

## Discussion autour d'un cas mortel de pneumonie nécrosante à *Staphylococcus aureus* sécrétant la leucocidine de Panton-Valentine

### Discussion of a Fatal Case of Necrotizing Pneumonia due to Panton-Valentine Leukocidin-Producing *Staphylococcus Aureus*

E. Escudier · L. Pagani · J. Gaillat · M. Sirodot · A. Levrat

Reçu le 28 avril 2015 ; accepté le 21 septembre 2015  
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

À l'éditeur,

*Staphylococcus aureus* (SA) est un agent pathogène rarement isolé au cours des pneumonies communautaires, avec une prévalence inférieure à 2 %. La Panton-Valentine Leucocidine (PVL) est une toxine produite par moins de 5 % des souches de SA isolées en Europe [1]. Elle est impliquée dans des tableaux cliniques divers, tels que des infections cutanées (furonculose), ostéo-articulaires et surtout des infections pulmonaires graves. La pneumonie nécrosante à SA PVL+ est une entité clinique récemment décrite, caractérisée par la population touchée (enfant ou adulte jeune sans comorbidité) et sa gravité [2]. Nous rapportons ci-dessous un cas chez un adolescent, d'évolution fatale malgré les soins intensifs, et discutons la prise en charge thérapeutique encore controversée.

Un patient de 16 ans, avec pour antécédents un néphroblastome traité par chimiothérapie à l'âge de deux ans et un syndrome de Wiedemann (maladie génétique associant lésions tumorales et organomégalie), était admis en réanimation pour détresse respiratoire aiguë fébrile. La veille, il consultait son médecin généraliste pour des douleurs des adducteurs. Il était alors apyrétique, avec un examen clinique normal. Un traitement antalgique associant anti-inflammatoires non stéroïdiens et du tramadol lui était prescrit. Le lendemain, l'évolution était marquée par l'apparition d'une dyspnée avec hémoptysie et douleur basithoracique bilatérale.

À l'admission en soins intensifs, l'examen clinique montrait : température = 39,6°C, FC = 140 b/min, PA = 80/40 mmHg, FR = 40 c/min, SpO<sub>2</sub> = 93 % sous O<sub>2</sub> (15 l/min) et score de Glasgow GCS = 15. Il existait des râles crépitants bilatéraux, une érythrodermie diffuse et des furoncles cervicaux.

Le bilan biologique mettait en évidence : leucopénie à 0,6 G / l (polynucléaires neutrophiles à 0,43 G/l et lymphocytes à 0,14 G/l), thrombopénie à 98 G/l, insuffisance rénale aiguë (urée = 9 mmol/l, créatinine = 130 mmol/l), hypoxémie (PaO<sub>2</sub> = 66 mmHg), normocapnie, lactatémie élevée (4,4 mmol/l), acidose métabolique (pH = 7,29, bicarbonates = 21 mmol/l), transaminases normales, TP = 30 % (facteur V = 30 %), procalcitonine à 45,60 ng/ml.

La radiographie pulmonaire montrait des opacités alvéolaires bilatérales. L'échographie cardiaque transthoracique retrouvait une fonction ventriculaire gauche conservée, des pressions de remplissage basses et une veine cave inférieure collabée. Le scanner thoracique retrouvait des images de condensations alvéolaires confluentes et de verre dépoli bilatérales et diffuses compatibles avec une hémorragie alvéolaire.

L'état de défaillance multiviscérale imposait rapidement une intubation pour ventilation mécanique invasive, des doses importantes de noradrénaline (2 µg/kg par minute), une hémofiltration et l'administration de plasma frais congelé et de plaquettes en raison de la coagulation intravasculaire disséminée avec hémorragie alvéolaire.

Une antibiothérapie associant céftriaxone et lévofloxacine était initialement prescrite. Quelques heures après son admission, le diagnostic de pneumonie nécrosante à SA PVL + était évoqué, et le patient recevait alors 1 g/kg d'immunoglobulines polyvalentes et 600 mg de linézolide.

