

**UNIVERSITE MOHAMMED V**

**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

**ANNEE: 2010**

**THESE N°: 09**

PNEUMOPATHIE NECROSANTE A STAPHYLOCOCCUS  
aureus PRODUCTEUR DE LEUCOCIDINE DE PANTON  
ET VALENTINE D'ORIGINE COMMUNAUTAIRE  
A PROPOS D'UN CAS CLINIQUE

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

PAR

**Mlle. Wafaa HAIDARA**

*Née le 27 Septembre 1984 à Casablanca*

Pour l'Obtention du Doctorat en  
Pharmacie

**MOTS CLES** : Communautaire – Leucocidine de panton et valentine – Pneumopathie –  
Staphylococcus aureus.

**JURY**

**Mr. M. ZOUHDI**

Professeur de Microbiologie

**Mr. Y. SEKHSOKH**

Professeur Agrégé de Microbiologie

**Mr. L. SAFI**

Professeur d'Anesthésie Réanimation

**Mr. A. RHORFI ISMAIL**

Professeur Agrégé de Pneumologie

**PRESIDENTE**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**



سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إنك أنت العليم  
الحكيم





**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969	: Docteur Ahdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1967**

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

**Février, Septembre, Décembre 1973**

2. Pr. ARCHANE My Idriss\* Pathologie Médicale  
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie  
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique  
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Février 1977**

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie  
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie  
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

**Février Mars et Novembre 1978**

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie  
11. Pr. SLAOUI Ahdelmalek Anesthésie Réanimation

**Mars 1979**

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

**Mars, Avril et Septembre 1980**

13. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie  
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

**Mai et Octobre 1981**

- 15. Pr. BENOMAR Said\*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed\*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid\*

Anatomie Pathologique  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

- 22. Pr. ABROUQ Ali\*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib\*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Biophysique  
Chirurgie Maxillo-faciale  
Physiologie

**Novembre 1983**

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

**Décembre 1984**

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed\*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek \*
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

**Novembre et Décembre 1985**

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSALD Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain \*
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Chimie-Toxicologie Expertise  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor\*  
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne  
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCH Mohamed Najib  
58. Pr. DAFIRI Rachida  
59. Pr. FAIK Mohamed  
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine  
61. Pr. HERMAS Mohamed  
62. Pr. TOULOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Urologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia  
64. Pr. ACHOUR Ahmed\*  
65. Pr. ADNAOUI Mohamed  
66. Pr. AOUNI Mohamed  
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR\*  
68. Pr. BENAMEUR Mohamed\*  
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali  
70. Pr. CHAD Bouziane  
71. Pr. CHKOFF Rachid  
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH  
73. Pr. HACHIM Mohammed\*  
74. Pr. HACHIMI Mohamed  
75. Pr. KHARBACH Aïcha  
76. Pr. MANSOURI Fatima  
77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda  
78. Pr. SEDRATI Omar\*  
79. Pr. TAZI Saoud Anas  
80. Pr. TERHZZAZ Abdellah\*

Cardiologie  
Chirurgicale  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Radiologie  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Pédiatrique  
Médecine-Interne  
Urologie  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Dermatologie  
Anesthésie Réanimation  
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
82. Pr. ATMANI Mohamed\*  
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim  
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa  
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif  
88. Pr. BENSOUDA Yahia  
89. Pr. BERRAHO Amina  
90. Pr. BEZZAD Rachid  
91. Pr. CHABRAOUI Layachi  
92. Pr. CHANA El Houssaine\*  
93. Pr. CHERRAH Yahia  
94. Pr. CHOKAIRI Omar  
95. Pr. FAJRI Ahmed\*  
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
97. Pr. KHATTAB Mohamed  
98. Pr. NEJMI Maati  
99. Pr. OUAALINE Mohammed\*

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Ophtalmologie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida  
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

102. Pr. AHALLAT Mohamed  
103. Pr. BENOUDA Amina  
104. Pr. BENSOUA Adil  
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
107. Pr. CHAKIR Nouredine  
108. Pr. CHRAIBI Chafiq  
109. Pr. DAOUDI Rajae  
110. Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed  
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
113. Pr. FELLAT Rokaya  
114. Pr. GHAFIR Driss\*  
115. Pr. JIDDANE Mohamed  
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
117. Pr. TAGHY Ahmed  
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

**Mars 1994**

119. Pr. AGNAOU Lahcen  
120. Pr. AL BAROUDI Saad  
121. Pr. ARJI Moha\*  
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha  
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine  
124. Pr. BENJELLOUN Samir  
125. Pr. BENRAIS Nozha  
126. Pr. BOUNASSE Mohammed\*  
127. Pr. CAOUI Malika  
128. Pr. CHRAIBI Abdelmajid  
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah  
130. Pr. EL AOUDAD Rajae  
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
132. Pr. EL HASSANI My Rachid  
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur  
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*  
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader  
136. Pr. ESSAKALI Malika  
137. Pr. ETTAYEBI Fouad  
138. Pr. HADRI Larbi\*  
139. Pr. HDA Ali\*  
140. Pr. HASSAM Badredine  
141. Pr. IFRINE Lahssan  
142. Pr. JELTHI Ahmed  
143. Pr. MAHFOUD Mustapha  
144. Pr. MOUDENE Ahmed\*  
145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid\*  
146. Pr. OULBACHA Said  
147. Pr. RHRAB Brahim

Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Chirurgie Générale  
Biophysique  
Pédiatrie  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métabolique  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumatologie Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Cardio- Vasculaire  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie Orthopédie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima  
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire

**Mars 1994**

150. Pr. ABBAR Mohamed\*  
151. Pr. ABDELHAK M'barek  
152. Pr. BELAIDI Halima  
153. Pr. BARHMI Rida Slimane  
154. Pr. BENTAHILA Abdelali  
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
157. Pr. CHAMI Ilham  
158. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae  
159. Pr. EL ABBADI Najia  
160. Pr. HANINE Ahmed\*  
161. Pr. JALIL Abdelouahed  
162. Pr. LAKHDAR Amina  
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie -Obstétrique  
Traumatologie -Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

**Mars 1995**

164. Pr. ABOUQUAL Redouane  
165. Pr. AMRAoui Mohamed  
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz  
167. Pr. BARGACH Samir  
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria  
169. Pr. BEDDOUCHE Amqrane\*  
170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha  
171. Pr. CHAARI Jilali\*  
172. Pr. DIMOU M'barek\*  
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*  
174. Pr. EL MESNAoui Abbes  
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
176. Pr. FERHATI Driss  
177. Pr. HASSOUNI Fadil  
178. Pr. HDA Abdelhamid\*  
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa  
182. Pr. BENOMAR ALI  
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam  
184. Pr. ER RIHANI Hassan  
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima  
186. Pr. KABBAJ Najat  
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)  
188. Pr. OUTIFA Mohamed\*

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Cardiologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique

**Décembre 1996**

189. Pr. AMIL Touriya\*  
190. Pr. BELKACEM Rachid  
191. Pr. BELMAHI Amin  
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\*  
195. Pr. GAMRA Lamiae

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Parasitologie  
Anatomie Pathologique

196. Pr. GAOUZI Ahmed  
197. Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed  
200. Pr. MOULINE Soumaya  
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed  
202. Pr. OUZEDDOUN Naima  
203. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumo-phtisiologie  
Traumatologie – Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

#### Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
205. Pr. BEN AMAR Abdesselem  
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis  
207. Pr. BIROUK Nazha  
208. Pr. BOULAICH Mohamed  
209. Pr. CHAOUIR Souad\*  
210. Pr. DERRAZ Said  
211. Pr. ERREIMI Naima  
212. Pr. FELLAT Nadia  
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
214. Pr. HAIMEUR Charki\*  
215. Pr. KADDOURI Nouredine  
216. Pr. KANOUNI NAWAL  
217. Pr. KOUTANI Abdellatif  
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
220. Pr. NAZZI M'barek\*  
221. Pr. OUAHABI Hamid\*  
222. Pr. SAFI Lahcen\*  
223. Pr. TAOUFIQ Jallal  
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Neurologie  
O.RL.  
Radiologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie – Pédiatrique  
Physiologie  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

#### Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid\*  
226. Pr. KHATOUI Ali\*  
227. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

#### Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA  
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
230. Pr. ALOUANE Mohammed\*  
231. Pr. LACHKAR Azouz  
232. Pr. LAHLOU Abdou  
233. Pr. MAFTAH Mohamed\*  
234. Pr. MAHASSINI Najat  
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz\*  
237. Pr. NASSIH Mohamed\*  
238. Pr. RIMANI Mouna  
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Oto- Rhino- Laryngologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale  
Anatomie Pathologique  
Neurologie

#### Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed\*

Pneumo-phtisiologie



241. Pr. AIT OUMAR Hassan  
 242. Pr. BENCHERIF My Zahid  
 243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd  
 244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
 245. Pr. CHAOUI Zineb  
 246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
 247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
 248. Pr. EL FTOUH Mustapha  
 249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
 250. Pr. EL OTMANYAzzedine  
 251. Pr. GHANNAM Rachid  
 252. Pr. HAMMANI Lahcen  
 253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
 254. Pr. ISMAILI Hassane\*  
 255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
 256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
 257. Pr. TACHINANTE Rajae  
 258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Pédiatrie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-phtisiologie  
 Neurochirurgie  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Anesthésie-Réanimation  
 Médecine Interne

#### Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia  
 260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed  
 261. Pr. AJANA Fatima Zohra  
 262. Pr. BENAMR Said  
 263. Pr. BENCHEKROUN Nabih  
 264. Pr. BOUSSELMANE Nabile\*  
 265. Pr. BOUTALEB Najib\*  
 266. Pr. CHERTI Mohammed  
 267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
 268. Pr. EL HASSANI Amine  
 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
 270. Pr. EL KHADER Khalid  
 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
 273. Pr. HSSAIDA Rachid\*  
 274. Pr. MANSOURI Aziz  
 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
 276. Pr. RZIN Abdelkader\*  
 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz  
 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Générale  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Neurologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Pédiatrie  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Urologie  
 Rhumatologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie-Réanimation  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Génétique  
 Réanimation Médicale

#### PROFESSEURS AGREGES :

##### Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil  
 280. Pr. AOUAD Aicha  
 281. Pr. BALKHI Hicham\*  
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed  
 283. Pr. BENABDELJLIL Maria  
 284. Pr. BENAMAR Loubna  
 285. Pr. BENAMOR Jouda  
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane  
 287. Pr. BENNANI Rajae  
 288. Pr. BENOUACHANE Thami  
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil

Anesthésie-Réanimation  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Néphrologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Dermatologie

290. Pr. BERRADA Rachid  
 291. Pr. BEZZA Ahmed\*  
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 295. Pr. CHAT Latifa  
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia  
 297. Pr. DAALI Mustapha\*  
 298. Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira  
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed  
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 302. Pr. EL MADHI Tarik  
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed  
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
 306. Pr. ETTAIR Saïd  
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 308. Pr. GOURINDA Hassan  
 309. Pr. HRORA Abdelmalek  
 310. Pr. KABBAJ Saad  
 311. Pr. KABIRI El Hassane\*  
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 313. Pr. LEKEHAL Brahim  
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 315. Pr. MEDARHRI Jalil  
 316. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 317. Pr. MOHSINE Raouf  
 318. Pr. NABIL Samira  
 319. Pr. NOUINI Yassine  
 320. Pr. OUALIM Zouhir\*  
 321. Pr. SABBAH Farid  
 322. Pr. SEFIANI Yasser  
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia  
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Gynécologie Obstétrique  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie  
 Urologie

#### Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 326. Pr. AMEUR Ahmed\*  
 327. Pr. AMRI Rachida  
 328. Pr. AOURARH Aziz\*  
 329. Pr. BAMOU Youssef \*  
 330. Pr. BELGHITI Laila  
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima  
 333. Pr. BENZEKRI Laila  
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
 335. Pr. BERADY Samy\*  
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya  
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra  
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Gastro – Entérologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Urologie

342. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 344. Pr. EL MANSARI Omar\*  
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 347. Pr. HADDOUR Leila  
 348. Pr. HAJJI Zakia  
 349. Pr. IKEN Ali  
 350. Pr. ISMAEL Farid  
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 352. Pr. KRIOULE Yamina  
 353. Pr. LAGHMARI Mina  
 354. Pr. MABROUK Hfid\*  
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 359. Pr. OUIJLAL Abdelilah  
 360. Pr. RACHID Khalid \*  
 361. Pr. RAISS Mohamed  
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 363. Pr. RHOU Hakima  
 364. Pr. RKIOUAK Fouad\*  
 365. Pr. SIAH Samir \*  
 366. Pr. THIMOU Amal  
 367. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 368. Pr. ZRARA Ibtisam\*

Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-phtisiologie  
 Néphrologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

#### Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan  
 370. Pr. AMRANI Mariam  
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 375. Pr. BOULAADAS Malik  
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 377. Pr. CHERRADI Nadia  
 378. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 379. Pr. EL HANCI Zaki  
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 382. Pr. HACHI Hafid  
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima  
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 385. Pr. KHABOUZE Samira  
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 387. Pr. LEZREK Mohammed\*  
 388. Pr. MOUGHIL Said  
 389. Pr. NAOUMI Asmae\*  
 390. Pr. SAADI Nozha  
 391. Pr. SASSENOU Ismail\*  
 392. Pr. TARIB Abdelilah\*

