (0.0–1.7)	1.0 (0.0–3.0)	0.35

Particularités

	Gillet, CID 2007 N = 50	Kreienbuehl, AIC 2011 N = 32	Jacquot, ICM 2019 N = 22
Age	14,5 ans (1m-78 a)	24 +/- 16	44 ans (36-57)
Syndrome « grippal »	33/49 (67%)	13/28 (46%)	22 (100%)
Hémoptysie	22 (44%)	20/31 (65%)	NR
Eruption	5/48 (10%)	NR	NR
Abcès cutané ou profond associé	12 (24%)	10 (31%)	NR
Leucopénie	38 (76%)	17/28 (61%)	19 (86%)
Nadir GB (48h après admission)	3900 (1230-10700)	NR	1900 (700-4800)
Pneumonie multifocale	38/48 (79%)	26/28 (93%)	11/14 (79%)
Epanchement pleural	25/47 (53%)	NR	5/14 (36%)



Quand y penser?

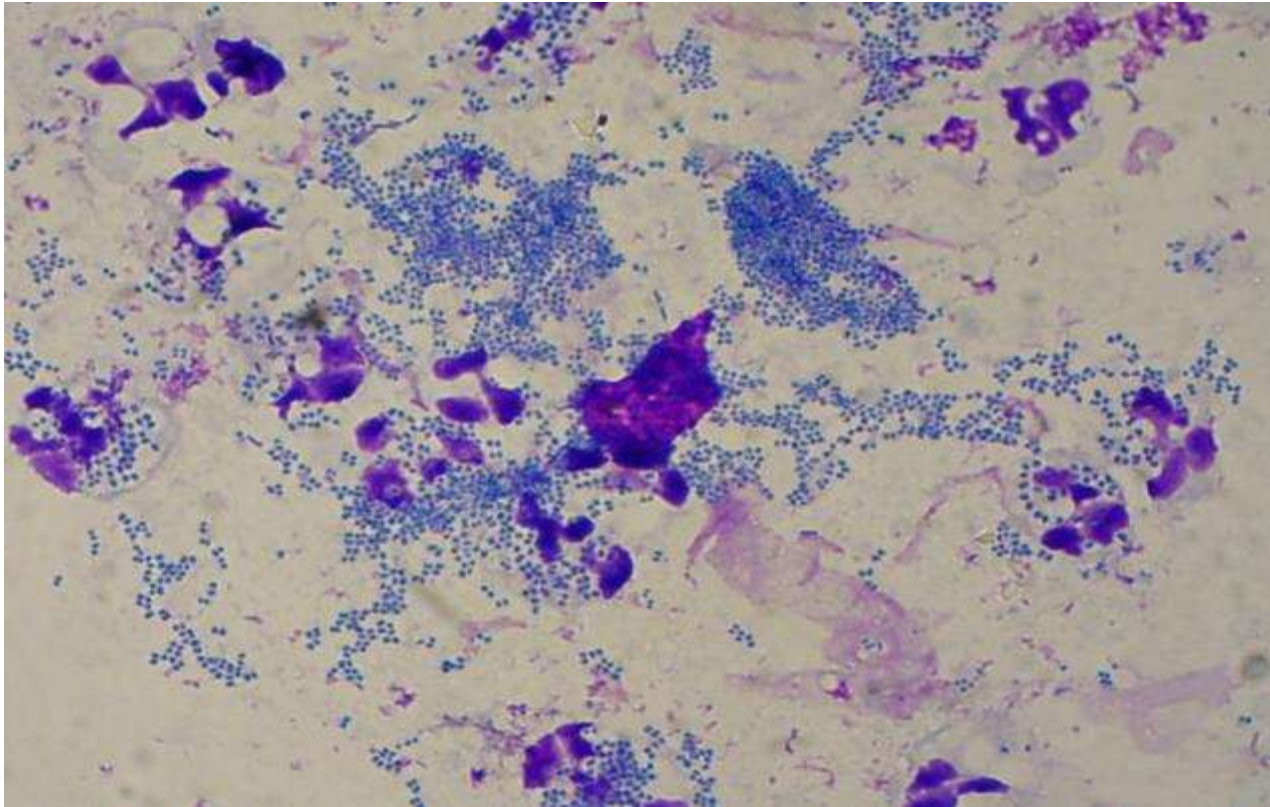
Contexte

- **PAC pendant la période hivernale**
- **Sujet jeune, pas d'antécédent**
- **Syndrome grippal les jours précédents / pneumonie virale**

Signes associés

- **Leucopénie**
- **Hémoptysies**
- **Pneumonie nécrosante / multifocale**
- **Autres foyers (cutanés)**
- **Eruption cutanée**

Cocci Gram + examen direct du LBA



Plan

- Quelle épidémiologie?
- Quand y penser?
- **Comment traiter?**
- Quel pronostic?

