

## Chronique d'une controverse sur une bactérie équipée pour tuer

François Vandenesch, Gérard Lina, Yves Gillet,  
Jérôme Étienne, Anne-Claude Crémieux

### La diffusion inquiétante des *S. aureus* résistants

*Staphylococcus aureus* est une des principales causes de sepsis sévères et de décès, et cela malgré les progrès de l'antibiothérapie. Capable d'entraîner un très large spectre d'infections, des plus bénignes aux plus fatales, cette bactérie a fait l'objet de nombreux travaux *in vitro* et *in vivo* visant à explorer les mécanismes de son pouvoir pathogène. Par ailleurs, l'analyse de son génome révèle la présence d'au moins une centaine de facteurs de virulence [1].

L'émergence et la diffusion des *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM) ont replacé cette bactérie au cœur des préoccupations des autorités sanitaires internationales. Une récente enquête du CDC (*centers for disease control and prevention*) a estimé que chaque année aux États-Unis, 94 360 infections invasives et 18 650 décès étaient dus au SARM [2]. Le SARM était considéré jusqu'à récemment comme un problème essentiellement hospitalier touchant des personnes déjà fragilisées. En 1999 le décès de quatre enfants par infection pulmonaire a alerté le CDC et permis d'identifier une nouvelle souche de SARM présente hors de l'hôpital (SARM communautaire) aux États-Unis [3]. Depuis, l'épidémie de SARM communautaire, principalement représentée aux États-Unis par un clone dénommé USA300, s'est étendue à une vitesse sans précédent sur le continent nord-américain. Ce SARM est aujourd'hui responsable de la majorité des infections cutanées chez les enfants examinés au service des urgen-

ces des hôpitaux américains. Malheureusement, l'augmentation des infections cutanées s'est aussi accompagnée d'une forte augmentation de tableaux sévères de pneumonies, sepsis et ostéomyélites chez des enfants et adolescents jusqu'à en bonne santé, ce qui inquiète les pédiatres et l'opinion publique. Certains tableaux sévères n'avaient pas été observés depuis longtemps en pédiatrie. Sur les autres continents, d'autres clones de SARM communautaires ont émergé et se sont diffusés [4, 5], mais leur prévalence est encore faible sauf en Grèce ou en Algérie où la situation épidémiologique ressemble à celle des États-Unis ([6] ; N. Ramdani, communication personnelle).

Dès lors une course scientifique s'est engagée pour essayer de comprendre la raison de cette virulence particulière et du succès épidémique des SARM communautaires. Ces souches de staphylocoques communautaires sont non seulement résistantes à la méticilline mais produisent par ailleurs la leucocidine de Pantone Valentine (PVL)<sup>1</sup> [21].

Cette toxine qui lyse les leucocytes était jusqu'à récemment sécrétée par une proportion faible des staphylocoques (< 5 %). Son rôle dans la gravité des infections cutanées et osseuses avait été évoqué dès 1932 par Pantone et Valentine mais n'avait jamais été démontré formellement.

<sup>1</sup> « La leucocidine de Pantone-Valentine (PVL) a été découverte en 1984 par van de Velde qui avait isolé une souche virulente de *S. aureus*. Son association à des abcès sévères a été mise en évidence par Pantone et Valentine en 1932 » (reproduit de [21]).

F. Vandenesch, G. Lina, Y. Gillet,  
J. Étienne : Centre national de référence  
des staphylocoques ; université Lyon 1 ;  
Inserm U851, IFR 128,  
7, rue Guillaume Paradin,  
69372 Lyon Cedex 08, France.  
Hospices civils de Lyon,  
Centre de biologie et de pathologie Est,  
laboratoire de bactériologie,  
59, boulevard Pinel, 69677 Bron, France.  
[denesch@univ-lyon1.fr](mailto:denesch@univ-lyon1.fr)  
A.C. Crémieux : département de médecine aiguë,  
Hôpital universitaire Raymond Poincaré,  
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris,  
Garches, France.  
EA 3647, Faculté de médecine  
Paris-Île-de-France Ouest,  
Université Versailles Saint Quentin,  
Versailles, France.