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gastro-Entérologie  
 Pharmacie Clinique

393. Pr. TIJAMI Fouad  
394. Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale  
Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah  
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
398. Pr. ALLALI fadoua  
399. Pr. AMAR Yamama  
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
401. Pr. AZIZ Nouredine\*  
402. Pr. BAHIRI Rachid  
403. Pr. BARAKAT Amina  
404. Pr. BENHALIMA Hanane  
405. Pr. BENHARBIT Mohamed  
406. Pr. BENYASS Aatif  
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
408. Pr. BOUKALATA Salwa  
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
411. Pr. EL HAMZA OUI Sakina  
412. Pr. HAJJI Leila  
413. Pr. HESSISSEN Leila  
414. Pr. JIDAL Mohamed\*  
415. Pr. KARIM Abdelouahed  
416. Pr. KENDOOUSSI Mohamed\*  
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed  
418. Pr. LYACOUBI Mohammed  
419. Pr. NIAMANE Radouane\*  
420. Pr. RAGALA Abdelhak  
421. Pr. REGRAGUI Asmaa  
422. Pr. SBIHI Souad  
423. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam  
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Néphrologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio Vasculaire  
Parasitologie  
Rgumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anatomie Pathologique  
Histo Embryologie Cytogénétique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
426. Pr. AFIFI Yasser  
427. Pr. AKJOUJ Said\*  
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
430. Pr. BENCHEIKH Razika  
431. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
436. Pr. DOGHMI Nawal  
437. Pr. ESSAMRI Wafaa  
438. Pr. FELLAT Ibteissam  
439. Pr. FAROUDY Mamoun  
440. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
441. Pr. HARMOUCHE Hicham

Rhumatologie  
Dermatologie  
Radiologie  
Dermatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie – Pédiatrique  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne

- 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed\*
- 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
- 444. Pr. JROUNDI Laila
- 445. Pr. KARMOUNI Tariq
- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz\*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid\*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya\*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo-Phtisiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**  
**PROFESSEURS**

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida\*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie  
 Pharmacologie  
 Histologie – Embryologie  
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
 Applications Pharmaceutiques  
 Microbiologie  
 Chimie Analytique  
 Pharmacognosie  
 Zootechnie  
 Pharmacologie  
 Chimie Organique  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Pharmacognosie  
 Chimie Organique

\* *Enseignants Militaires*




*DEDICACES*



*ALLAH*

*le créateur, le tout miséricordieux, le très  
miséricordieux pour m'avoir assisté dans ma vie  
jusqu'ici.*

*Qu'ALLAH nous pardonne.  
Qu'ALLAH nous guide dans le bon chemin.*



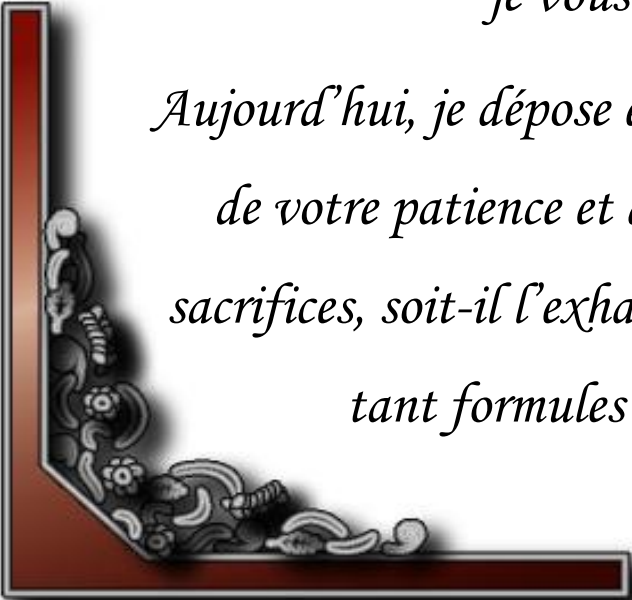


*A mes parents*

*Vous m'avez appris à balbutier mes premières paroles, à faire mes premiers pas dans la vie, à sourire.*

*Vous avez fait tant de sacrifices pour mon éducation et mes études.*

*Vous m'avez comblé par votre soutien et votre générosité. Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout l'amour que je vous porte.*



*Aujourd'hui, je dépose entre vos mains le fruit de votre patience et de vos innombrables sacrifices, soit-il l'exhaussement de vos vœux tant formules et vos prières*





*A mes frères*

*A mes chers frères Rachid, Mounir, Yassine,  
Mohammed et Abdellilah*

*Vous qui m'avez toujours soutenu dans toutes les  
entreprises de la vie. Tout mon attachement et  
toute ma disponibilité.*

*Puisse dieu vous procurer santé, bonheur, et  
Prospérité.*

*Je vous aime.*





*A monsieur aboullalaa*

*Professeur assistant de microbiologie, de m'avoir  
aidé dans mon sujet de thèse, je vous remercie  
monsieur pour votre gentillesse, votre soutien et  
Votre disponibilité dont vous avez fait preuve en  
nous accueillant en toutes circonstances.*



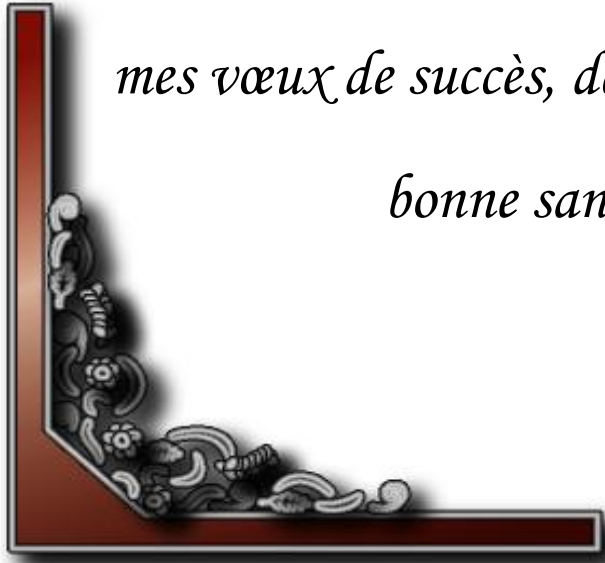


*A toutes mes Amies*

*Laila G, Karima H, Badia B, Nabila H,  
Noura A, Asma J, Samira A, Ilham H,  
Khawla S, Elmmoumni M.....*

*En souvenir des moments agréables passés  
ensemble, veuillez trouver dans ce travail  
l'expression de ma tendre affection et mes*

*Sentiments les plus respectueux avec  
mes vœux de succès, de bonheur et de  
bonne santé.*



# *Remerciements*

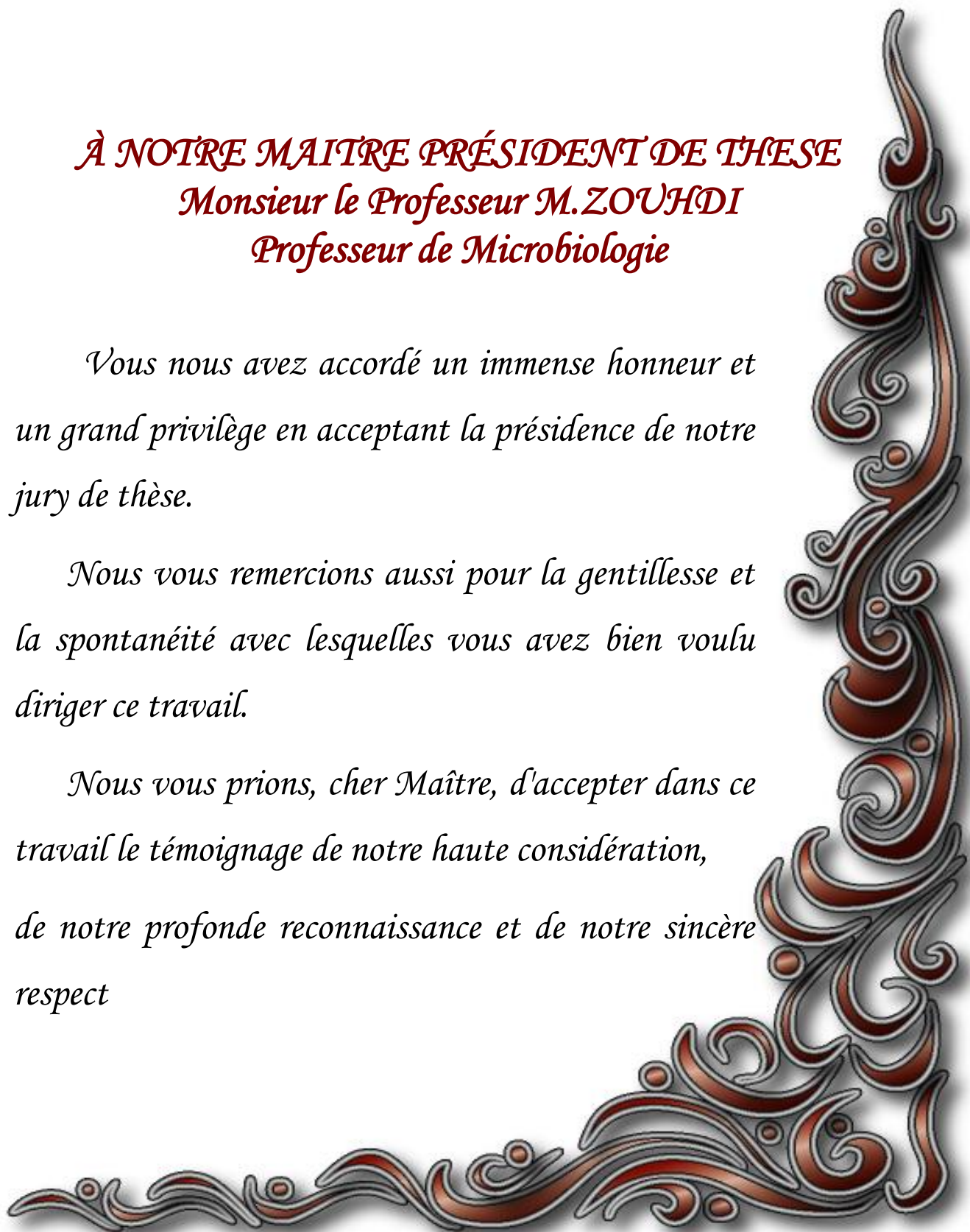


*À NOTRE MAÎTRE PRÉSIDENT DE THÈSE  
Monsieur le Professeur M.ZOUHDI  
Professeur de Microbiologie*

*Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect*





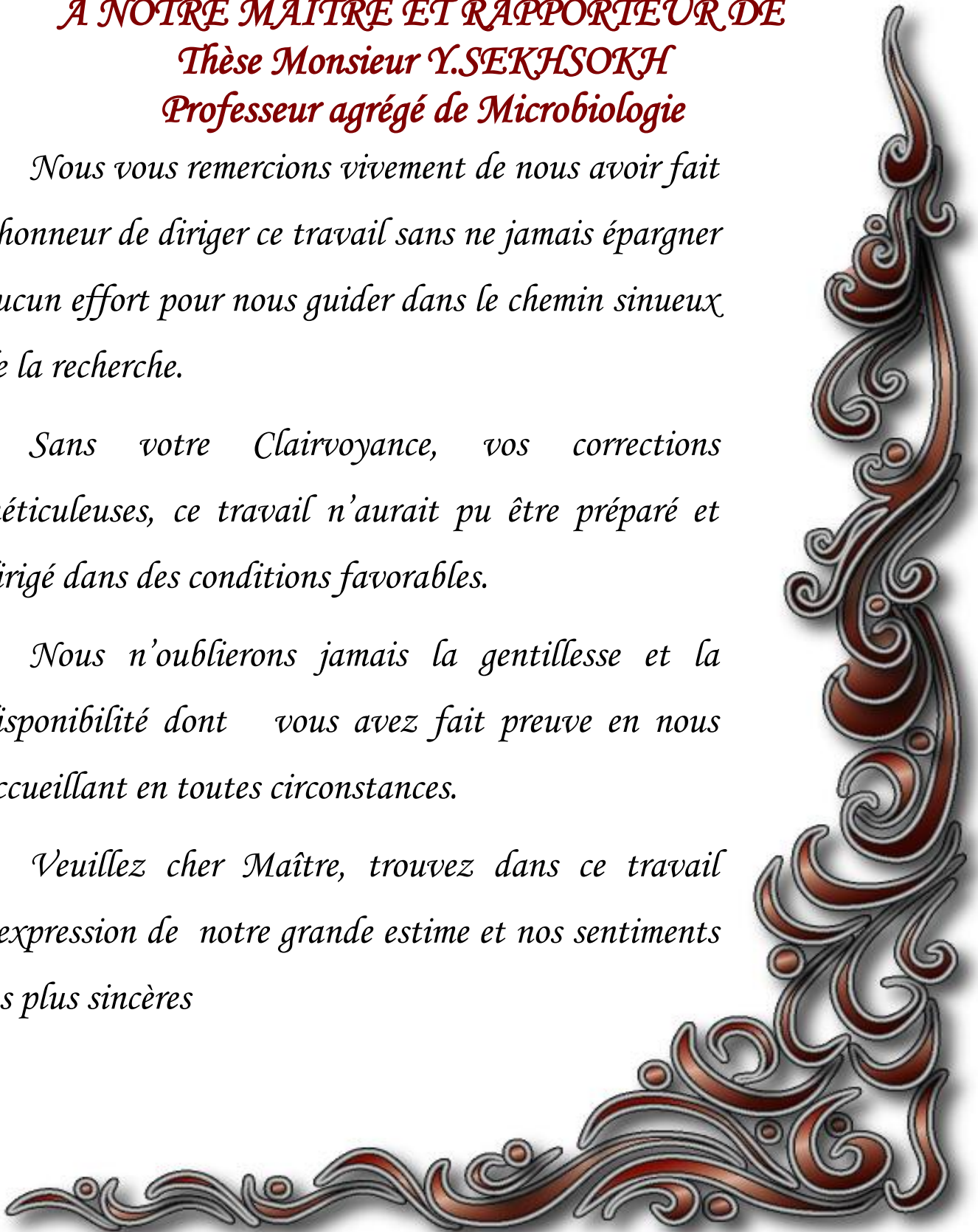
*A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE  
Thèse Monsieur Y.SEKHSOKH  
Professeur agrégé de Microbiologie*