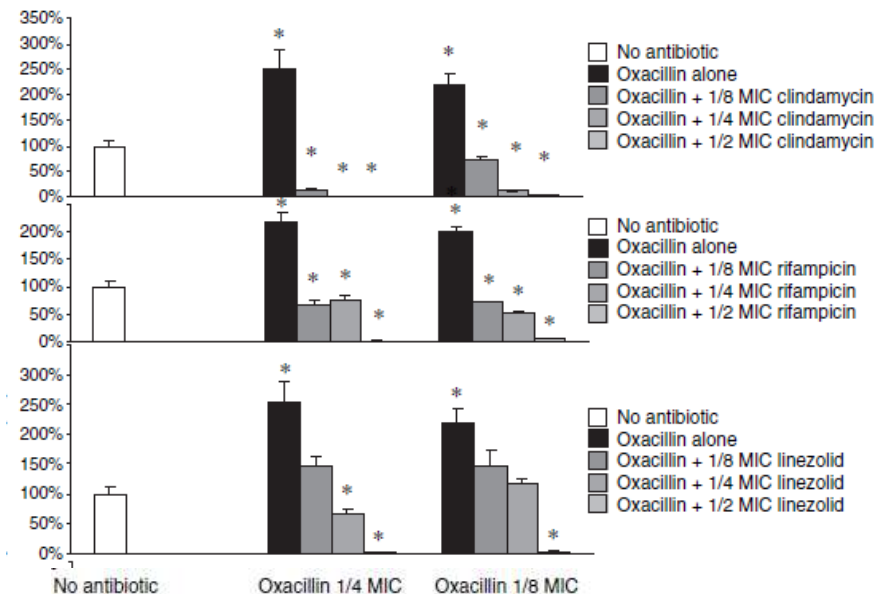
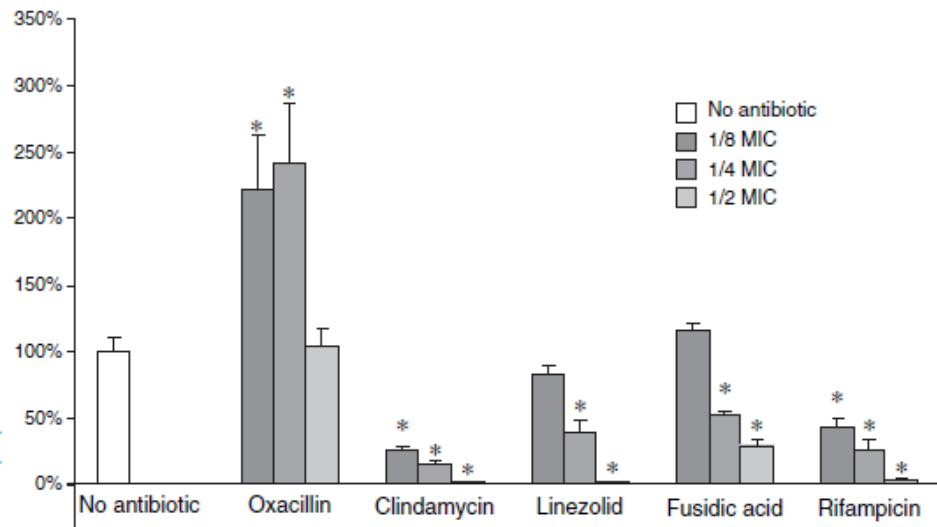


Effect of antibiotics, alone and in combination, on Pantón–Valentine leukocidin production by a *Staphylococcus aureus* reference strain