L'évolution était marquée par une défaillance multiviscérale réfractaire, compliquée d'une hémoptysie massive conduisant à un arrêt cardiorespiratoire hypoxique, avec décès du patient 12 heures après son admission.

L'examen direct de l'aspiration trachéale et du LBA retrouvait des cocci à gram positif en amas en grande quantité, avec développement de SA sensible à la méticilline en culture. La même bactérie était isolée dans les hémocultures et les prélèvements cutanés (furoncle). Le laboratoire de bactériologie identifiait un SA sécrétant la PVL. La souche envoyée au centre national de référence (CNR) des

E. Escudier (✉) · L. Pagani · J. Gaillat · M. Sirodot · A. Levrat  
Centre hospitalier Annecy Genevois,  
1 avenue de l'Hôpital, BP 90074, F-74374 Metz Tassy, France  
e-mail : eescudier@ch-annecygenevois.fr

staphylocoques (Pr François Vandenesch, Centre National de Référence, Centre de biologie et de pathologie Est, groupement hospitalier Est, 59 boulevard Pinel, 69677 Bron cedex) pour analyse génétique confirmait l'expression génique de PVL. L'autopsie montrait une nécrose extensive de l'épithélium bronchique avec une hémorragie intralvéolaire massive et une forte adhésion de cocci à gram positif.

Le SA est une bactérie commensale de l'homme, qui colonise environ 30 % des sujets caucasiens, principalement au niveau nasal. C'est également l'une des principales bactéries pathogènes de l'homme, responsable d'un large spectre d'infections suppuratives (cutanée, pulmonaire, cardiaque, osseuse, ostéo-articulaire) et de maladies toxiques.

Parmi les infections pulmonaires, la pneumonie nécrosante à SA producteur de PVL est une entité clinique décrite pour la première fois en 2002 [2]. Cette infection survient préférentiellement chez des enfants ou des jeunes adultes, avec un tableau clinique souvent grave d'emblée, nécessitant une hospitalisation en soins intensifs. Elle est caractérisée par l'association fièvre élevée, hémoptysie, infiltrats alvéolaires multilobaires et leucopénie. La leucopénie, l'hémoptysie et l'érythrodermie ont été identifiés comme des facteurs de mauvais pronostic [3]. L'évolution clinique est rapidement défavorable dans plus de la moitié des cas, avec l'apparition d'une détresse respiratoire aiguë, puis d'une défaillance multiviscérale. Il semble exister une relation épidémiologique avec le virus de la grippe [2,4]. Les souches de SA PVL+ ont une forte affinité pour le collagène, qui est souvent exposé sur des épithéliums lésés après une infection virale. L'infection virale sert ainsi de facteur facilitant à la surinfection à SA [5]. La gravité de cette infection tient aux propriétés nécrosantes et lytiques des membranes cellulaires, en particulier celles des globules blancs, de la PVL [6]. C'est pourquoi, dans ce contexte, il est préconisé une approche antitoxinique ciblant la PVL [6,7], une antibiothérapie seule pouvant ne pas suffire [2,3,7].

La PVL est une toxine définie comme synergohyménoprote, c'est-à-dire composée de deux sous-unités protéiques, qui agissent en synergie pour créer un pore (hymen) au travers de la membrane des cellules cibles que sont les polynucléaires neutrophiles (PNN), les macrophages et les monocytes [6].

L'infection du parenchyme pulmonaire par le SA PVL+ entraîne l'afflux de très nombreuses cellules immunitaires qui vont être la cible spécifique de la PVL. La PVL va induire une destruction cellulaire avec libération de médiateurs de l'inflammation, qui vont avoir deux effets. Le premier, de messenger cellulaire provoquant un nouvel afflux de PNN au niveau du site infecté, entraînant une réponse inflammatoire explosive par auto-amplification. Le second, du fait de fortes concentrations de médiateurs de l'inflammation au niveau de l'épithélium respiratoire, de lésions de

nécroses tissulaires, qui font la gravité de cette pathologie [8]. On comprend dès lors l'intérêt d'une prise en charge antitoxinique précoce et agressive.