*Nous vous remercions vivement de nous avoir fait  
l'honneur de diriger ce travail sans ne jamais épargner  
aucun effort pour nous guider dans le chemin sinueux  
de la recherche.*

*Sans votre Clairvoyance, vos corrections  
méticuleuses, ce travail n'aurait pu être préparé et  
dirigé dans des conditions favorables.*

*Nous n'oublierons jamais la gentillesse et la  
disponibilité dont vous avez fait preuve en nous  
accueillant en toutes circonstances.*

*Veillez cher Maître, trouvez dans ce travail  
l'expression de notre grande estime et nos sentiments  
les plus sincères*

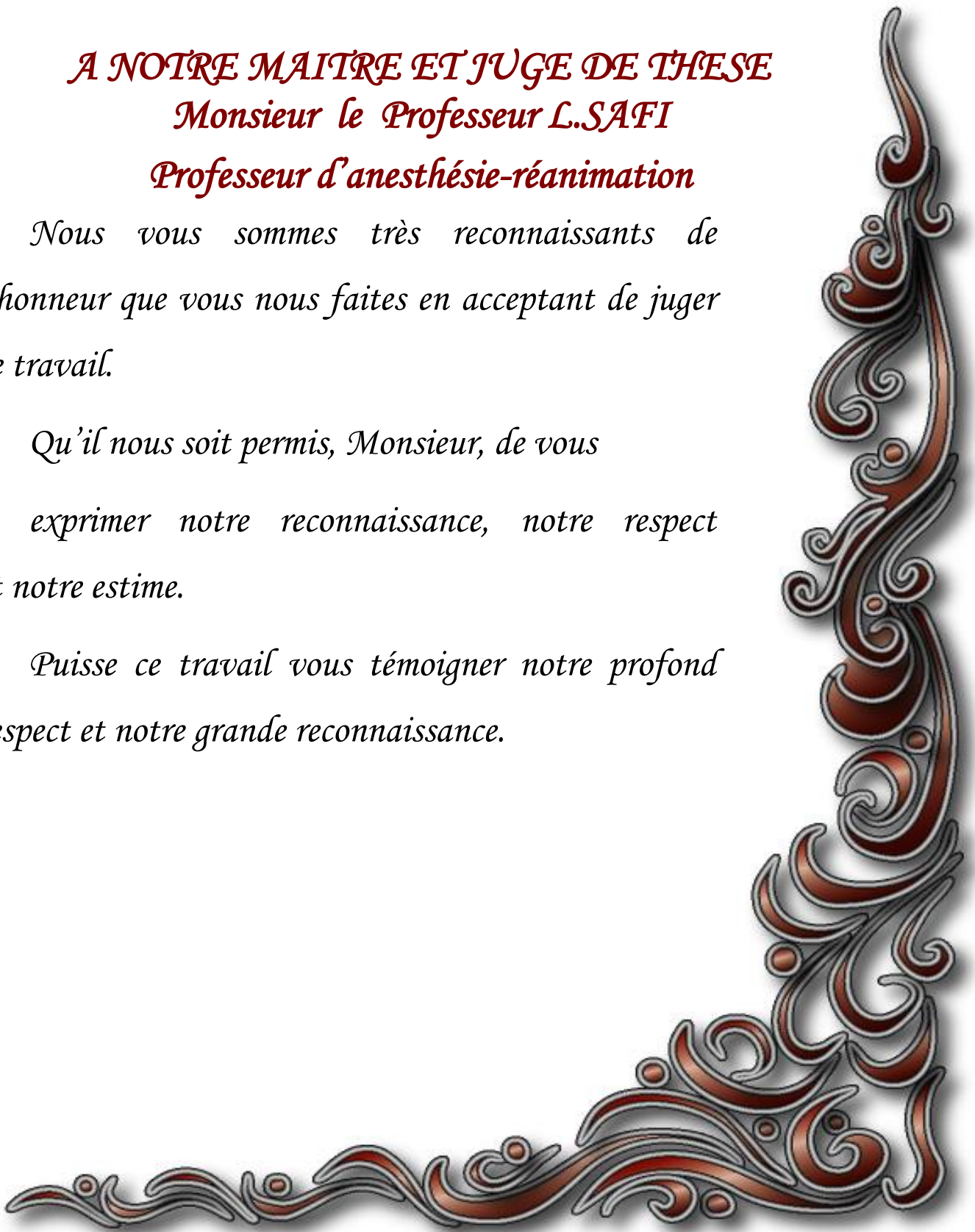


*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*  
*Monsieur le Professeur L.SAFI*  
*Professeur d'anesthésie-réanimation*

*Nous vous sommes très reconnaissants de  
l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger  
ce travail.*

*Qu'il nous soit permis, Monsieur, de vous  
exprimer notre reconnaissance, notre respect  
et notre estime.*

*Puisse ce travail vous témoigner notre profond  
respect et notre grande reconnaissance.*



*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE  
Monsieur A. RHORFI ISMAIL  
Professeur agrégé de Pneumologie*

*Nous sommes particulièrement  
reconnaisant pour l'honneur que vous nous  
faites en acceptant de jurer notre travail.*

*Notre gratitude est grande pour l'intérêt  
que vous avez montré à l'encontre de notre  
travail.*

*Veillez trouver dans cet ouvrage le  
témoignage de notre profonde reconnaissance  
et respect.*





## LISTE DES ABBREVIATIONS :

- TDM : Tomodensitométrie
- MH : Muller Hinton
- CA-SFM : comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie
- NFS : Numération Formule Sanguine
- RF : Récepteur de Fibrinogène
- *Agr* : Accessory gene regulator
- ADN : Acide Désoxyribonucléique
- FC : Fragment Constant
- SCC mec : Staphylococcal Cassette Chromosome mec
- FAME : Fatty Acid Modifying Enzyme
- LPV : Leucocidine de Panton et Valentine
- TSST-1 : toxine du choc toxique staphylococcique
- CNR : Centre National de Référence
- ONERBA : Observatoire National d'Epidémiologie de Résistance Bactérienne aux Antibiotiques
- SARM : *Staphylococcus Aureus* Résistante à la Méricilline
- SASM : *Staphylococcus Aureus* Sensible à la Méricilline
- SCN : Staphylocoque à Coagulase Négative
- CA-MRSA : *Staphylococcus Aureus* résistant à la méricilline Communautaire
- HA-MRSA : *Staphylococcus Aureus* résistant à la méricilline Hospitalier
- SpA : Protéine A Staphylococcique

- TNF : Tumor Necrosis Factor
- IL : Interleukine
- BCP : BromoCrésol Pourpre
- PCR : Polymerase Chain Reaction
- ADH : Arginine Déshydrogénase
- URE : Uréase
- GISA : Glycopeptides intermediate *Staphylococcus Aureus*
- VISA : Vancomycin intermediate *Staphylococcus Aureus*
- PLP : Protéine Liant Pénicilline
- PDP : Prélèvement Distal Protégé
- CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
- MLST : Multilocus Sequence Typing
- PFGE : Electrophorèse en champ pulsé
- CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée
- SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigu
- ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation
- PFC : Plasma Frais Congelé
- SHA : Solution Hydro-Alcoolique
- IGIV : Immunoglobulines Intraveineuses

# TABLE DE MATIERE :

<b><u>INTRODUCTION</u></b> .....	<b>1</b>
<b><u>OBESERVATION</u></b> .....	<b>4</b>
<b><u>DISCUSSION</u></b> .....	<b>15</b>
<b>I-Taxonomie</b> .....	<b>16</b>
<b>II-Caractères bactériologiques</b> .....	<b>17</b>
<b>1-Morphologie</b> .....	<b>17</b>
<b>2-Caractères biochimiques</b> .....	<b>18</b>
<b>3-Génétique</b> .....	<b>20</b>
<b>4-Facteurs de virulence</b> .....	<b>21</b>
<b>4.1- Facteurs intervenant dans la colonisation, l'adhésion, l'invasion, et la diffusion</b> .....	<b>21</b>
<b>4.2- Résistance à la phagocytose</b> .....	<b>23</b>

4.3- Toxines à activité membranaire .....	24
4.4- Entérotoxines, TSST1 (toxine du choc staphylococcique) et exfoliatines .....	25
4.5- Activité superantigénique.....	26
4.6-Rôle du système <i>agr</i> .....	26
<b>III-Epidémiologie.....</b>	<b>28</b>
1-Réservoir .....	28
2-Transmission.....	29
3- Immunité .....	29
4- Données épidémiologiques .....	30
4.1-En France.....	30
4.2-En Algérie.....	36
4.3-Aux Etats Unis .....	38
4.4- Au Maroc .....	39

4.5- Répartition des clones de CA-MRSA dans le monde.....	40
<b>IV-Physiopathologie .....</b>	<b>41</b>
<b>1-Leucocidine de Panton-Valentine.....</b>	<b>42</b>
<b>2-Physiopathologie de l'atteinte pulmonaire.....</b>	<b>37</b>
<b>V-Clinique .....</b>	<b>46</b>
<b>1-Implications cliniques de la LPV.....</b>	<b>46</b>
<b>2-Tableau clinique des pneumopathies nécrosantes .....</b>	<b>47</b>
<b>VI-Orientation radiologique.....</b>	<b>49</b>
<b>VII- Diagnostic bactériologique.....</b>	<b>50</b>
<b>1-Diagnostic direct .....</b>	<b>50</b>
<b>1.1-Morphologie microscopique.....</b>	<b>50</b>
<b>1.2-Culture.....</b>	<b>50</b>
<b>a- Milieux d'isolement utilisés .....</b>	<b>50</b>

b- Caractères et conditions de culture .....	51
1.3- Identification classique de <i>S aureus</i> par API staph.....	51
1.4-Détection de la toxine LPV par biologie moléculaire.....	55
1.5- <i>S aureus</i> et résistance aux antibiotiques .....	55
2-Diagnostic indirect ou sérologique .....	71
3-pneumopathie nécrosante : anomalie biologique et diagnostic bactériologique .....	72
VIII- Commentaire à propos du cas clinique .....	73
IX- Traitement .....	74
1-Chimiothérapie anti-infectieuse .....	74
2-Thérapeutiques adjuvantes .....	77
X- Prévention .....	79
1-Prévention de la sélection des <i>S aureus</i> (SARM) par l'utilisation d'une politique raisonnée de l'antibiothérapie .....	79

1.1-En antibiothérapie curative .....	79
1.2-En antibioprophylaxie .....	80
2- Prévention de la transmission des SARM .....	80
2.1-Précautions contact (mesures barrières).....	81
2.2- Isolement géographique.....	83
2.3- Principes et limites de la décolonisation.....	83
2.4- Entretien de l'environnement.....	85
<u>CONCLUSION</u> .....	86

# *INTRODUCTION*



Les Staphylocoques sont des Cocci à Gram positif classiquement disposés en amas. Actuellement, on distingue 44 espèces. L'espèce *Staphylococcus aureus* (plus communément appelé staphylocoque doré) se distingue généralement des autres staphylocoques appelés staphylocoques à coagulase négative (SCN) par la présence d'une coagulase. *S aureus* est un germe très important aussi bien dans les infections communautaires que nosocomiales. Ils sont arrondis d'environ 1 µm de diamètre, immobiles, dépourvus de spores et de capsules. Ils apparaissent le plus souvent en amas dit « grappes de raisin ». Cependant ils peuvent également être isolés, par paires ou en très courte chaîne.

C'est un germe :

Ubiquitaire : possédant une bonne résistance aux mécanismes d'épuration naturels (oxydation, dessiccation ce qui explique sa transmission directe mais aussi indirecte).

Commensal : *S aureus* se retrouve chez les individus sains au niveau des fosses nasales et de la gorge. Il est également retrouvé en faible quantité dans le tube digestif et souvent au niveau du périnée. À partir du rhinopharynx, la bactérie est disséminée sur la peau du visage et des mains par aérosols.