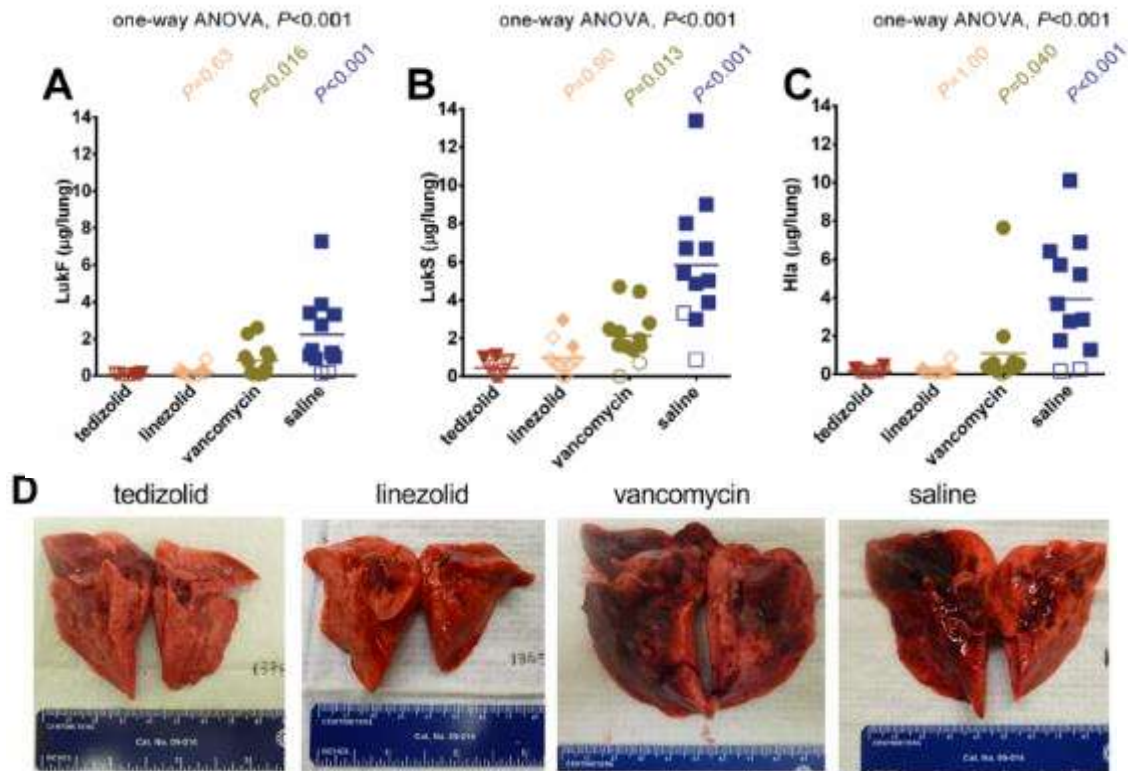
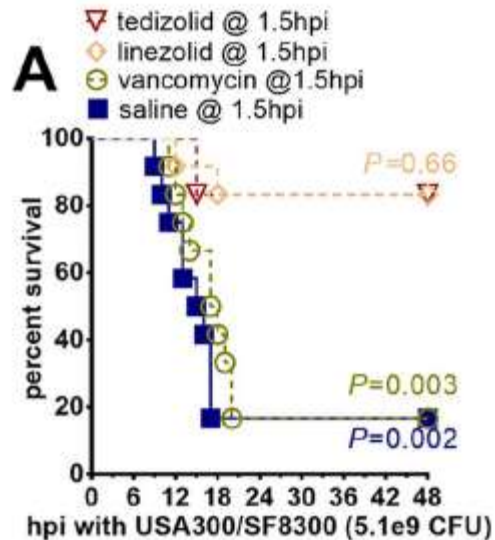
Clin Microbiol Infect 2008; 14: 384–388