L'approche antitoxinique consiste à diminuer la production de toxine (antibiothérapie limitant la synthèse de la toxine), inhiber l'activité de la toxine (immunothérapie) et enfin augmenter la clairance de la toxine (hémodiffusion).

Dans ce cas clinique, le patient a bénéficié précocement (dans les six heures suivant son admission) de ces trois traitements. Pourtant, l'évolution a été rapidement fatale. Nous souhaitons donc discuter successivement les trois volets de cette approche thérapeutique.

S'il n'existe pas, à l'heure actuelle, de *gold standard* pour la prise en charge de cette pathologie, il existe en revanche des recommandations d'experts fondées sur des études in vitro, l'analyse rétrospective de cas cliniques et, par extrapolation, à partir des stratégies utilisées pour la prise en charge d'autres pathologies toxiques [7].

Concernant l'antibiothérapie, son choix doit se porter sur une association d'antibiotiques actifs sur le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), bactéricide, antitoxinique, avec une bonne diffusion pulmonaire et une bonne pénétration tissulaire (tissus nécrotiques). Les posologies doivent être adaptées aux modifications des paramètres pharmacocinétiques induites par la réanimation. Dans l'étude princeps de 2002 portant sur des pneumonies à SA PVL+, seules 6,2 % des souches de SA sécrétrices de PVL référencées au CNR des staphylocoques entre 1986 et 1999 étaient résistantes à la méticilline [2]. Cette proportion est passée à 12 % entre 1986 et 2005, puis à 54 % en 2007 et 2008 (données du CNR). L'antibiothérapie probabiliste doit donc être active sur le SARM.

L'association d'une détresse respiratoire aiguë à un état de choc septique impose l'administration précoce d'une antibiothérapie bactéricide. L'antibiothérapie antistaphylococcique de référence proposée, lorsque la souche est un SARM, est l'association d'un glycopeptide ou du linézolide à un aminoside actif sur le SA pour augmenter la bactéricidie (gentamicine). Ces antibiotiques, à l'exception du linézolide, n'ont pas d'activité antitoxinique propre et ont une mauvaise diffusion tissulaire.

Deux antibiotiques, la clindamycine et le linézolide, sont intéressants pour leur efficacité contre le SARM, leur effet antitoxinique et leur diffusion à la fois pulmonaire et tissulaire [9,10]. Ils améliorent le pronostic des chocs toxiques streptococcique et staphylococcique [11,12]. En effet, l'étude de Carapetis et al. reprenant 84 patients présentant un choc toxique à streptocoque A rapportent une amélioration de la survie chez les patients recevant de la clindamycine, alors même qu'ils sont plus graves [11]. Ces résultats sont confirmés par une étude suédoise montrant l'effet protecteur de la clindamycine dans le choc toxique streptococcique [12]. Pour le SARM PVL+, Dumitrescu et

al. ont montré *in vitro* une réduction significative de la production de toxine avec le linézolide et la clindamycine [13]. Ces antibiotiques inhibent l'expression de la PVL par le SARM. Cet effet inhibiteur est dose-dépendant. La clindamycine présente une meilleure amplitude d'inhibition *in vitro* [13]. Cependant, certaines souches de SARM sont résistantes à la clindamycine. En effet, en 2014, 64 souches de SARM ont été isolées au centre hospitalier Annecy Genevois, dont 17 % étaient résistantes à la clindamycine (données non publiées). La clindamycine ne doit probablement pas être utilisée en monothérapie comme antibiotique anti-SARM. Concernant spécifiquement les SA PVL+, le CNR des staphylocoques rapporte un taux de résistance à la clindamycine inférieur à 7 %.