Pathogène : *S aureus* peut posséder un pouvoir pathogène surtout un pouvoir invasif avec une capacité à se multiplier et à se disséminer dans l'organisme, et un pouvoir toxique.

La Leucocidine de Panton Valentine (LPV) est une cytotoxine produite par *S aureus* capable de détruire les leucocytes et d'induire une nécrose tissulaire. Les souches de *S aureus* productrices de LPV sont classiquement associées à la survenue d'infections cutanées primitives telles que les furoncles plus la nécrose tissulaire telle que la pneumopathie nécrosante.

La pneumopathie nécrosante est caractérisée par la survenue de fièvre, hémoptysies, infiltrats alvéolaires multilobaires et une forte leucopénie, cette dernière est due essentiellement à l'effet leucotoxique de la LPV.

Nous rapportons une observation de pneumopathie nécrosante communautaire à *S aureus* sensible à la méticilline sécréteur de Leucocidine de Panton- Valentine compliquée de défaillance multiviscérale avec une aggravation de l'état hémodynamique et respiratoire et survenue d'un choc septique staphylococcique et œdème lésionnel infectieux et en fin décès du patient.

# *OBSERVATION*

Il s'agit d'un patient de 35 ans, sans antécédents pathologiques notables, qui a été admis en réanimation chirurgicale de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V à Rabat (HMIMV) le 14/05/2009 dans un tableau de dyspnée avec notion d'hémoptysie dans un contexte fébrile .Pour un sepsis sévère suite à une arthrite septique du genou gauche post-traumatique.

L'examen en urgence avait trouvé un patient dyspnéique. Un genou gauche oedématisé et inflammatoire évoquant une arthrite septique, avec présence de lésions cutanées au niveau du genou gauche sous forme de pustules (Voir photo 1).



Photo 1 : Genou gauche de notre patient montrant des lésions cutanées

La radiographie pulmonaire à montré des infiltrats alvéolaires interstitiels bilatéraux. Un échodopplu a objectivé une thrombophlébite de la veine poplitée droite.

Ce bilan a été complété par un angioscanner thoracique qui a objectivé des infiltrats nodulaires des deux champs pulmonaires et a écarté tout signe d'embolie pulmonaire (voir photo 2) .La TDM thoracique avait montré un syndrome réticulaire basal bilatéral en faveur d'une miliaire (voir photo 3)

L'anamnèse nous a renseigné que le patient avait consulte auparavant pour des douleurs du genou gauche post-traumatique. L'examen ayant conclu un traumatisme bénin du genou plus la notion de furoncle axillaire traité un mois avant l'hospitalisation.

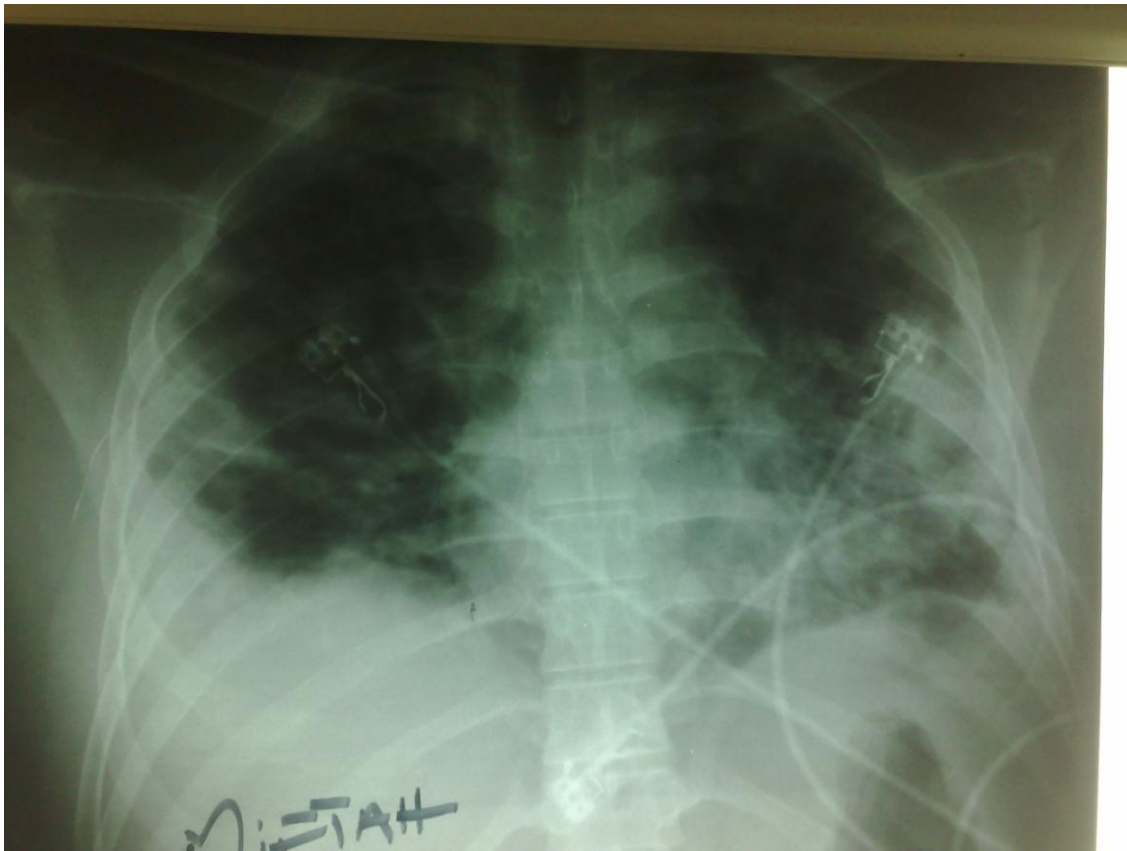


Photo 2 : Image de radiologie pulmonaire face de notre patient

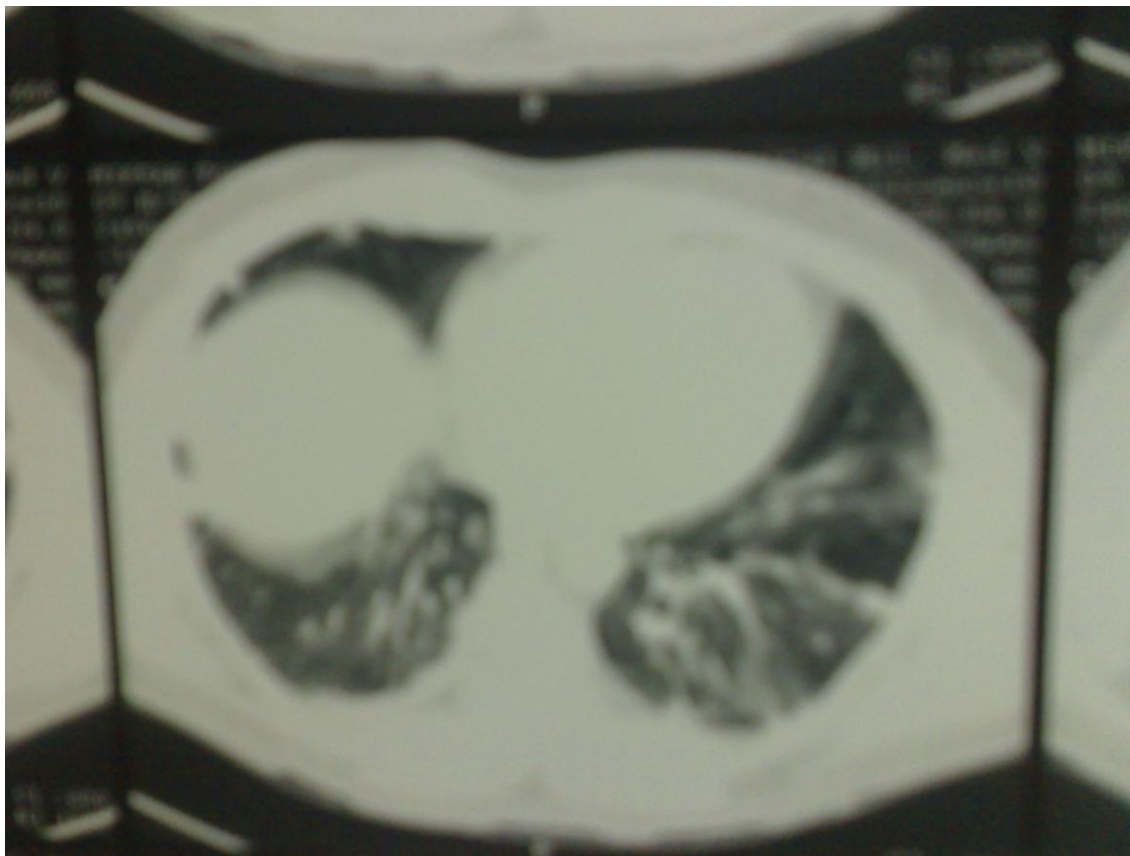


Photo 3 : TDM thoracique de notre patient



La ponction articulaire du genou gauche avait montré un liquide jaune citrin trouble avec 100000 de leucocytes / mm<sup>3</sup> à prédominance polynucléaires neutrophiles, l'examen direct après coloration de Gram a montré des cocci à Gram positif en amas.

Le liquide articulaire est cultivé sur deux milieux :

- Une Gélose trypticase soja additionnée de 5 % de sang du cheval
- Une gélose chocolat enrichie

Un enrichissement sur milieux aérobies et anaérobies a été utilisé, après 24 h d'incubation à 37°C, on observait sur ces deux géloses des colonies de 2 à 4 mm de diamètre, non hémolytiques, arrondies, lisses et abondantes en culture pure.

La catalase était positive. L'identification du *Staphylococcus aureus* a été faite sur Api 20 Staph.

L'étude de sensibilité aux antibiotiques de *S aureus* est établie selon la méthode de diffusion en milieu gélosé sur Muller Hinton (MH), puis interprétée selon les normes du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (CA-SFM). Elle a relevé que la souche est sensible aux antibiotiques suivants : oxacilline, cefoxitine, gentamycine, tobramycine, érythromycine, lincomycine, pristinamycine, linézolide, levofloxacin, fosfomycine, rifampicine, cotrimoxazole, chloramphénicol. Elle est résistante à la pénicilline G, kanamycine, l'acide fusidique et la tétracycline.

Le bilan biologique a révélé :

- Un prélèvement distal protégé (PDP) et deux hémocultures étaient positifs au même *S aureus*
- Numération formule sanguine (NFS) avec leucopénie à 3000/mm<sup>3</sup> avec 8,4% de lymphocytes, une thrombopénie à 22000
- CRP à 384 mg/l
- Elévation des transaminases : ASAT à 10.463 UI/l, ALAT à 2848 UI/l
- Urée à 0,92 g/l
- CD4 et CD8 diminuées
- Hypoxie à 63 mm Hg de Pa o<sub>2</sub>
- L'ECBU était stérile

La situation clinique s'est rapidement dégradée avec apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigu qui a nécessité le recours à la ventilation respiratoire artificielle.


Le patient a été traité sous vancomycine 2g/j, tienam, flagyl et anticoagulant.

L'évolution de l'état a été marquée par :

- l'aggravation progressive de l'état hémodynamique et de l'état respiratoire
- survenue d'un choc septique staphylococcique et œdème lésionnel infectieux
- défaillance multiviscérale (coagulation Intravasculaire disséminée, insuffisance rénale, défaillance cardiovasculaire).

Le patient est décédé au bout de 72 h dans un tableau de choc septique réfractaire.

Devant ce tableau clinique de pneumopathie grave chez un jeune patient qui avait une furonculose et bactériologique avec isolement d'un *S aureus* résistant à la kanamycine et l'acide fusidique, la souche a été envoyée le 05/06/2009 au centre national de référence (CNR) des staphylocoques à Lyon pour complément et recherche de toxines et qui a objectivé que la souche était un *S aureus* sensible à la méticilline (SASM) avec le même antibiogramme que le notre (voire document 1).

<b>HOSPICES CIVILS DE LYON - CENTRE de BIOLOGIE et de PATHOLOGIE EST</b> <b>INSTITUT DE MICROBIOLOGIE</b> <b>Centre National de Référence des Staphylocoques</b> 59, Boulevard Pinel 69677 BRON CEDEX Directeur : Pr F. VANDENESCH Co-directeur : Pr J. ETIENNE TEL: 04 72 12 96 25 FAX: 04 72 35 73 35 http://nte-serveur.univ-lyon1.fr/hcl2004/CNR_staphylocoques			
Patient : <b>MEFTAH TOUHAMI</b> Né(e) le : Sexe : Séjour :		Hôpital militaire d'instruction Mohamed V Laboratoire de microbiologie 2733 RABAT MAROC	
Dossier : <b>ST 2009 0752</b>		Prélevé le 15.05.09	Reçu le 05.06.09 à 09:38
Compte rendu COMPLET		Edité le 15.06.09	
Prescripteur : Dr Yassine SEKHSOKH Préleveur : non renseigné Rens. cliniques : 2 tubes reçus illisibles 4090515??84 + pipette dans tube			
<b>Liquide articulaire : 4090515??84</b>			
<b>IDENTIFICATION DE LA SOUCHE RECUE AU CNR</b>			
Identification <u>Antibiogramme</u>		<i>Staphylococcus aureus</i>	
Sensible à		Oxacilline, Céfoxitine, Gentamicine, Tobramycine, Erythromycine, Lincomycine, Pristinamycine, Linézolide, Lévofoxacine, Fosfomycine, Rifampicine, Cotrimoxazole, Chloramphénicol	
Résistant à		Pénicilline G, Kanamycine, Acide fusidique	
Si l'antibiogramme est effectué, il n'est pas facturé et est réalisé à visée épidémiologique			
Biologistes : S.Boisset M.Croze		O.Dauwalder O.Dumitrescu Pr Etienne	S.Jarraud Dr Lina Dr Reverdy
			A.Tristan Pr Vandenesch  Page 1/2

Document 1: Résultats d'identification et l'étude de sensibilité aux antibiotiques de la souche isolée à partir du liquide articulaire du patient réalisée par le centre national de référence des staphylocoques (CNR) à Lyon.