PVL production (%) relative to control



Tedizolide



Immunoglobulines

- **Ac neutralisant PVL présent dans préparations commerciales**

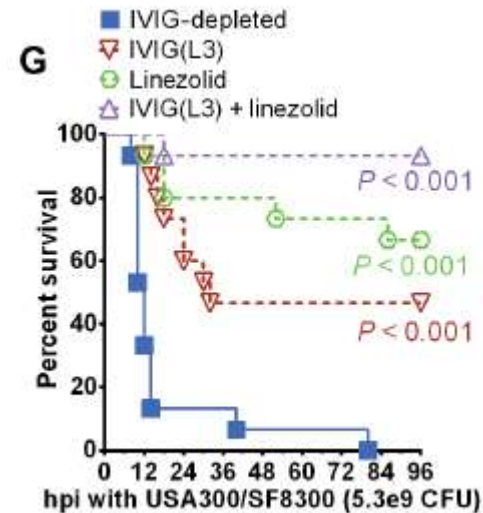
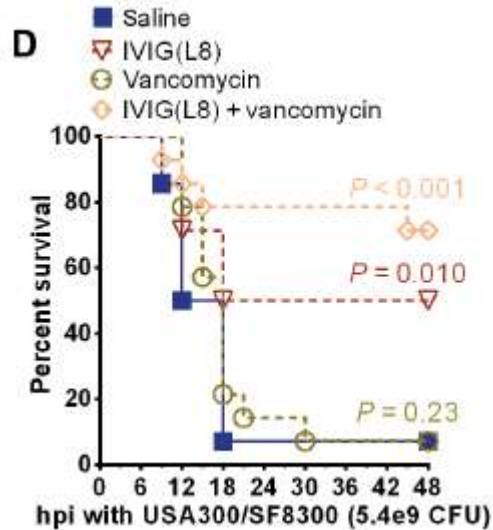
Gauduchon, CID 2004

Wood, AAC 2017

- **Efficacité dans les modèles animaux**



IVIg-mediated protection against necrotizing pneumonia caused by MRSA



USE OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULINS IN PATIENTS WITH SUSPECTED TOXIN-MEDIATED SHOCK REQUIRING EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION

Marijke Peetermans,* Ruth Y.Y. Wan,* Luigi Camporota,*[†] Nicholas A. Barrett,*[†] and Andrew Retter*

TABLE 1. Comparison of patients with confirmed toxin-mediated shock versus patients with septic shock caused by other micro-organisms

Characteristic	Septic shock, non-PVL or GAS N = 20	PVL +ve <i>S aureus</i> or GAS TSS N = 14	P value
Hemoptysis	6 (30%)	6 (43%)	P = 0.49
Cavitation	5 (25%)	5 (36%)	P = 0.70
Leukopenia	5 (25%)	6 (43%)	P = 0.46
Diarrhea, vomiting	4 (20%)	5 (36%)	P = 0.44
Hyperpyrexia	5 (25%)	5 (36%)	P = 0.70
Influenza *	5 (25%)	9 (64%)	P = 0.04
PCT ≥ 100 ng/mL*	7 (35%)	11 (79%)	P = 0.02
CRP (mg/L)	201 (96–360)	266 (194–324)	P = 0.25
Lactate (mmol/L)	8.7 $\pm$ 6.4	8.6 $\pm$ 5.2	P = 0.95
Vasopressor dose	0.97 $\pm$ 0.68	0.88 $\pm$ 0.53	P = 0.69
V(V)A ECMO	4 (20%)	3 (21%)	P = 0.99
SOFA score	15 $\pm$ 2.5	15 $\pm$ 3.5	P = 0.96
Mortality	9 (45%)	3 (21%)	P = 0.28

Immunoglobulines?

Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children

VII. What is the role of adjunctive therapies for the treatment of MRSA infections?

59. Protein synthesis inhibitors (eg, clindamycin and linezolid) and intravenous immunoglobulin (IVIG) are not routinely recommended as adjunctive therapy for the management of invasive MRSA disease (A-III). Some experts may consider these agents in selected scenarios (eg, necrotizing pneumonia or severe sepsis) (C-III).

Clinical Infectious Diseases 2011;52(3):e18–e55



21^{es} JNI, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020

Panton–Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus*: a position statement from the International Society of Chemotherapy



In cases of fulminant PVLP-SA pneumonia, it is recommended that inhibitors of toxin production, such as clindamycin, linezolid or rifampicin, is are included in the regimen. Combinations of vancomycin with clindamycin or rifampicin, or rifampicin with linezolid or clindamycin, have demonstrated success [48–50]. Early in the disease period, adjuvant therapy with IVIg can be considered for toxin neutralisation [51], although the evidence is still limited. Intensive care support is often required, and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) may be considered early during therapy [52].

International Journal of Antimicrobial Agents 51 (2018) 16–25

Immunoglobulines

- Avis d'expert
- D'emblée si choc toxinique (choc, éruption..)
- Si forme sévère ? (pneumonie nécrosante, choc septique)
- Si toxine positive et forme grave non sévère?
- Posologie?
 - 2 g/kg
- Durée?
 - 2 j? plus long?



Quel traitement?

- **Probabiliste**

- C3G + linezolide ou clindamycine (+ macrolide +/- antiviral)
- IV Ig?

