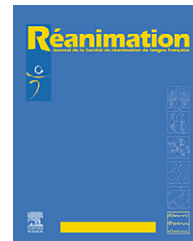




available at www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REURG/>



CAS CLINIQUES COMMENTÉS

Pneumonie nécrosante à *Staphylococcus aureus* communautaire résistant à la méticilline et producteur de leucocidine de Panton-Valentine chez un adulte

Necrotizing pneumonia in an adult due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* producing Panton-Valentine leukocidin

E. Descloux^a, I. Mohammedi^{a,b,*}, Y. Gillet^{a,c}, B. François^d, J. Etienne^a

^a Centre national de référence des staphylocoques, faculté de médecine Laennec, Lyon, France

^b Service de réanimation médicale, pavillon N, hôpital Edouard-Herriot, place d'Arsonval, 69003 Lyon, France

^c Service de réanimation pédiatrique, hôpital Edouard-Herriot, Lyon, France

^d Service de réanimation polyvalente, hôpital Dupuytren, Limoges, France

Disponible sur internet le 13 mars 2007

MOTS CLÉS

Staphylococcus aureus ;
Leucocidine de Panton-
Valentine ;
Infection
Communautaire

Résumé La pneumonie communautaire nécrosante à *Staphylococcus aureus* porteur de la leucocidine de Panton-Valentine (LPV) est une entité clinique récemment décrite. Parallèlement, on assiste ces dernières années à l'émergence de pathologies cutanées communautaires à *S. aureus* résistant à la méticilline (CO-SARM) et porteurs de la LPV. Nous décrivons ici le cas rare d'une pneumonie nécrosante à CO-MRSA sécrèteur de la LPV.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Community-acquired
Staphylococcus aureus;
Panton-Valentine
Leukocidin;

Abstract Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), a leading cause of hospital-acquired infections, is now emerging as an important pathogen in the community. Community-acquired MRSA (CA-MRSA) is characterized by its susceptibility to multiple antibiotic (other than beta-lactam), and the presence of the Panton-Valentine Leukocidin (PVL) gene.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : ismael.mohammedi@chu-lyon.fr (I. Mohammedi).

Necrotizing pneumonia

Most CA-MRSA infections involved skin and soft-tissue. We describe here a rare case of necrotizing pneumonia in an adult due to CA-MRSA producing PVL.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Staphylococcus aureus est un pathogène majeur de l'homme qui a la capacité d'entraîner un spectre très large d'infections suppuratives et de maladies toxiques. Initialement sensible à la quasi-totalité des antibiotiques, *S. aureus* a su progressivement s'adapter au développement de l'antibiothérapie en créant des mécanismes de résistance vis-à-vis de la plupart des produits, tout en manifestant une grande capacité de diffusion dans l'environnement. Ainsi, on assiste ces dernières années à l'émergence d'infections communautaires à *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM), le plus souvent sous la forme d'infections cutanées [1]. Dans un nombre non négligeable de cas, ces souches sont productrices d'un facteur de virulence particulier, la leucocidine de Panton-Valentine (LPV) [2]. Cette toxine est aussi responsable d'une pathologie émergente beaucoup plus grave, la pneumonie nécrosante communautaire staphylococcique [3]. Initialement décrite chez les enfants et les adultes jeunes, cette affection est également possible à l'âge adulte. Elle se caractérise par de la fièvre, des hémoptysies, des infiltrats alvéolaires multilobaires et une leucopénie, cette dernière pouvant possiblement être rattachée à l'effet proapoptotique de la LPV sur les polynucléaires neutrophiles. L'évolution est le plus souvent défavorable avec la survenue d'un état de choc associé ou non à un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Dans la plupart des cas, la souche de *S. aureus* isolée est sensible à la méticilline. Nous rapportons ici un des rares cas de pneumonie nécrosante communautaire à SARM chez l'adulte.

Cas clinique

Une femme de 59 ans, sans antécédent particulier, était hospitalisée au centre hospitalier universitaire de Limoges pour un tableau associant une douleur basithoracique, une toux sèche, de la fièvre et des frissons. Elle présentait depuis trois jours un syndrome pseudogrippal ayant motivé la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Au moment de la prise en charge, la patiente était dyspnéique, hypoxémique et hypotendue à 60/30 mmHg. L'auscultation retrouvait des râles crépitants diffus bilatéraux. Le reste de l'examen était normal. Il n'existait ni lésion cutanée ni trouble digestif. La radiographie pulmonaire révélait des opacités alvéolaires diffuses des deux champs. L'électrocardiogramme était normal. Le bilan biologique retrouvait une leucopénie à 1,6 G/l, une thrombopénie à 115 G/l et une élévation de la protéine C réactive à 142 mg/l. En quelques heures, l'état clinique se dégradait avec la survenue de crachats hémoptoïques, et la patiente était transférée en réanimation après intubation orotrachéale, remplissage vasculaire et introduction d'adrénaline.