La détection des gènes codant par PCR a montré la présence de : l'entérotoxine A, la Leucocidine de Panton et valentine, et un allèle de type agr3.

La détection du gène mecA, les gènes codant les exfoliatines, la toxine du choc toxique (TSST-1) et celui codant l'entérotoxine B et C était négative (voire document 2).

HOSPICES CIVILS DE LYON - CENTRE de BIOLOGIE et de PATHOLOGIE EST Centre National de Référence des Staphylocoques			
Patient : MEFTAH TOUHAMI	Prélevé le 15.05.09	Reçu le 05.06.09 à 09:38	
Dossier : ST 2009 0752		Edité le 15.06.09	
Compte rendu COMPLET			
<b>DETECTION DES GENES CODANTS (PCR)</b>			
<b>Entérotoxines</b>			
SEA		<b>PRESENCE</b>	
SEB		absence	
SEC		absence	
<b>Toxine du choc toxique</b>			
TSST-1		absence	
<b>Exfoliatines</b>			
ETA		absence	
ETB		absence	
<b>Cytotoxines</b>			
Panton Valentine (PVL)		<b>PRESENCE</b>	
<b>Allèle AGR</b>			
Accessory Gene Regulator		type 3	
<b>Résistance à l'oxacilline</b>			
gène mecA		absence	
<hr/>			
<b>Biologistes :</b> S.Boisset M.Croze	O.Dauwalder O.Dumitrescu Pr Etienne	S.Jarraud Dr Lina Dr Reverdy	A.Tristan Pr Vandenesch Page 2/2

Document 2 : Résultats de détection des gènes codants par PCR réalisée par CNR des staphylocoques à Lyon.



*DISCUSSION*

Très fréquemment isolés en pathologie humaine, particulièrement au cours des suppurations, les staphylocoques sont des germes ubiquitaires : on les trouve en effet dans l'air, les sols et les eaux et ils appartiennent à la flore commensale de la peau et des muqueuses de l'homme et des animaux.

## **I-Taxonomie :**

Les staphylocoques appartiennent à la famille des *Micrococcaceae* qui comprend quatre genres : *Micrococcus*, *Staphylococcus*, *Stomatococcus* et *Planococcus*. Ils comprennent une quarantaine d'espèces : certaines sont des hôtes de l'homme, d'autres des animaux, d'autres sont rencontrées à la fois chez l'homme et l'animal. Chez l'homme, les espèces les plus couramment isolées sont : *Staphylococcus aureus* le plus pathogène, *Staphylococcus epidermidis*, souvent considéré comme un opportuniste, *Staphylococcus saprophyticus*, responsable d'infections urinaires chez la femme jeune, et à une fréquence moindre, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus capitis* et *Staphylococcus auricularis*. Il faut se garder d'assimiler *S aureus* à un pathogène obligatoire et *S epidermidis* à un commensal certain, l'un comme l'autre sont des hôtes normaux de la peau et des muqueuses de l'homme pouvant, de ce fait, contaminer les prélèvements mais l'un et l'autre peuvent aussi être à l'origine d'infections graves. *S aureus* a néanmoins un potentiel pathogène plus important.

*S aureus* exprime des caractères qui le différencient des autres staphylocoques : il possède notamment une coagulase. En pratique bactériologique courante ce



caractère permet de faire la distinction entre *S aureus* d'une part et les Staphylocoques à coagulase négative (SCN) d'autre part.

## **I- Caractères bactériologiques :**

### **1-Morphologie :**

Le terme staphylocoque est dérivé du mot grec "Staphyle", qui signifie grappe. Après coloration de Gram, les staphylocoques apparaissent comme des cocci à Gram positif de 0,5 à 1µm de diamètre. Ils sont le plus souvent regroupés, par deux, par quatre (tétrades caractéristiques à l'examen direct), ou en petits amas (grappes). Ils sont immobiles, non sporulés et habituellement non capsulés.

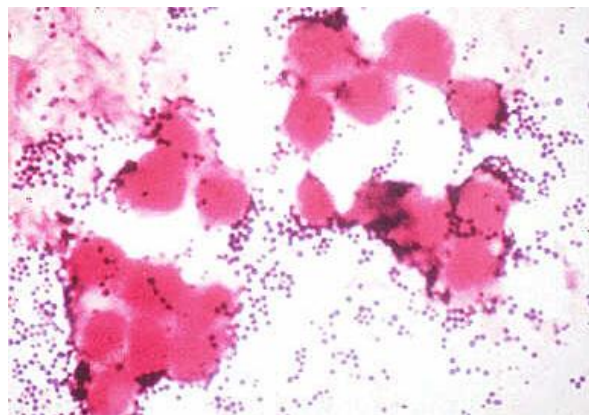


Figure 1 : Coloration de Gram de *S aureus* dans l'exsudat pustuleux



## 2-Caractères biochimiques :

*S aureus* possède les caractéristiques du genre *Staphylococcus* :

- il possède une catalase (qui va décomposer l'eau oxygénée  $H_2O_2$ ) à la différence des streptocoques qui n'en possèdent pas, de même que les aérocoques (germes non pathogènes mais qui peuvent poser un problème pour le diagnostic différentiel des *S aureus*).
- Absence d'une oxydase.
- Il fermente le glucose sans gaz, de même que les streptocoques et les aérocoques.

Mais *S aureus* possède bien d'autres caractéristiques biochimiques, propres à l'espèce, notamment :

- présence d'une coagulase libre ou staphylocoagulase
- Récepteur au fibrinogène (RF)
- Protéine A
- Thermonucléase ou DNase thermostable
- Dégrade le mannitol sur la gélose Chapman

La coagulase libre ou staphylocoagulase est une exoenzyme capable de coaguler le plasma sanguin humain en catalysant la transformation du fibrinogène en fibrine , ce qui lui permet de créer un caillot qui délimite un foyer infectieux où les germes sont à l'abri du système immunitaire et peuvent se multiplier pour coloniser le reste de l'organisme par voie sanguine.

La thermonucléase est une enzyme de catalyse des acides désoxyribonucléiques (ADN) en polynucléotides et nucléotides. Elle est mise en évidence par l'utilisation d'une gélose DNA au bleu de toluidine.

Le récepteur au fibrinogène permet au *S aureus* de s'agglutiner sur le fibrinogène plasmatique pour se créer une protection de fibrine et devenir invisible au système immunitaire.

La protéine A est une protéine membranaire caractéristique de *S aureus*. Elle se fixe aux anticorps par leur fragment constant (FC). Cette protéine est recherchée par agglutination avec des anticorps pour l'identification de *S aureus*, ce n'est pas un sérotypage. Enfin on recherche aussi l'utilisation de nombreux oses, osides et alcools pour l'identification de *S aureus* en utilisant notamment des microgaleries types API staph® ou en macrogalerie équivalente.

### 3- Génétique :

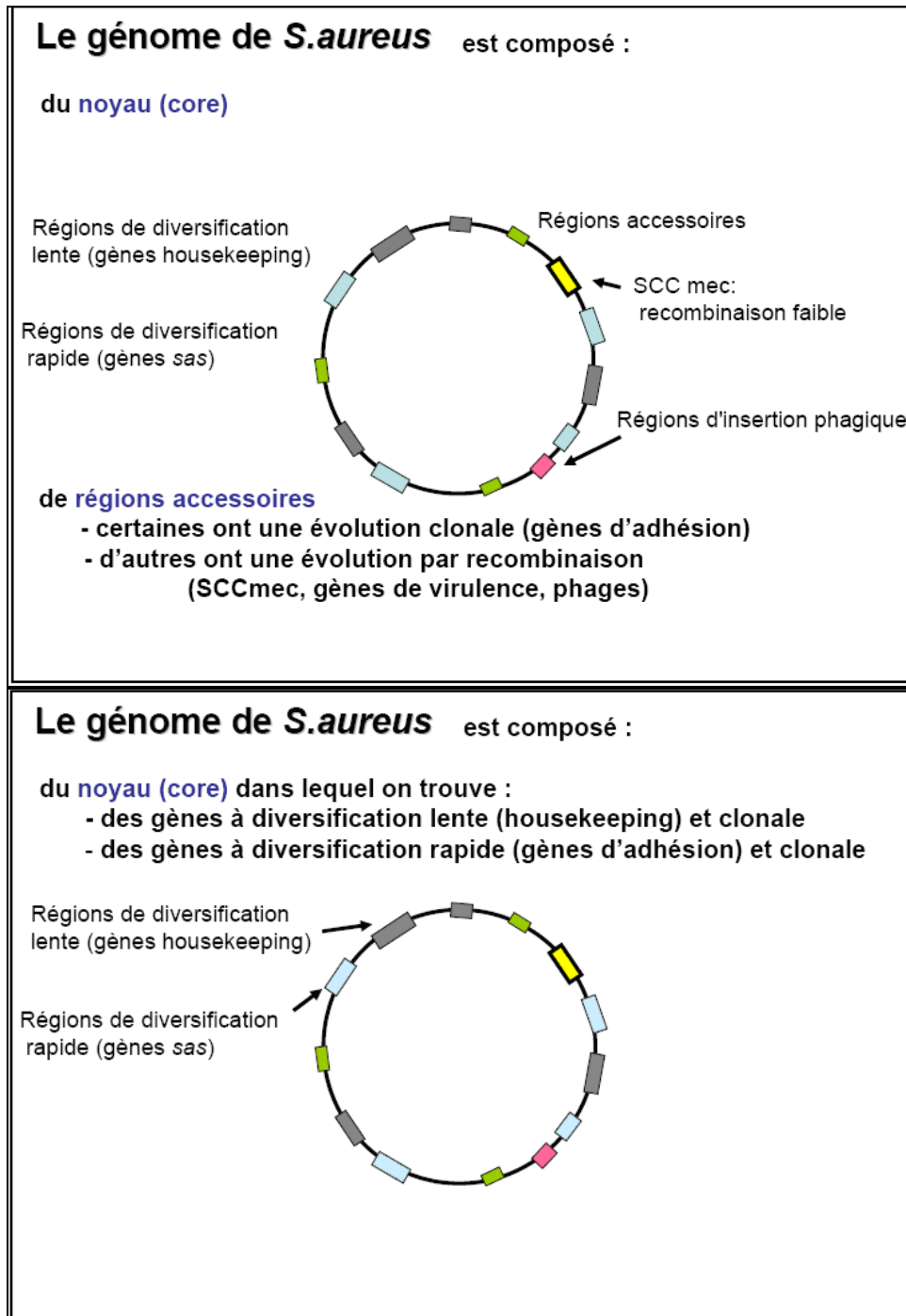


Figure 2 : Structure du génome de *S aureus*

## 4- Facteurs de virulence potentiels de *S aureus* : [1,2]

*S aureus* exprime de nombreux facteurs de virulence : protéines de surface qui initialisent la colonisation des tissus de l'hôte, facteurs inhibant la phagocytose, toxines qui lèsent les cellules et provoquent les syndromes pathologiques.

### 4.1- Facteurs intervenant dans la colonisation, l'adhésion, l'invasion, et la diffusion

- Protéine A :

Elle se lie au fragment constant FC des immunoglobulines et inhibe l'opsonophagocytose. Elle peut jouer le rôle d'une adhésine au début de l'infection intra- vasculaire.

- Protéine de liaison au collagène :

L'attachement au collagène est nécessaire et suffisant pour l'adhésion de *S aureus* au cartilage in vitro. Ce récepteur du collagène pourrait constituer un facteur de virulence important dans les infections osseuses et articulaires à *S aureus*.

- Protéine de liaison à la fibronectine :

Les récepteurs pour la fibronectine contribuent à l'adhérence de *S aureus* aux caillots plasmatiques et aux biomatériaux ayant un contact prolongé avec le sang. Ils ont ainsi un rôle important dans l'initialisation des infections sur corps étrangers.

- Protéine de liaison au fibrinogène (clumping factor) :

C'est une protéine de surface qui provoque l'agrégation des bactéries en présence de plasma. Elle constitue un facteur de virulence pour les plaies et les infections sur corps étrangers.

- Sidérophores :

Le fer est indispensable à la croissance des staphylocoques et l'une des méthodes de défense de l'hôte est la diminution de la fraction disponible du fer (fixation à la lactoferrine et à la transferrine). *S aureus* s'adapte en sécrétant des sidérophores capables de capter et de transporter le fer dans la bactérie. La quantité produite dépend de l'origine pathologique des souches. Le niveau de production des sidérophores a été corrélé avec une forte expression de certaines protéines. Certaines souches virulentes de *S aureus* pourraient produire 2 types de sidérophores : un premier dont la production serait limitée par des gènes chromosomiques et un second synthétisé par des plasmides à des quantités beaucoup plus élevées.