- **Définitif**

- SASM
 - Péni M + linezolide ou clinda
 - IV Ig ?
- SARM
 - Vanco + linezolide ou clinda (souche érythro S), linezolide seul
 - IV Ig ?



Questions non résolues (en tout cas pas pour moi)

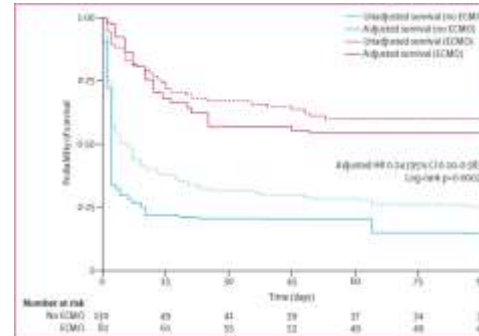
- Intérêt des IV Ig
- **Durée du traitement antibiotique**
 - 3 semaines si abcès...plus ?
- **Durée du traitement « antitoxinique »**
 - Toute la durée du traitement? Problème de toxicité linézolide
 - 7 j?
 - Quid si nouveau prélèvement stérile?

• **Ces traitements ont-ils un impact sur la survie?**

- Drainage empyème
- ECMO si atteinte respiratoire ou circulatoire sévère

Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation to rescue sepsis-induced cardiogenic shock: a retrospective, multicentre, international cohort study

Nicolas Bréchet, David Hajage, Antoine Kimmoun, Julien Demissei, Cara Agerstrand, Santiago Montero, Matthieu Schmidt, Charles-Edouard Luyt, Guillaume Lebreton, Guillaume Hékimian, Erwan Flecher, Elie Zogheib, Bruno Levy, Arthur S Slutsky, Daniel Brodie*, Pierre Asfar, Alain Combes*, for the International ECMO Network