### La leucocidine de Pantone Valentine (PVL) : association fortuite ou réelle culpabilité ?

Dès 1999, Lina *et al.*, en analysant une série de 172 souches issues de contextes cliniques variés, montraient que la PVL était essentiellement associée à des lésions nécrotiques de la peau et des muqueuses tels les furoncles, les pneumonies communautaires sévères, les cellulites et les ostéomyélites [7]. À la suite de ce travail, Gillet *et al.* ont analysé une série de 16 cas de pneumonies communautaires à *S. aureus* PVL et 32 cas de pneumonies communautaires n'exprimant pas PVL, et ont montré que les formes sévères d'infections pulmonaires chez l'enfant étaient associées à la production de PVL par les souches responsables de l'infection, qu'elles soient ou non résistantes à la méticilline [8]. Ces auteurs proposaient le terme de pneumonie nécrosante pour décrire ces pneumonies survenant chez l'enfant et l'adulte jeune sans antécédents ni facteurs de risque et caractérisées par une détresse respiratoire aiguë, souvent accompagnée d'hémoptysie et d'une leucopénie avec une évolution rapidement défavorable dans 75 % des cas [8]. Dans ce même article, les auteurs révélaient que les souches isolées par le CDC à l'issue de quatre décès d'enfants attribués à un SARM communautaire [3] portaient le gène codant la PVL. Le rôle de la PVL dans les infections osseuses, une autre infection invasive staphylococcique fréquente, a ensuite



été rapporté par les pédiatres texans [9] et lyonnais [10]. Ces auteurs ont montré que certaines formes sévères de l'enfant étaient associées à la production de PVL. Enfin, l'association entre lésions cutanées sévères et production de PVL a été cliniquement établie par de nombreuses publications [11-13].

### Une âpre controverse enfin résolue

Il restait à prouver que cette association n'était pas fortuite en démontrant expérimentalement le rôle causal de la PVL grâce à l'utilisation de couples de souches isogéniques PVL+ et PVL-. Une première étude expérimentale dans un modèle murin de pneumonie avait conforté les observations cliniques en montrant que l'on pouvait induire avec la souche PVL+ ou la toxine PVL purifiée, une pneumonie nécrosante, macroscopiquement et histologiquement semblable à celle qui est observée chez l'homme [14]. Cependant, ces résultats n'étaient pas retrouvés par l'équipe de Deleo (NIH, États-Unis) qui avait recherché d'autres déterminants de virulence des SARM communitaires dans différents modèles d'infections cutanées, pulmonaires ou de sepsis chez la souris. Ces auteurs avaient abondamment publié pour contester le rôle de la PVL comme facteur majeur de virulence [15-17]. Cette controverse scientifique est relancée avec la publication récente de notre travail dans *PLoS One* [18] qui démontre le rôle de la PVL dans l'extension musculaire des infections osseuses chez le lapin. Des résultats expérimentaux concordants sont publiés par une autre équipe dans un modèle d'infection sous-cutanée chez la souris [19]. Elle s'achève enfin par la reconnaissance au récent congrès de l'ICAAC<sup>2</sup> du rôle majeur de la PVL dans la pneumonie nécrosante du lapin, signée par l'équipe qui le contestait auparavant [20].

L'article que nous venons de publier dans *PLoS One* [18] démontre, dans un modèle d'infection osseuse chez le lapin, le rôle de la PVL dans la pathogénie des infections ostéoarticulaires sévères. Le rôle de la PVL dans l'extension de l'infection aux muscles y apparaît particulièrement probant puisque 60 % des animaux infectés par la souche productrice de PVL pré-

sentent une forme agressive de l'infection avec des atteintes extraosseuses, mais seulement 7 % des animaux infectés par la souche isogénique non productrice de PVL. La PVL entraîne aussi des destructions osseuses particulièrement précoces et une réponse inflammatoire systémique plus importante. Ces observations expérimentales corroborent les observations cliniques précédemment publiées. Elles ont pu être obtenues en utilisant un modèle d'infection expérimentale très proche des infections observées en pédiatrie, et des critères de gravité identiques à ceux que l'on utilise chez l'enfant. Ce travail souligne l'importance du choix d'un modèle expérimental pertinent pour l'étude *in vivo* des facteurs de virulence microbienne.

La fin de cette controverse, en réaffirmant le rôle déterminant de cette toxine en pathologie, ouvre la voie à la mise au point d'outils thérapeutiques novateurs ciblant la PVL dans les infections sévères à staphylocoque. ♦