- Coagulase :

La coagulase n'est pas une enzyme mais une protéine extracellulaire qui se lie à la prothrombine de l'hôte. La thrombine ainsi activée transforme le fibrinogène en fibrine. C'est un marqueur de l'identification de *S aureus* (test de la coagulase en tube). Il n'existe pas d'argument évident indiquant un rôle de la coagulase dans la virulence des souches.

Cependant, on peut considérer logiquement qu'elle intervient dans la constitution des thrombophlébites staphylococciques et que le caillot permet aux bactéries qu'il contient de se protéger contre les défenses de l'hôte.

- Staphylokinase :

Son action fibrinolytique explique les micro-embols essaimant à distance, provoquant la constitution de métastases infectieuses.

- La FAME (fatty acid modifying enzyme):

Une enzyme modifiant les acides gras est exprimée par 80% des souches de *S aureus*. Elle semble constituer un facteur de virulence important dans les abcès par modification des lipides antibactériens de l'hôte.

## 4.2- Résistance à la phagocytose :

- Exopolysaccharides capsulaires :

La production locale par *S aureus* d'exopolysaccharides provoque la formation d'un bio-film engluant les bactéries et constituant ainsi une forme de résistance au site de colonisation.

Des polysaccharides capsulaires sont retrouvés chez 90% des souches cliniques de *S aureus*.

- Apoptose des cellules épithéliales :

Après avoir adhéré aux protéines de surface d'une cellule épithéliale, *S aureus* est ingéré.

Dès la première heure suivant l'ingestion, la bactérie entraîne des modifications morphologiques du noyau cellulaire avec fragmentation de l'ADN. Elle reste

viable dans la cellule pendant 72 heures, sans signe de multiplication. La cellule épithéliale, 24 à 48 heures après avoir phagocyté *S aureus*, héberge une sous population de colonies naines de staphylocoques.

### **4.3- Toxines à activité membranaire :**

Ces toxines ne sont pas toutes retrouvées chez les souches de *S aureus* responsables d'infections humaines. De plus, leur rôle comme facteur de virulence n'est pas toujours connu parmi elles, la Leucocidine de Pantone-Valentine (LPV) est en revanche associée à un fort pouvoir pathogène.

C'est une toxine synergohymenotrope à deux composants (un composant de classe S (LukS-PV) et un composant de classe E (LukE-PV) non associés mais agissant en synergie. Les gènes codant pour cette protéine ont été clonés et séquencés en 1995. Ils sont contigus, co-transcrits, et localisés sur une particule phagique wPVL.

Cette toxine est leucotoxique et dermonécrotique mais non hémolytique. La LPV détruit les leucocytes en créant des pores dans les membranes plasmiques des cellules eucaryotes.

Ceci induit des désordres ioniques majeurs et de perméabilité, le relargage de cytokines, l'activation intracellulaire des protéases, l'induction de l'apoptose et enfin la mort cellulaire.

La perméabilisation des membranes cellulaires intervient en deux étapes. La première est une reconnaissance des récepteurs spécifiques sur les membranes cellulaires par la molécule hydrophile LukS. Les polynucléaires neutrophiles et les macrophages peuvent lier jusqu'à 10000 molécules de LukS avec une grande affinité. La deuxième étape est l'incorporation du second composant lipophile

LukF qui s'oligomérisent au contact de LukS, permettant la formation d'un complexe moléculaire qui s'intègre dans la double couche phospholipidique. Ceci conduit à la formation de canaux membranaires perméabilisant la membrane des cellules.

L'inhibition des fonctions phagocytaires et la destruction des granulocytes expliquent l'extension des lésions. Les souches productrices induisent la libération par les leucocytes de médiateurs de l'inflammation (leucotriènes B<sub>4</sub>, interleukine 8 à pouvoir chimiotactique, histamine vasodilatatrice). La proportion de souches de *S aureus* qui produisent la LPV est faible (environ 2%). Elles sont principalement retrouvées dans des lésions dermonecrotiques sévères. La LPV est donc un facteur de virulence important des infections nécrosantes cutanées (furuncles, anthrax) et des infections graves à point de départ cutané primaire.

Elle est retrouvée dans les souches de *S aureus* responsables de pneumopathies nécrosantes et hémorragiques.

#### **4.4- Entérotoxines, TSST1 (toxine du choc staphylococcique) et exfoliatines :**

Ces différentes toxines sont impliquées dans les toxémies staphylococciques : choc toxique staphylococcique pour la TSST-1, syndrome d'exfoliation généralisé (ou syndrome de la peau ébouillantée) pour les exfoliatines, toxi-infections alimentaires pour les entérotoxines.



#### **4.5- Activité superantigénique :**

Les superantigènes sont des molécules présentant une liaison directe à grande affinité avec les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II des cellules présentant l'antigène, induisant ainsi l'activation polyclonale des lymphocytes T. La TSST-1 et plusieurs types d'entérotoxines ont une activité superantigénique. Cette activité est plus controversée pour les exfoliatines.

#### **4.6-Rôle du système *agr* dans la régulation des facteurs de virulence :**

L'expression coordonnée des facteurs de virulence en fonction des signaux extracellulaires est contrôlée par un régulateur, le système *agr* (accessory gene regulator). A faible densité bactérienne, le système n'est pas activé, permettant l'expression des facteurs de virulence impliqués dans l'adhésion. La multiplication bactérienne s'accompagne de l'activation du système *agr*, avec une diminution de l'expression des facteurs d'adhésion et une stimulation de l'expression des facteurs d'invasion et de dissémination de l'infection. Ainsi, le système *Agr* fonctionnerait comme un quorum sensor qui informe la bactérie sur la densité de staphylocoques dans son environnement.

# Facteurs de virulence de *S aureus*

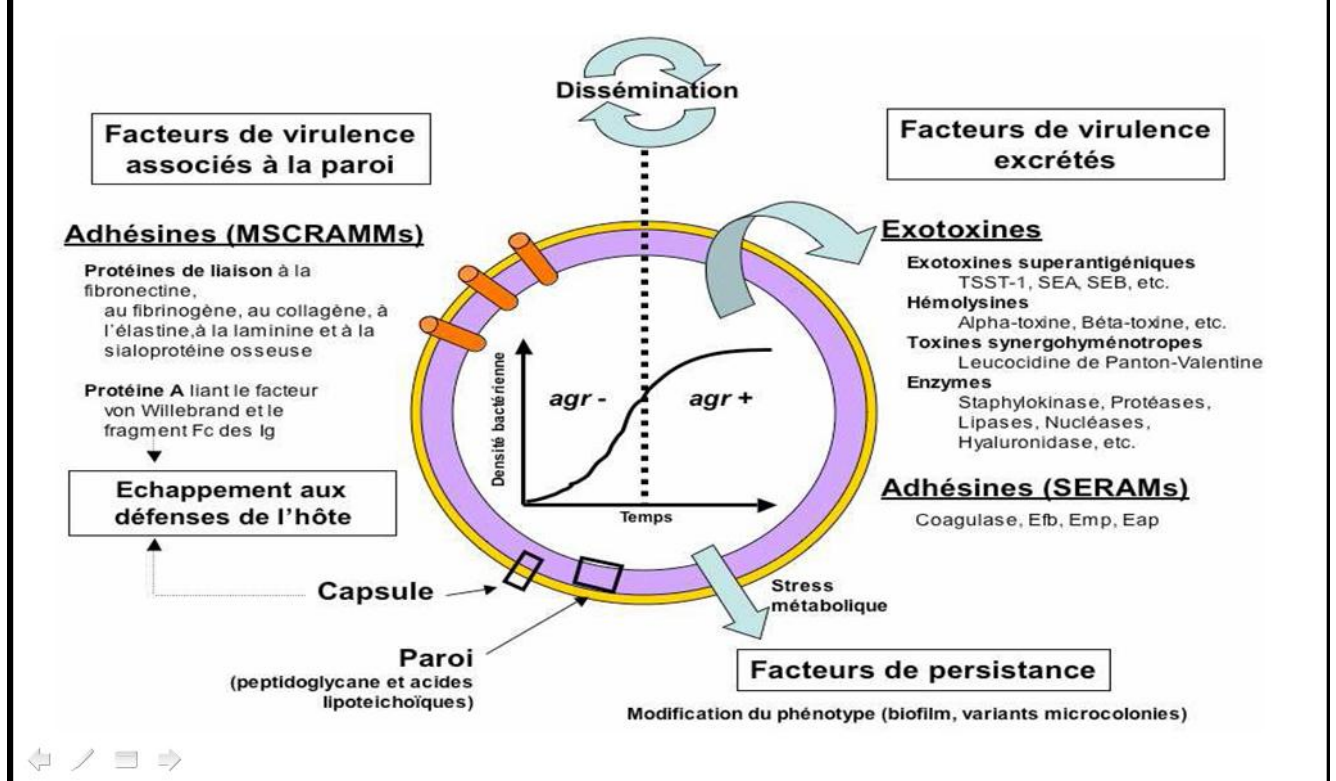


Figure 3 : Schéma de déterminants de virulence de *S aureus*

### **III-Epidémiologie : [3,4]**

#### **1-Réservoir :**

Le réservoir naturel des staphylocoques est l'homme et les animaux à sang chaud. Cependant, éliminées dans le milieu extérieur, ces bactéries très résistantes sont fréquemment retrouvées dans l'environnement.

Les staphylocoques sont des bactéries de la flore commensale cutanée et muqueuse des mammifères et des oiseaux.

Chez l'homme, les staphylocoques font partie de la flore résidente cutanée qui joue un rôle important dans l'équilibre physico-chimique de la peau et constitue une barrière contre l'implantation de bactéries de la flore transitoire. Cependant, l'habitat préférentiel de *S aureus* chez l'homme est la muqueuse nasale. D'après Williams, il existe 3 statuts de portage nasal de *S aureus*. Environ 20% de la population est porteuse de manière permanente (porteurs persistants), environ 60% sont porteurs de manière intermittente, avec des souches qui varient au cours du temps, et 20% ne sont pratiquement jamais porteurs. La densité du portage est comprise entre  $10^3$  et  $10^4/cm^2$ .

Les patients porteurs au niveau nasal sont fréquemment colonisés sur la peau (en particulier sur les plaies cutanées, les escarres), mais parfois également dans le tube digestif.

## **2- Transmission :**

La transmission par les mains est probablement le principal mode de transmission. Certaines populations de patients (les patients atteints de diabète, les patients hémodialysés, les patients recevant une dialyse péritonéale ambulatoire continue, consommateurs de drogues injectables, et les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine) ont des taux plus élevés de colonisation et d'infection staphylococcique.

Une fois la colonisation nasale a été établie, L'infection va se produire par la contamination des mains et l'inoculation ultérieure d'une région traumatisée de la peau. Des études montrent que les infections à staphylocoques chez les personnes colonisés sont souvent dues à la souche de staphylocoques responsables de la colonisation : ainsi, les infections ont une origine endogène. Les staphylocoques peuvent résister à la dessiccation pendant plusieurs jours à plusieurs semaines et peuvent voyager des distances considérables dans l'air.

## **3- Immunité :**

La fréquence du portage sain chez l'homme implique l'existence d'une immunité naturelle dont le support n'est pas encore bien établi. Une diminution des capacités phagocytaires des granulocytes se traduit par des infections staphylococciques fréquentes et récidivantes (granulomatose septique). Des anticorps apparaissent au cours des infections staphylococciques mais leur rôle protecteur est incertain.

## 4- Données épidémiologiques : [5]

### 4.1- En France :

#### Données du centre national de référence des staphylocoques :

Entre le 1er janvier 1998 et le 31 août 2001, le centre a recensé 322 cas de toxémies staphylococciques survenues chez l'adulte ou chez l'enfant. Ces cas provenaient de 49 départements français, situés surtout dans les régions Rhône-Alpes et parisienne, dont 23 cas de pneumonie nécrosante.

En 2002-2004 : L'étude des corrélations clinico-biologiques entre le profil toxinique et la présentation clinique a permis de dégager des informations importantes pour les différents syndromes toxiques plus précisément la pneumopathie nécrosante :

52 nouveaux cas de pneumonie nécrosante LPV+: (23 en 2002, 18 en 2003, 11 en 2004), 7 souches étaient résistantes à la méthiciline (2 en 2002, 2 en 2003, 3 en 2004).

En février 2003, l'observatoire national de l'épidémiologie de résistance des bactéries aux antibiotiques (ONERBA) a été alerté par le centre national de référence (CNR) des staphylocoques de la dissémination en France et dans de nombreux pays européens de souches de *S aureus* résistant à la méticilline (SARM) d'origine communautaire. L'ONERBA a proposé au CNR des staphylocoques d'aider à quantifier l'importance du phénomène [6].

Pour cela, il a d'abord mené en 2003 une pré-enquête rétrospective à travers les membres de ses réseaux. Les centres volontaires ont recherché dans leur fichier des souches de SARM isolées en 2002 celles qui avaient le phénotype de résistance aux antibiotiques décrit ci-dessus (dénommé ci-après SARM-LPV).