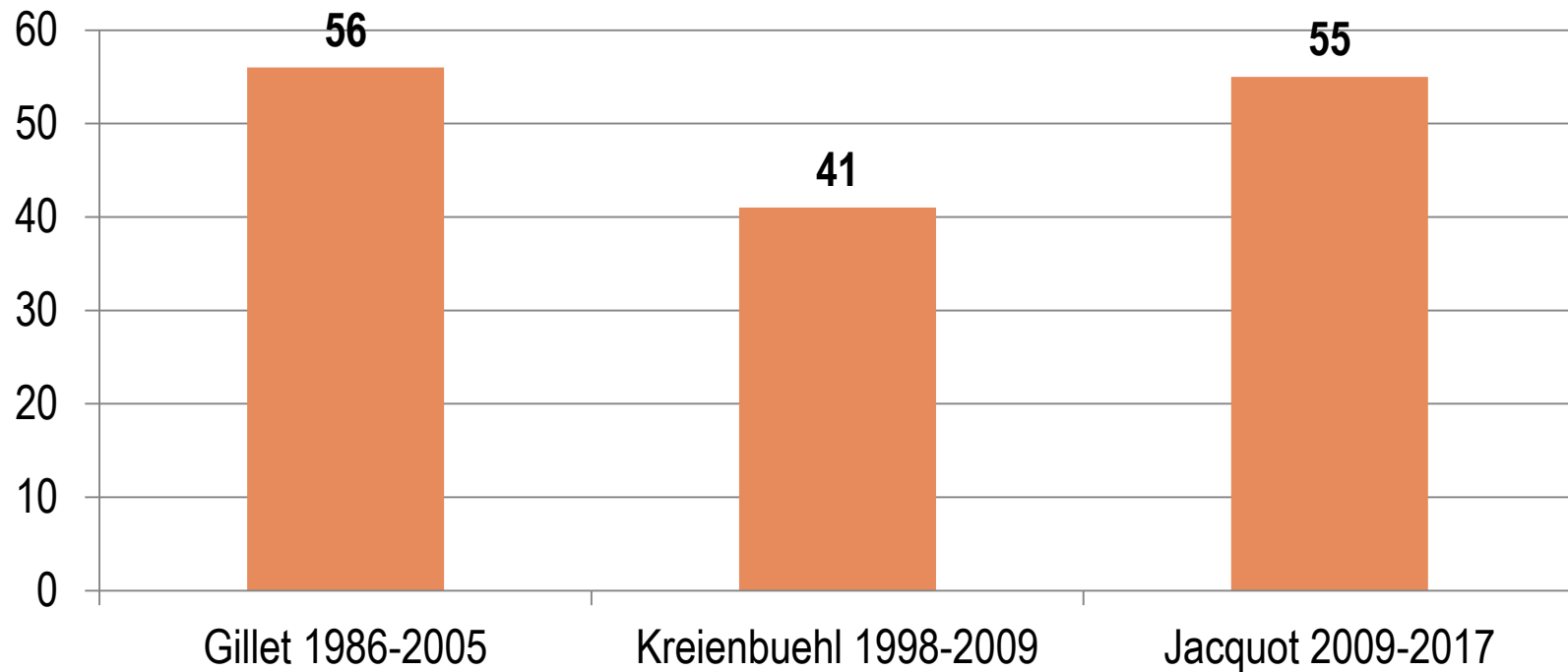
Lancet 2020; 396: 545-52

Plan

- Quelle épidémiologie?
- Quand y penser?
- Comment traiter?
- **Quel pronostic?**



Mortalité

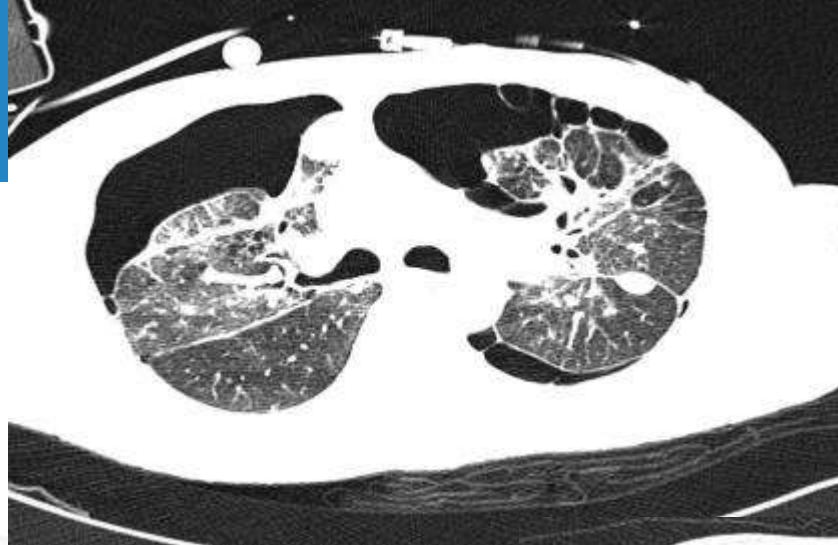


- **Mortalité élevée en raison de la gravité de l'atteinte initiale**
- **Amélioration mortalité avec techniques actuelles?**
 - Malades dernière série sont plus graves que les autres

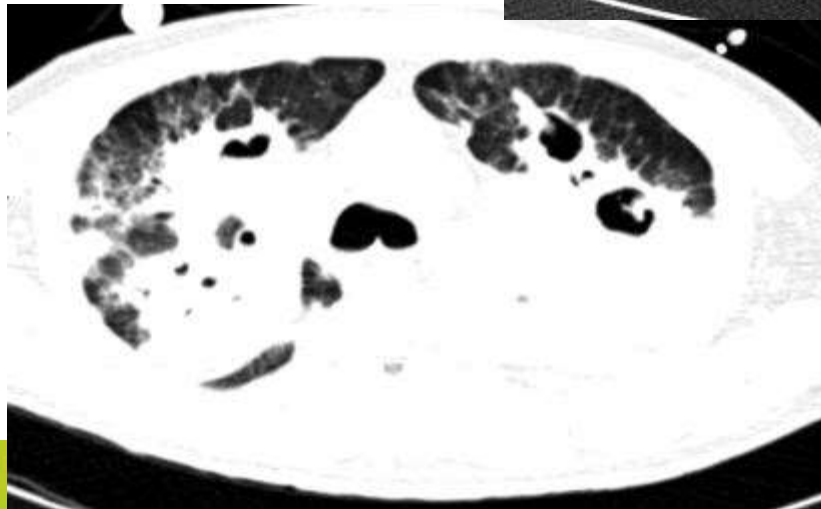


- 50 ans, pas d'antécédents
- Insuffisance respiratoire aiguë sur grippe A H1N1 nécessitant la VM le 24/12/2010, co-infection SASM PVL +
 - 101 jours de VM
 - 87 jours d'ECMO
 - Aspergillosis, candidémie, PAVM à *P. aeruginosa* et *S. maltophilia*
 - 4 pneumothorax
 - ...