### The end of the controversy: Panton Valentine is the culprit

#### CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

- Baba T, Kuwahara-Arai K, Uchiyama I, et al. Complete genome sequence of *Macrocooccus caseolyticus* strain JCS5402, reflecting the ancestral genome of the human-pathogenic staphylococci. *J Bacteriol* 2009; 191: 1180-90 et 3429.
- Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, et al. Active bacterial core surveillance (ABCs) MRSA investigators. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007; 298: 1763-71.
- Anonymous. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* - Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *Morb Mortality Week Rep MMWR* 1999; 48: 707-10.
- Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 978-84.
- Tristan A, Bes M, Meugnier H, et al. Global distribution of Panton-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 2006. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 594-600.
- Chini V, Petinaki E, Meugnier H, et al. Emergence of a new clone carrying Panton-Valentine leukocidin genes and staphylococcal cassette chromosome mec type V among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Greece. *Scand J Infect Dis* 2008; 40: 368-72.
- Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1128-32.
- Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, 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.
- Bocchini CE, Hulten KG, Mason EO Jr, et al. Panton-Valentine leukocidin genes are associated with enhanced inflammatory response and local disease in acute hematogenous *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in children. *Pediatrics* 2006; 117: 433-40.
- Dohin B, Gillet Y, Kohler R, et al. Pediatric bone and joint infections caused by Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 1042-8.
- Yamasaki O, Kaneko J, Morizane S, et al. The association between *Staphylococcus aureus* strains carrying panton-valentine leukocidin genes and the development of deep-seated follicular infection. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 381-5.
- Del Giudice P, Blanc V, de Rougemont A, et al. Primary skin abscesses are mainly caused by Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* strains. *Dermatology* 2009 online.
- Jahamy H, Ganga R, Raiy BA, et al. *Staphylococcus aureus* skin/soft-tissue infections: the impact of SCCmec type and Panton-Valentine leukocidin. *Scand J Infect Dis* 2008; 8: 1-7.
- Labandeira-Rey M, Couzon F, Boisset S, et al. *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science* 2007; 315: 1130-3.
- Bubeck Wardenburg J, Palazzolo-Ballance AM, Otto M, et al. Panton-Valentine leukocidin is not a virulence determinant in murine models of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease. *J Infect Dis* 2008; 198: 1166-70.
- Voyich JM, Otto M, Mathema B, et al. Is Panton-Valentine leukocidin the major virulence determinant in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease? *J Infect Dis* 2006; 194: 1761-70.
- Villaruz AE, Wardenburg JB, Khan BA, et al. A point mutation in the agr locus rather than expression of the Panton-Valentine leukocidin caused previously reported phenotypes in *Staphylococcus aureus* pneumonia and gene regulation. *J Infect Dis* 2009; 200: 724-34.
- Crémieux AC, Dumitrescu O, Lina G, et al. Panton-Valentine leukocidin enhances the severity of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rabbit osteomyelitis. *PLoS One* 2009; 4: e7204.
- Tseng CW, Kyme P, Low J, et al. *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin contributes to inflammation and muscle tissue injury. *PLoS one* 2009; 4: e6387.
- Diep Ba, Chan L, Tattavin P, et al. Panton-Valentine leukocidin determines the virulence of USA300 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a rabbit model of fulminant necrotizing, hemorrhagic pneumonia. San Francisco, CA, USA: Interscience Conference on antimicrobial agents and chemotherapy, 2009.
- Lanternier F. Leucocidine de Panton-Valentine et infections pulmonaires à *Staphylococcus aureus*. *Med Sci (Paris)* 2005; 21 (online).

#### TIRÉS À PART

F. Vandenesch

<sup>2</sup> Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, San Francisco, 12-15 septembre 2009.

Vient de paraître  
mai 2009

# Hépatite B

Jean-Michel Pawlotsky  
Daniel Dhumeaux



Trois cent cinquante millions de porteurs chroniques dans le monde, environ un million de décès chaque année, un vaccin efficace mais décrié en France, des traitements de plus en plus performants mais inaccessibles dans les régions les plus touchées par l'endémie... Près d'un demi-siècle après la découverte du virus de l'hépatite B, les défis posés par l'infection restent considérables.

La publication d'un ouvrage de référence sur l'hépatite B, après celui sur l'hépatite C, s'imposait. Les meilleurs spécialistes français se sont réunis pour faire le point sur les connaissances les plus récentes, sous l'oeil bienveillant de Harvey Alter, co-découvreur du virus de l'hépatite B avec Baruch Blumberg, prix Nobel de Médecine, alors que l'European Association for the Study of the Liver (EASL) publiait ses premières recommandations de pratiques cliniques sur la prise en charge de l'hépatite chronique B et qu'un nouveau plan de lutte contre les hépatites virales voyait le jour. Un ouvrage qui arrive bien à propos.

Jean-Michel Pawlotsky  
Daniel Dhumeaux

**Offre exceptionnelle réservée aux abonnés à M/S  
jusqu'au 30 septembre 2009 : 54 €**

ISBN : 978-2-8425-4131-6 576 pages



**BON DE COMMANDE**

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92310 Sèvres

Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : .....

Pays : .....

Fonction : .....

Je souhaite recevoir l'ouvrage

**Hépatite B : 54 € + 3 € de port = 57 € TTC**

en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire :  Visa  Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |

Date d'expiration : | | | | |