D'après ces résultats, les pourcentages de suspicion de SARM-LPV sont : 0.4% en 2000, 1% en 2001, 0.9% en 2002 et 0.5% en 2003

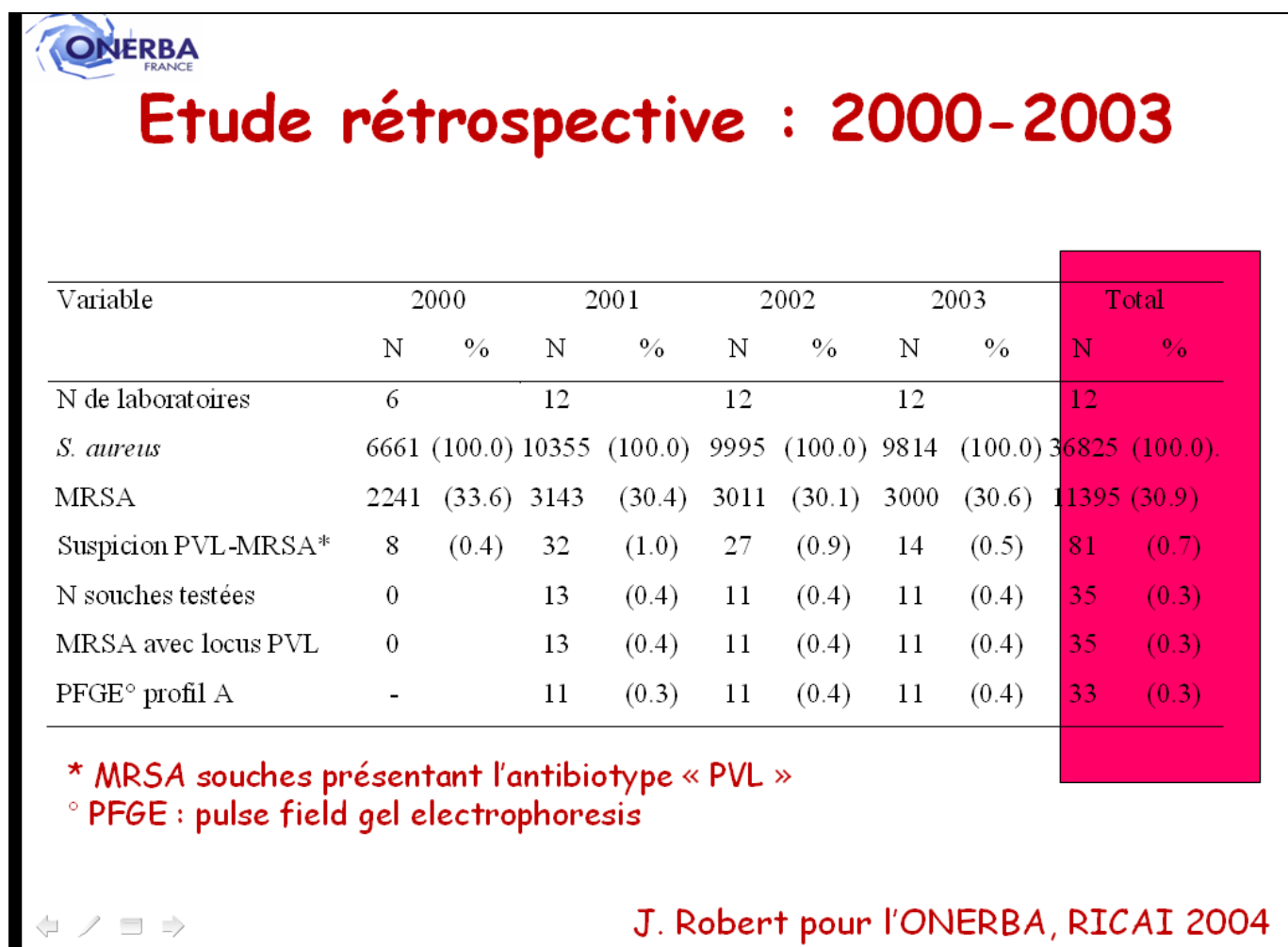



Figure 4 : Résultats de l'étude rétrospective 2000-2003

En 2004 L'ONERBA a mené une enquête prospective et qui a révélé que le pourcentage des SARM est de 28.4% dont 1,2% sont LPV+.



## Etude prospective 2004 : Résultats

Souche	Total		Laboratoires privés		Hôpital	
	N	%	N	%	N	%
<i>S. aureus</i>	<b>13840</b>	<b>(100.0)</b>	<b>11126</b>	<b>(100.0)</b>	<b>2714</b>	<b>(100.0)</b>
<b>MRSA</b>	<b>3901</b>	<b>(28.2)</b>	<b>3249</b>	<b>(29.2)</b>	<b>652</b>	<b>(24.0)</b>
PVL profil	<b>56</b>	<b>(1.4)</b>	<b>55</b>	<b>(1.7)</b>	<b>1</b>	<b>(0.1)</b>
<b>PVL+</b>	<b>48*</b>	<b>(1,2)</b>	<b>47</b>	<b>(1,4)</b>	<b>1</b>	<b>(0,1)</b>

\* 6 autres souches non testées

J. Robert pour l'ONERBA, RICAI 2004

Figure 5 : Résultats de l'étude prospective de l'ONERBA 2004

## **Données CNR des staphylocoques en 2006 :**

D'après des données de CNR en 2006, cette année a été marquée essentiellement par :

- la caractérisation du clone majoritaire hospitalier de *S aureus* résistant à la méticilline (SARM) et diffusant dans tout le territoire national. Ce clone à une "séquence type" (ST) de type 8, un allèle agr de type 1 et une cassette SCCmec (staphylococcal cassette chromosome) de type IV, il a été dénommé Le clone Lyon.
- la participation à l'alerte et l'investigation de cas groupés notamment à *S aureus* Producteurs de LPV en milieu scolaire.
- des avancées marquantes en termes de compréhension des mécanismes physiopathologiques de certaines maladies staphylococciques, notamment celles associées aux souches productrices de LPV et de superantigènes.

Au cours de l'année 2006, le CNR a reçu 1200 souches de staphylocoques pour expertise. 1000 souches provenaient d'une centaine de villes françaises.

Le CNR a déclaré que 6 nouveaux cas de pneumonie nécrosante LPV+ dont une est due à une souche résistante à la méticilline ont été diagnostiqués en 2006.

Dans la même année des études ponctuelles concourant à la surveillance ont été effectuées se basant essentiellement sur l'étude des facteurs de mortalité des pneumopathies nécrosantes à *S aureus* producteurs de Leucocidine de Panton Valentine.

L'analyse de première série de pneumonie nécrosante publiée en 2002 (16 cas) montrait que l'hémoptyisie et la leucopénie étaient les facteurs significativement associés aux cas.



Depuis 2002, Yves Gillet a continué de colliger les observations de pneumonies nécrosantes et la base de données comporte actuellement plus de 50 observations complètes.

Un travail d'analyse de cette base de données a été réalisé en collaboration avec des épidémiologistes et des statisticiens (Ph Vanhems, Hôpital Edouard Herriot, Lyon). Les résultats confirment que l'hémoptysie et la leucopénie sont significativement associées aux décès, l'analyse multivariée révèle que le facteur majeur associé à la mortalité est la leucopénie avec un risque relatif de décès augmente d'un facteur 7 chez les sujets dont le taux de leucocytes à l'admission est compris entre 0 et 3 Giga/L.

### **Bilan d'activités du CNR des staphylocoques en 2007**

Dans le cadre de surveillance de l'évolution et caractéristiques des infections à staphylocoques le CNR a déclaré que :

- 19 cas de pneumonie nécrosante à LPV+ ont été diagnostiqués en 2007
- L'âge entre 1 et 56 ans avec une médiane d'âge de 26 ans
- Mortalité étant de 42 %

9 cas sont dus au SARM dont 7 souches sont du groupe agr3 du clone ST80 (en Europe et l'Afrique du nord), 1 du groupe agr1 du clone CA-MRSA USA 300 et 1 souche importée d'Afrique du groupe agr3.

## **D'après le rapport annuel du CNR des staphylocoques en 2008 :**

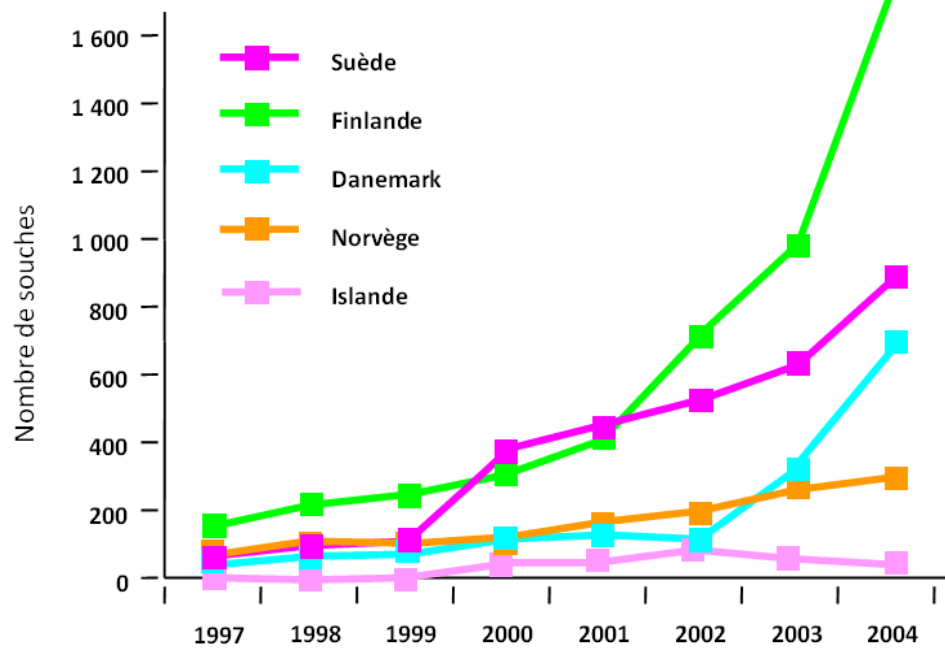
Dans le cadre de l'étude de l'évolution et les caractéristiques de l'infection à *S aureus*, le CNR a déclaré que :

14 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2008(19 en 2007) Cette diminution du nombre de cas rapportés au CNR est vraisemblablement plus liée à une sous déclaration (la déclaration n'étant pas obligatoire), qu'à une diminution de l'incidence des cas.

- Age de 1 à 65ans avec médiane de 29 ans
- Mortalité étant de 57%
- 4 cas dus aux souches SARM appartenant au groupe agr3 et clone ST80 diffusant dans l'Europe et l'Afrique du nord.
- L'effectif trop faible de cas déclarés ne permet aucune conclusion fiable sur l'évolution de l'épidémiologie, mais il convient de remarquer la proportion non négligeable de cas dus aux SARM communautaires (4/14) comme cela avait déjà été observé en 2007 (9/19). Enfin, tous les patients décédés ont présenté les facteurs de risque associés au mauvais pronostic: des hémoptysies et une leucopénie précoce (taux de leucocytes < 3 G/L).

Plusieurs études ont été faite à fin de chercher le taux de prévalence de SARM communautaire en Europe du nord révélant les résultats suivants :

## Emergence de SARM-C en Europe du Nord



ICAAC 2006 - D'après C. Vandebroucke-Grauls, communication orale 563

Figure 6 : Courbe d'émergence de SARM –C en Europe du Nord entre 1997 et 2004

On constate une augmentation marquée pour Suède, Finlande et Danemark surtout entre 2002 et 2004, quant au Norvège et Islande on constate une faible augmentation.

## 4.2-En Algérie :

Selon une étude faite sur les infections communautaires à SARM dans CHU Mustapha Bacha : 5 cas dont 2 enfants et 3 nourrissons décédés plus un cas qui est un adulte de 36 ans décédé en 24h.

	CA-MRSA (communautaire)	HA-MRSA (hospitalière)
LPV+	18	26
LPV-	02	5

Figure 7:Résultats d'incidence de CA-MRSA et CA-MRSA LPV+ en Algérie

- Le tableau montre que 31 cas dus à l'HA-MRSA dont 26 à LPV+ et 5 à PVL-, et que 20 sont dus au CA-MRSA dont 18 à PVL+ et 2 à LPV-, ceci explique la forte incidence de SARM nosocomial par rapport au SARM communautaire.