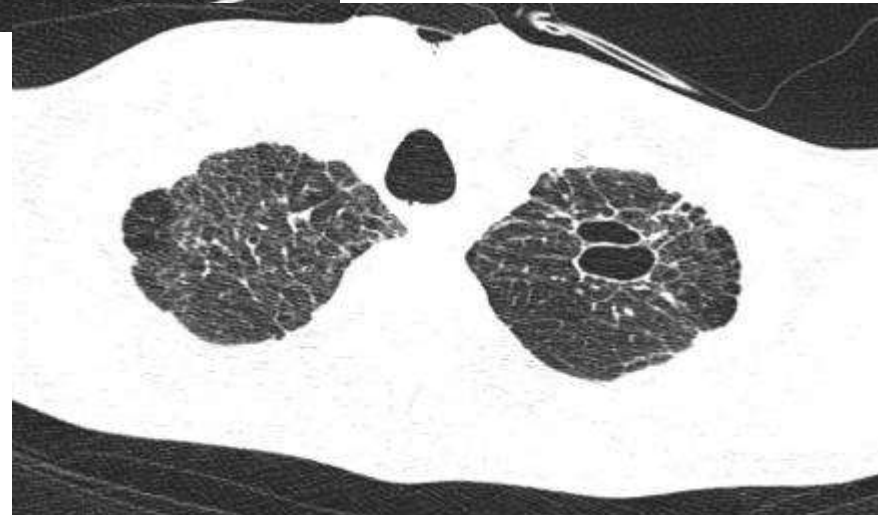
18/01



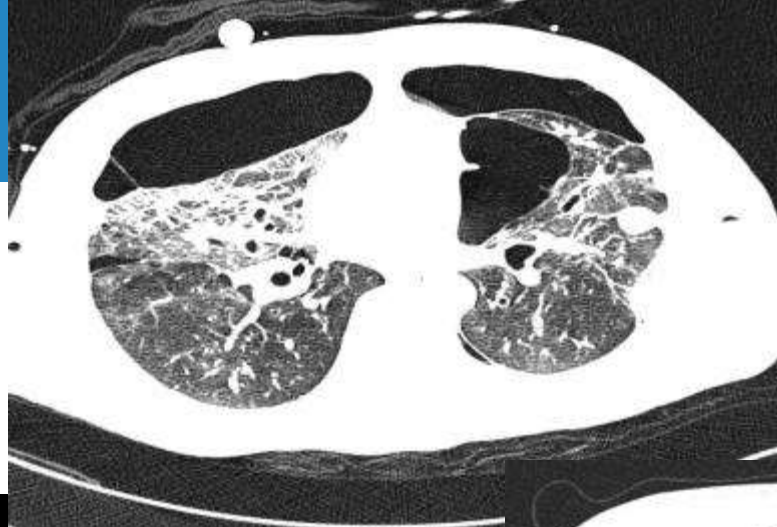
22/04



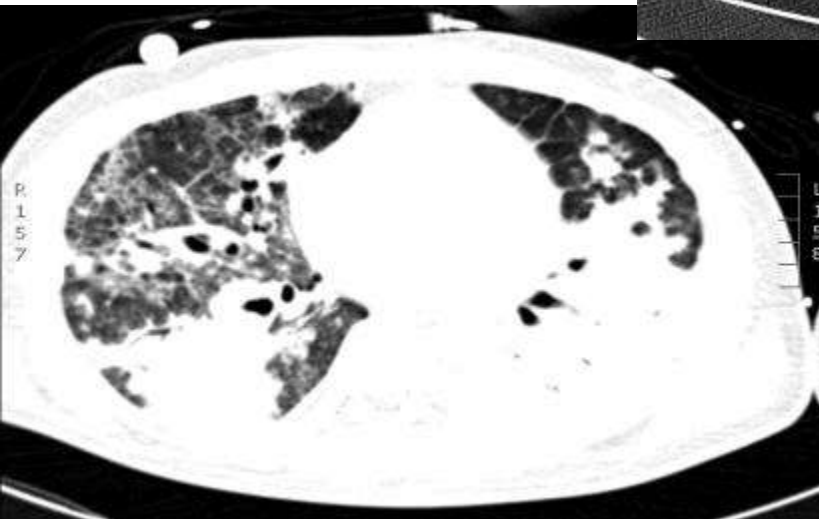
08/03



18/01

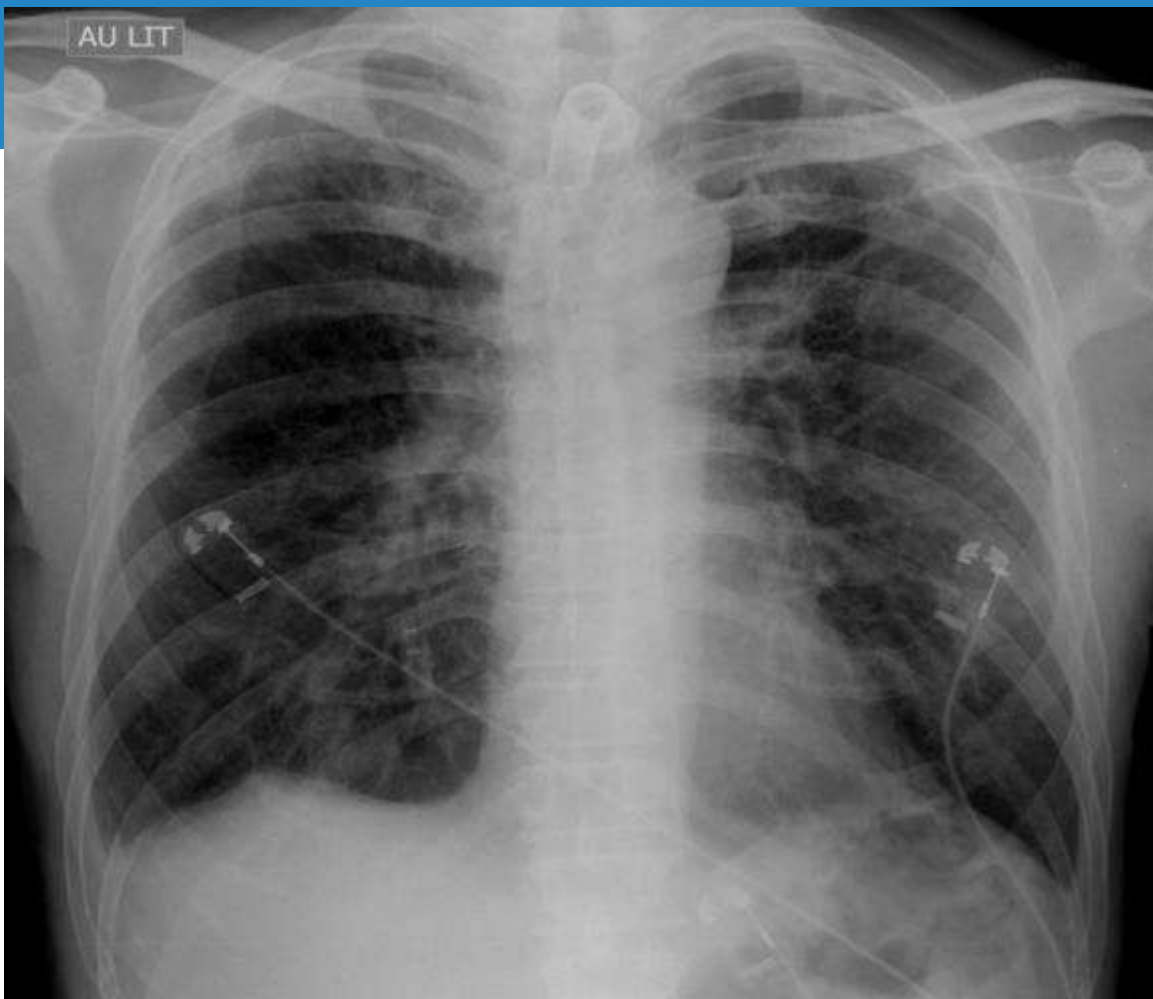


22/04



08/03





Conclusion

- **Pneumonies à Staphylococcus aureus PVL+ sont**
 - Rares
 - Associées à une pneumonie virale
- **Contexte évocateur**
 - Saison hivernale
 - Hémoptysies
 - Leucopénie
 - Pneumonie multifocale, abcédée



Conclusion

- **Traitement antibiotique antitoxinique**
 - Probabiliste si probabilité élevée
 - Définitif si toxine +
 - Durée?
 - Place des IgIV?
- **Mortalité reste élevée, mais gravité du tableau et l'importance des lésions ne doivent pas limiter l'engagement thérapeutique (récupération long terme)**