Le choix de la molécule doit se porter sur un antibiotique ayant une bonne diffusion pulmonaire. Le linézolide a montré sa supériorité sur la résolution clinique de l'infection par rapport à la vancomycine dans les pneumonies nosocomiales à SARM, le premier ayant une meilleure diffusion pulmonaire [10]. Des références formalisées d'experts rédigées en 2014 sous l'égide de la Société de Réanimation de Langue Française et de la Société Française d'Anesthésie Réanimation, visant à réduire l'utilisation des antibiotiques en réanimation, préconisent l'utilisation du linézolide dans les pneumonies acquises sous ventilation mécanique à SARM (accord fort). En outre, la clindamycine possède une très bonne diffusion tissulaire, y compris dans les tissus nécrotiques comme, par exemple, les fasciites nécrosantes. L'association linézolide-clindamycine pourrait être intéressante, comme le suggèrent les recommandations de 2008 de l'agence de protection de la santé anglaise, qui proposent pour la prise en charge des pneumonies graves à SA PVL+ une triple association : linézolide 600 mg/12h + clindamycine 1,2 à 1,8 gr /6h + rifampicine 600 mg/12h pendant 48 à 72h [9,14,15].

Les paramètres pharmacocinétiques étant fortement modifiés au cours du choc septique, plusieurs études récentes amènent à reconsidérer les posologies et les modalités d'administration des antibiotiques, notamment pour le linézolide. Zoller et al. ont montré une grande variabilité de la concentration de linézolide chez 30 patients de réanimation recevant 600 mg toutes les 12h, avec des taux sériques infrathérapeutiques chez plus de 50 % d'entre eux. Le choc septique, le remplissage vasculaire, le débit cardiaque élevé, l'obésité, les concentrations minimales inhibitrices élevées, l'immunodépression et la clairance de la créatinine > à 160 ml/min sont des facteurs d'échec du traitement par linézolide aux posologies et modalités habituelles. De Pascale et al. ont récemment montré un bénéfice de l'administration du linézolide à 1200 mg/24h en perfusion continue après un bolus de 600 mg, chez des patients obèses ayant une pneumonie acquise sous ventilation mécanique. L'adminis-

tration intermittente était associée à des concentrations plasmatiques infrathérapeutiques et à une moins bonne diffusion pulmonaire. Compte tenu du caractère bactériostatique de la clindamycine et du linézolide et des problèmes de diffusion dans les tissus nécrotiques, abcédés et peu vascularisés (comme c'est le cas pour les pneumonies nécrosantes), il faut probablement avoir recours à des posologies élevées (au moins à la phase initiale) et peut-être à une administration continue pour le linézolide.

Aussi nous proposons comme antibiothérapie probabiliste pour une suspicion de pneumonie nécrosante à SA PVL+, l'association d'une bêta-lactamine active sur *S. pneumoniae* et *S. pyogenes* (souvent en cause dans les pneumonies graves du sujet jeune), telle qu'une céphalosporine de troisième génération à du linézolide (600 mg en bolus puis 1200 mg/24h IVSE), de la clindamycine (1200 mg toutes les 6h IVL) et un aminoside (gentamicine à la posologies de 7 à 9 mg/kg, pour la bactéricidie).

Concernant l'immunothérapie anti-infectieuse, les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IGIV) ont été proposées dans la prise en charge des pneumonies nécrosantes à SA PVL+ devant la mortalité élevée associée à cette pathologie. Il s'agit d'une extrapolation des stratégies de prise en charge des chocs toxiques à streptocoques et staphylocoques. Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont montré une réelle efficacité des IGIV, qui permettent de neutraliser l'effet de certaines toxines et de diminuer la réponse inflammatoire. Une revue de la littérature récente, concernant la place des IGIV en réanimation, identifie les chocs toxiques comme l'une des principales indications, justifiant la perfusion d'IGIV [16]. Jusqu'alors associées à l'antibiothérapie, elles diminuaient les défaillances d'organes sans toutefois diminuer la mortalité. Pourtant, deux études prospectives observationnelles récentes ont rapporté une réduction significative de la mortalité chez des patients présentant un choc toxique streptococcique lorsqu'ils recevaient des IGIV [11,12].