À l'admission en réanimation, la patiente présentait une acidose métabolique d'origine lactique (pH à 7,29 et lacta-

témie à 4,45 mmol/l) et une hypoxémie profonde ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ à 61 mmHg). La radiographie pulmonaire mettait en évidence un aspect de poumon blanc bilatéral. Les aspirations trachéales étaient abondantes et hémorragiques. Malgré la mise en route précoce d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre (ceftriaxone, ciprofloxacine et gentamicine) associée à la poursuite de la ventilation assistée, à l'augmentation des doses d'amines vasopressives, et à l'administration d'analogues recombinants de protéine C activée (Xigris®), la défaillance multiviscérale persistait et conduisait au décès de la patiente moins de 12 heures après son admission en réanimation.

Les hémocultures, les cultures d'aspirations trachéales et de biopsie pulmonaire post-mortem étaient toutes positives à SARM. Les souches isolées présentaient toutes le même profil d'antibiogramme (résistance à l'oxacilline, la kanamycine, la tobramycine et la gentamicine) et le même profil en PFGE (Pulsed-Field Gel Electrophoresis) après digestion de l'ADN bactérien par *Sma*I. La nécropsie montrait une destruction totale de l'épithélium bronchoalvéolaire, l'absence de cellules mononucléées viables, des lésions nécrotiques extensives au niveau des septa-alvéolaires et des foyers hémorragiques diffus au niveau des deux poumons. Le virus *influenza A* était détecté par *polymerase chain reaction* (PCR) et en immunofluorescence sur les aspirations trachéales mais les cultures étaient négatives. Les souches de *S. aureus* adressées au centre national de référence (CNR) des staphylocoques pour analyse du profil toxinique par PCR possédaient les gènes *lukS-PV/lukF-PV* codant pour la LPV et le gène *mecA* codant pour la résistance à la méticilline. L'analyse génomique approfondie montrait qu'elle appartenait à un nouveau clone communautaire émergent de SARM porteur de la cassette *SCCmec* de type V-LPV positif. Ce clone, nommé ST377, semble avoir diffusé rapidement en Europe.

Discussion

La LPV est une toxine codée par les gènes *lukS-PV* et *lukF-PV* de *S. aureus* portés par un bactériophage. Il s'agit d'une toxine synergohyménotrope composée d'une protéine de classe S et d'une protéine de classe F qui agissent de façon synergique sur les membranes cellulaires [4]. En s'associant à la surface des cellules cibles, elles forment des pores qui conduisent à la lyse cellulaire et entraînent un afflux calcique intracellulaire responsable d'une augmentation de la production et de la libération de médiateurs de l'inflammation. La LPV agit sur les monocytes, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles. C'est la lyse de ces derniers qui, en libérant leur contenu toxique, est à l'origine de lésions nécrotiques des tissus. Sur le plan clinique, la LPV a été initialement décrite dans les infections cutanées nécrosantes, en particulier les furonculoses récidivantes [5]. En 1998, un recensement des staphylocoques a été initié au CNR afin d'étudier les autres manifestations cliniques associées aux souches de *S. aureus* possédant les gènes

codant pour la LPV. Ainsi, 23 cas de pneumonies communautaires staphylococciques d'évolution particulièrement sévère (14 décès), touchant essentiellement des enfants et des adultes jeunes, ont été décrits [6]. Une étude prospective française sur les pneumonies communautaires à *S. aureus* a permis d'individualiser la pneumonie staphylococcique nécrosante comme une entité spécifiquement liée à la présence de LPV [3]. Dans ce travail, les patients atteints sont généralement des sujets jeunes (âge médian à 15 ans) et en bonne santé. Le début brutal est souvent précédé de signes d'infection respiratoire d'allure virale. L'atteinte pulmonaire s'aggrave rapidement conduisant à un syndrome de détresse respiratoire aiguë et un état de choc. Des hémoptysies parfois massives et une leucopénie précoce, très évocatrices de cette pathologie, sont fréquemment rapportées. Le pronostic est très sombre puisque la mortalité s'élève à 75 % avec une médiane de survie de 4,3 jours. L'autopsie réalisée chez trois patients décédés de pneumonie à *S. aureus*-LPV positif, montre une densité élevée de cocci à Gram positif adhérents à l'épithélium respiratoire et des lésions nécrotico-hémorragiques massives, ce qui suggère que la pathogenèse de la pneumonie nécrosante staphylococcique est liée non seulement à la production de LPV mais aussi à la prolifération bactérienne in situ. L'infection virale des voies aériennes supérieures préalable sert probablement de porte d'entrée en mettant à nu la membrane basale, ce qui permet aux staphylocoques d'adhérer au collagène et à la laminine des cellules de l'épithélium respiratoire.