L'intérêt des IGIV dans cette pathologie a été renforcé à partir des résultats d'une étude *in vivo* démontrant la présence dans les IGIV d'anticorps spécifiques dirigés contre la PVL et de l'action de ces anticorps permettant d'inhiber la leucotoxicité de la PVL, avec une inhibition temps et surtout concentration dépendante [17]. S'il n'existe aucune étude randomisée démontrant le bénéfice de l'utilisation des IGIV dans la pneumonie à SA PVL+, celle-ci est cependant fortement encouragée par les experts au vu des nombreux cas cliniques rapportant une amélioration clinique spectaculaire après perfusion d'IGIV d'une part, et du caractère « non éthique » de la non-utilisation de cette thérapeutique d'autre part. En effet, cette thérapeutique semble prometteuse et sûre, et la balance bénéfice-risque, au vu de la morbidité de cette pathologie, penche très clairement pour son utilisation [7,12,14]. La perfusion d'IGIV doit être

débutée le plus précocement possible (dans les six heures) et à fortes posologies, les IGIV étant moins efficaces sur les toxines de staphylocoques. Il est conseillé de les prescrire à raison de 2 g/kg pendant 24h, puis 1 g/kg pendant 24h pour une durée totale de 48 heures [14,17].

Concernant les techniques d'hémofiltration, seuls les échanges plasmatiques utilisés dans le cadre de chocs toxiques streptococciques ont été étudiés au travers de cas cliniques et semblent présenter un bénéfice en diminuant la réaction inflammatoire systémique. Ils sont cependant trop anecdotiques pour être recommandés. L'hémofiltration veineuse continue, technique d'hémofiltration couramment utilisée en réanimation, n'a fait l'objet d'aucune étude spécifique portant sur la clairance de la PVL. Elle n'est donc pas recommandée comme thérapeutique antitoxinique spécifique, mais plutôt comme faisant partie de l'arsenal thérapeutique standard de la prise en charge d'un choc septique. En effet, elle a un intérêt, du moins théorique, de « purification » sanguine (indication « non rénale ») dans cette pathologie et joue par ce biais un rôle d'immunomodulation de la réponse inflammatoire de l'hôte lors du choc septique en permettant l'épuration de certains médiateurs de l'inflammation [18]. Elle permet dans cette indication d'améliorer l'état hémodynamique des patients et, selon certaines études, leur survie [19]. Le délai de mise en place et la dose de dialyse sont primordiaux. Pour obtenir les effets thérapeutiques les plus significatifs, la technique devra être initiée précocement et l'intensité de l'hémofiltration devra être suffisamment importante (hémofiltration à haut débit) pour éliminer les médiateurs de la réponse inflammatoire [18,19]. Cette technique, en induisant des modifications des paramètres pharmacocinétiques mal maîtrisés, peut aboutir à des concentrations plasmatiques d'antibiotiques infrathérapeutiques [20]. On s'attachera à prescrire des posologies élevées d'antibiotiques durant cette phase et à monitorer leur concentration plasmatique en effectuant des dosages.

En conclusion, l'évolution fulminante d'une pneumonie communautaire chez un patient jeune sans comorbidité doit faire évoquer le diagnostic de pneumonie nécrosante à SA PVL+, surtout s'il existe une leucopénie et des hémoptysies. Les infections pulmonaires dues à SA sécrétant la PVL sont des pathologies toxiques très graves. Le traitement s'articule autour d'une antibiothérapie ayant une activité antitoxinique propre (linézolide associé à la clindamycine), une immunothérapie anti-infectieuse utilisant les IGIV à fortes posologies pour inhiber l'activité de la toxine et l'hémofiltration (thérapeutique moins spécifique) pour moduler l'inflammation induite par la toxine. Les antibiotiques utilisés doivent par ailleurs avoir une activité sur le SARM et une bonne diffusion pulmonaire et tissulaire. Leurs modalités d'administration doivent tenir compte des particularités pharmacocinétiques d'un patient de réanimation. Malgré ces thérapeutiques, il

s'agit d'une pathologie grave, dont le pronostic est extrêmement réservé.

**Liens d'intérêts :** Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

1. Wertheim HF, Verbrugh HA (2006) Global prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 368:1866
2. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, et al (2002) Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 359:753–9
3. Gillet Y, Vanhems P, Lina G, et al (2007) Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* containing Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 45:315–21
4. Löffler B, Niemann S, Ehrhardt C, et al (2013) Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia: the role of PVL and an influenza coinfection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 11:1041–51
5. de Bentzmann S, Tristan A, Etienne J, et al (2004) *Staphylococcus aureus* isolates associated with necrotizing pneumonia bind to basement membrane type I and IV collagens and laminin. *J Infect Dis* 190:1506–15
6. Genestier AL, Michallet MC, Prevost G, et al (2005) *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin directly targets mitochondria and induces Bax-independent apoptosis of human neutrophils. *J Clin Invest* 115:3117–27
7. Gillet Y, Dumitrescu O, Tristan A, et al (2011) Pragmatic management of Panton-Valentine leukocidin-associated staphylococcal diseases. *Int J Antimicrob Agents* 38:457–64
8. König B, Prevost G, Piemont Y, König W (1995) Effects of *Staphylococcus aureus* leukocidins on inflammatory mediator release from human granulocytes. *J Infect Dis* 171:607–13
9. Stevens DL, Ma Y, Salmi DB, et al (2007) Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 195:202–11
10. Chastre J, Blasi F, Masterton RG, et al (2014) European perspective and update on the management of nosocomial pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after more than 10 years of experience with linezolid. *Clin Microbiol Infect* 20(Suppl 4):19–36
11. Carapetis JR, Jacoby P, Carville K, et al (2014) Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group A streptococcal infections. *Clin Infect Dis* 59:358–65
12. Linner A, Darenberg J, Sjölin J, et al (2014) Clinical efficacy of polyspecific intravenous immunoglobulin therapy in patients with streptococcal toxic shock syndrome: a comparative observational study. *Clin Infect Dis* 59:851–7
13. Dumitrescu O, Boisset S, Badiou C, et al (2007) Effect of antibiotics on *Staphylococcus aureus* producing Panton-Valentine leukocidin. *Antimicrob Agents Chemother* 51:1515–9
14. Nathwani D, Morgan M, Masterton RG, et al (2008) Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community. *J Antimicrob Chemother* 61:976–94

15. Morgan MS (2007) Diagnosis and treatment of Panton-Valentine leukocidin (PVL)-associated staphylococcal pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 30:289–96
16. Wang J, McQuilten ZK, Wood EM, Aubron C (2015) Intravenous immunoglobulin in critically ill adults: When and what is the evidence? *J Crit Care* 30:652.e9-16
17. Gauduchon V, Cozon G, Vandenesch F, et al (2004) Neutralization of *Staphylococcus aureus* Panton Valentine leukocidin by intravenous immunoglobulin in vitro. *J Infect Dis* 189:346–53
18. Honore PM, Joannes-Boyau O, Boer W, Collin V (2009) High-volume hemofiltration in sepsis and SIRS: current concepts and future prospects. *Blood purification* 28:1–11
19. Ratanarat R, Brendolan A, Piccinni P, et al (2005) Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Crit Care* 9:R294–302
20. Swoboda S, Ober MC, Lichtenstern C, et al (2010) Pharmacokinetics of linezolid in septic patients with and without extended dialysis. *Eur J Clin Pharmacol* 66:291–8