Il est important de noter que la très grande majorité des souches de *S. aureus* responsables de ces pneumonies nécrosantes communautaires sont habituellement sensibles à la méticilline, alors que les SARM sont une cause fréquente de pneumonie acquise sous ventilation mécanique. Cependant, l'émergence récente en Europe et dans d'autres parties du monde (États-Unis, Australie...) de SARM communautaires, génétiquement différents des SAMR hospitaliers, et pouvant produire de la LPV [2], risque de compliquer la prise en charge thérapeutique de ces infections graves. Ainsi, en juin 2006, ont été rapportés 17 cas de pneumonies communautaires sévères à *S. aureus* survenus aux États-Unis durant l'hiver 2003-2004 [7]. Ces cas avaient été identifiés dans le cadre d'une surveillance des complications sévères secondaires aux infections à *Influenza* virus menée par les Centers for Disease Control and Prevention. Les souches de *S. aureus* étaient résistantes à la méticilline dans 15 cas (88 %). Tous les isolats de SARM étaient résistants à l'oxacilline, à l'érythromycine, et sensibles au linézolide, à la rifampicine, au triméthoprime-sulfaméthoxazole, et à la vancomycine. Quatre n'étaient pas sensibles à la clindamycine et 8 à la lévofloxacine. Les gènes codant pour la LPV ont été retrouvés dans 11 des 13 isolats testés (85 %). L'âge moyen des patients était de 21 ans. Le décès est survenu dans cinq cas (29 %), dont quatre correspondaient à un SARM.

En France et à l'heure actuelle, *S. aureus* reste une cause rare de pneumonie communautaire. *Streptococcus pneumoniae* et *Legionella pneumophila* demeurent les germes à prendre en compte prioritairement dans le choix thérapeutique de ces infections chez l'adulte immunocompétent. Cependant, la survenue d'une pneumonie communautaire sévère chez un sujet jeune doit faire évoquer une infection à *S. aureus*-LPV positif, en particulier si elle est précédée par un syndrome pseudogrippal et qu'il existe une neutropénie

et des hémoptysies. Bien que la plupart des souches responsables soient sensibles à la méticilline, la possibilité d'une résistance peut être envisagée.

Par ailleurs, l'efficacité d'un traitement anti-infectieux n'est pas uniquement déterminée par son activité bactéricide ou bactériostatique et sa pharmacocinétique, mais aussi par son action sur certains facteurs majeurs de virulence. L'inhibition spécifique de ces derniers pourrait limiter la sévérité des pneumonies nécrosantes communautaires. Récemment, des études in vitro ont montré que la clindamycine et le linézolide, antibiotiques qui bloquent la synthèse protéique et induisent une inhibition générale de la sécrétion de facteurs de virulence [8,9], diminuent la production de LPV par *S. aureus* (données CNR). Par analogie avec leur efficacité démontrée dans le choc toxique streptococcique, certains auteurs préconisent l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV). En effet, in vitro, les anticorps anti-LPV contenus à des taux élevés dans les préparations commerciales d'IgIV neutraliseraient la LPV de *S. aureus* [10]. Des essais cliniques sont néanmoins nécessaires pour déterminer la place de telles thérapeutiques adjuvantes, même s'ils seront difficiles à mettre en place.

Références

- [1] Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006;355:666-74.
- [2] Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, et al. Community-acquired methicillin-resistant *S. aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence? *Emerg Infect Dis* 2003;9:978-84.
- [3] Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002;359:753-9.
- [4] Prevost G, Couppié P, Prevost P, Gayet S, Petiau S, Cribier B, et al. Epidemiological data on *Staphylococcus aureus* strains producing synergohymenotropic toxins. *J Med Microbiol* 1995;42:237-45.
- [5] Couppié P, Cribier B, Prevost G. Leukocidin from *Staphylococcus aureus* and cutaneous infections: an epidemiologic study. *Arch Dermatol* 1994;130:1208-9.
- [6] Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999;29:1128-32.
- [7] Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS, Jernigan DB, Wheeler JG, Bridges CB, et al. Severe Community-acquired Pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003-2004 Influenza season. *Emerg Infect Dis* 2006;12:894-9.
- [8] Herbert S, Barry P, Novick RP. Subinhibitory clindamycin differentially inhibits transcription of exoprotein genes in *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun* 2001;69:2996-3003.
- [9] Bernardo K, Pakulat N, Fleer S, Schnaith A, Utermohlen O, Krut O, et al. Subinhibitory concentrations of linezolid reduce *Staphylococcus aureus* virulence factor expression. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:546-55.
- [10] Gauduchon V, Cozon G, Vandenesch F, Genestier AL, Essade N, Peyrol S, et al. Neutralization of *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin by intravenous immunoglobulin in vitro. *J Infect Dis* 2004;189:346-53.