### 4.3-Aux Etats Unis :

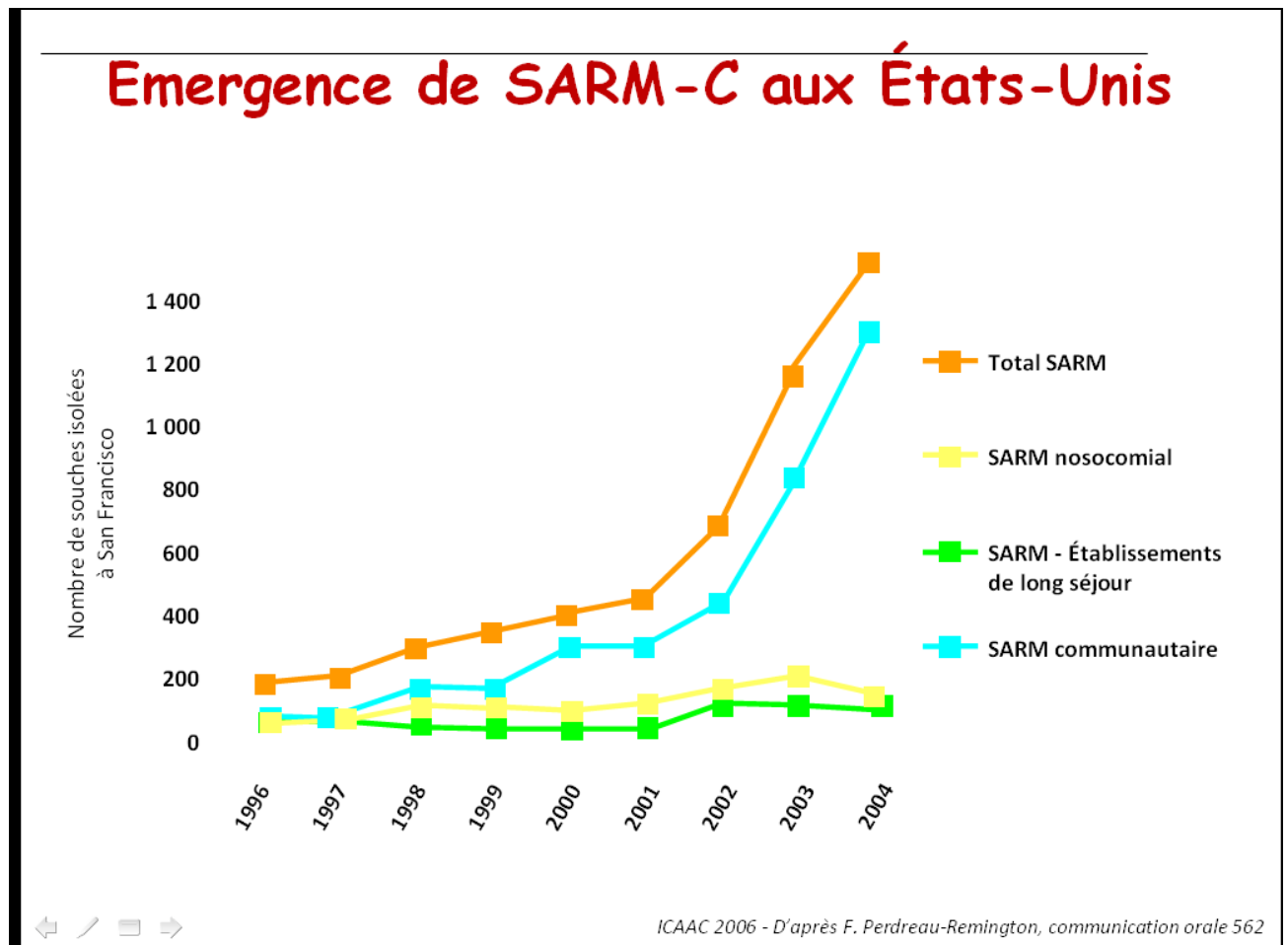


Figure 8 : Courbe d'émergence de SARM-C en USA

La courbe montre une forte augmentation de SARM communautaire surtout entre 2002 et 2004, quant au SARM nosocomial on constate une très faible incidence même chose pour les SARM dans les établissements de long séjour.

**En conclusion :** le taux de détection des SARM-C LPV+ varie selon les continents :

- Élevé aux USA ,50% des patients admis aux services d'urgence et avec une infection cutanée (clone USA300) [7]
- Élevé en Algérie ,35% de SARM-C parmi les infections communautaires (clone ST80)
- Faible en Europe (environ 1-3%) dans tous les pays de l'Europe y compris ceux du Nord (clone ST80) sauf la Grèce ayant un taux élevé de SARM-C (75%)

#### **4.4- Au Maroc :**

Le seul cas est celui déclaré à l'hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIMV) à Rabat faisant l'objet de notre observation.

#### 4.5- Répartition des clones de CA-MRSA dans le monde

	<b>USA</b>	<b>France (EUROPE)</b>	<b>ALGERIE</b>
<b>ST1</b>	++		
<b>ST8</b>	+++		
<b>ST22</b>		<b>Netherlands</b>	
<b>ST 30</b>	+++		
<b>ST37</b>		<b>Netherlands</b>	
<b>ST59</b>	+		
<b>ST72</b>	+		
<b>ST80</b>		+++	+++
<b>ST5</b>			++
<b>ST</b>		<b>Netherlands</b>	
<b>S77</b>		++	
<b>USA 300</b>	+++		

Figure 9 : Répartition des clones de CA-MRSA dans le monde

## IV-Physiopathologie :

### 1-Leucocidine de Panton-Valentine :

La LPV a été découverte en 1894 par Van de Velde. Panton et Valentine ont mis en évidence son activité leucotoxique en 1932 ainsi que son implication dans certaines infections cutanées (furuncles). La leucocidine est une toxine synergohyménotrope. Cette famille de toxines est composée de deux sous-unités qui agissent de façon synergique pour lyser la membrane cellulaire. La LPV est constituée d'une protéine de classe S codée par le gène lukS-PV et d'une protéine de classe F codée par lukF-PV [8,9]. Elles ont été nommées en fonction de leur vitesse de migration sur carboxyméthylcellulose (S pour *slow* et F pour *fast*). Ces gènes sont portés par des bactériophages et en particulier le SLT. Les sous unités S et F, inactivés individuellement, s'assemblent directement sur la paroi membranaire des cellules cibles sous la forme d'un heptamère pour ouvrir des canaux calciques et créer des pores transmembranaires. Ces pores entraînent une libération d'enzymes et de médiateurs de l'inflammation via un afflux calcique intracellulaire. Ils conduisent également à la lyse cellulaire. La LPV a pour principales cibles : les polynucléaires neutrophiles, les monocytes et les macrophages. En revanche, la LPV n'induit pas d'hémolyse. La LPV est retrouvée chez moins de 5% des souches de *S aureus*, mais semble en augmentation [10].



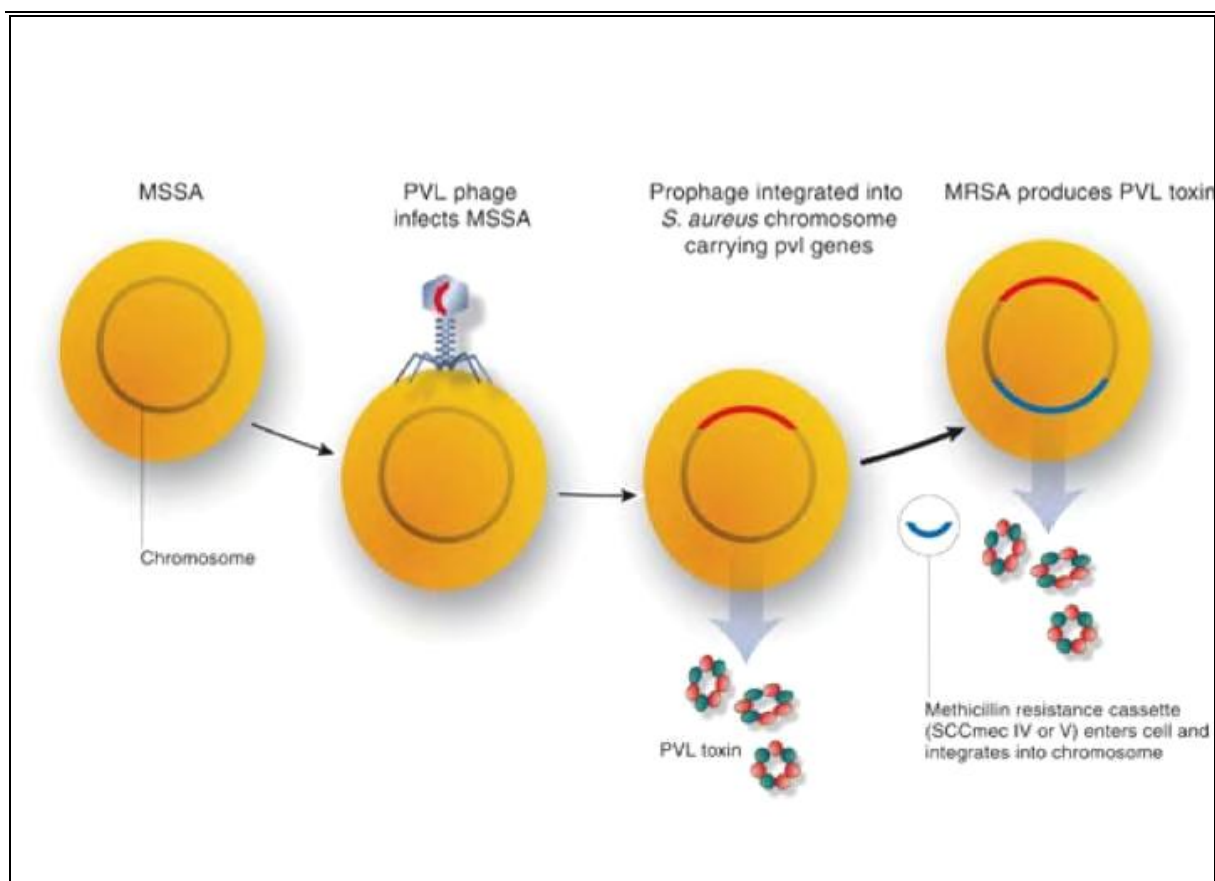


Figure 10 : Schéma d'acquisition de gène codant la LPV et celui de résistance à la méticilline

## 2-Physiopathologie de l'atteinte pulmonaire :

L'atteinte pulmonaire se fait soit par voie aérogène (primaire), soit par voie hématogène (secondaire). Dans la forme aérogène, les premières manifestations cliniques évoquent une rhinopharyngite ou un syndrome grippal. Un isolement du virus de la grippe est fréquemment rapporté dans les cas publiés. Dans la série de Gillet et al, sur neuf patients qui ont eu une recherche par sérologie

quatre étaient infectés par la souche *influenza A*. Un nombre anormalement élevé de pneumopathies communautaires à SARM LPV+, au cours d'une épidémie hivernale de grippe, a même été décrit. Les infections étaient concomitantes et les pneumopathies n'étaient pas une surinfection secondaire de la grippe. L'infection virale préalable pourrait servir de porte d'entrée au *S aureus* en mettant à nu la membrane basale des cellules ciliées, ce qui permettrait au *S aureus* de coloniser l'épithélium respiratoire, les souches productrices de LPV auraient une affinité particulière pour cet épithélium lésé. Dans certains cas, les pneumopathies nécrosantes peuvent donc être considérées comme des surinfections de la grippe. Plusieurs cas ont rapporté une porte d'entrée cutanée ou un portage nasal du germe à l'origine de la pneumopathie [11]. Un portage nasal est d'ailleurs extrêmement fréquent en cas d'infection cutanée impliquant une souche LPV+. L'infection du parenchyme pulmonaire attire de très nombreuses cellules immunitaires, qui vont être la cible de la LPV. La libération de leurs contenus toxiques (substances pro-inflammatoires, enzymes et espèces réactives à l'oxygène) est responsable de nécrose tissulaire. La réaction pourrait alors s'autoamplifier : les médiateurs de l'inflammation libérés (leucotriène B4, IL8 et histamine) attirent par chimiotactisme les polynucléaires neutrophiles et favoriseraient l'infiltration tissulaire des cellules inflammatoires. Une étude animale démontre que la toxine elle-même suffit à entraîner une atteinte du parenchyme pulmonaire. L'effet observé était « Dose dépendant ». Par ailleurs, les auteurs montraient également que les souches productrices de leucocidine présentaient une surexpression de la protéine A staphylococcique (SpA). Cette protéine est une des plus importantes adhésines produite par *S aureus*.

Elle est connue pour gêner la phagocytose des cellules immunitaires. Alors que les souris infectées par une souche LPV+ et SpA- présentaient des lésions localisées et une infiltration leucocytaire massive, l'infestation avec une souche LPV+ et SpA+ entraînait la mort avec des lésions plus importantes.

Or il a été rapporté que SpA avait un effet pro-inflammatoire sur les pneumopathies via le TNF. Le TNF agit par fixation à ses récepteurs qui sont de deux types : TNF- type 1 (TNFR1 ou p55) et TNF- type 2 (TNFR2 ou p75). Ces récepteurs peuvent activer des complexes de signalisation sous membranaire, comme les protéines kinases, le NF-B ou encore les caspases. En se fixant au récepteur TNFR1 des cellules épithéliales respiratoires, la SpA active la voie pro-inflammatoire et oxydative du NF-B et de l'AP- 1, majorant ainsi l'inflammation locale tout en attirant les polynucléaires neutrophiles (PNN) non activés dans les poumons. La lyse des cellules immunitaires par la LPV et l'augmentation de production de SpA auraient donc un effet synergique sur l'inflammation du tissu pulmonaire. In vitro, existe également un effet proapoptotique de la LPV à faible concentration, alors qu'à une concentration plus élevée, l'effet principal est la nécrose. La LPV active la voie apoptotique mitochondriale, en agissant en particulier sur la caspase 9. L'effet apoptotique a été confirmé sur des coupes histologiques de poumons de patients décédés de pneumopathie nécrosante [12,13].

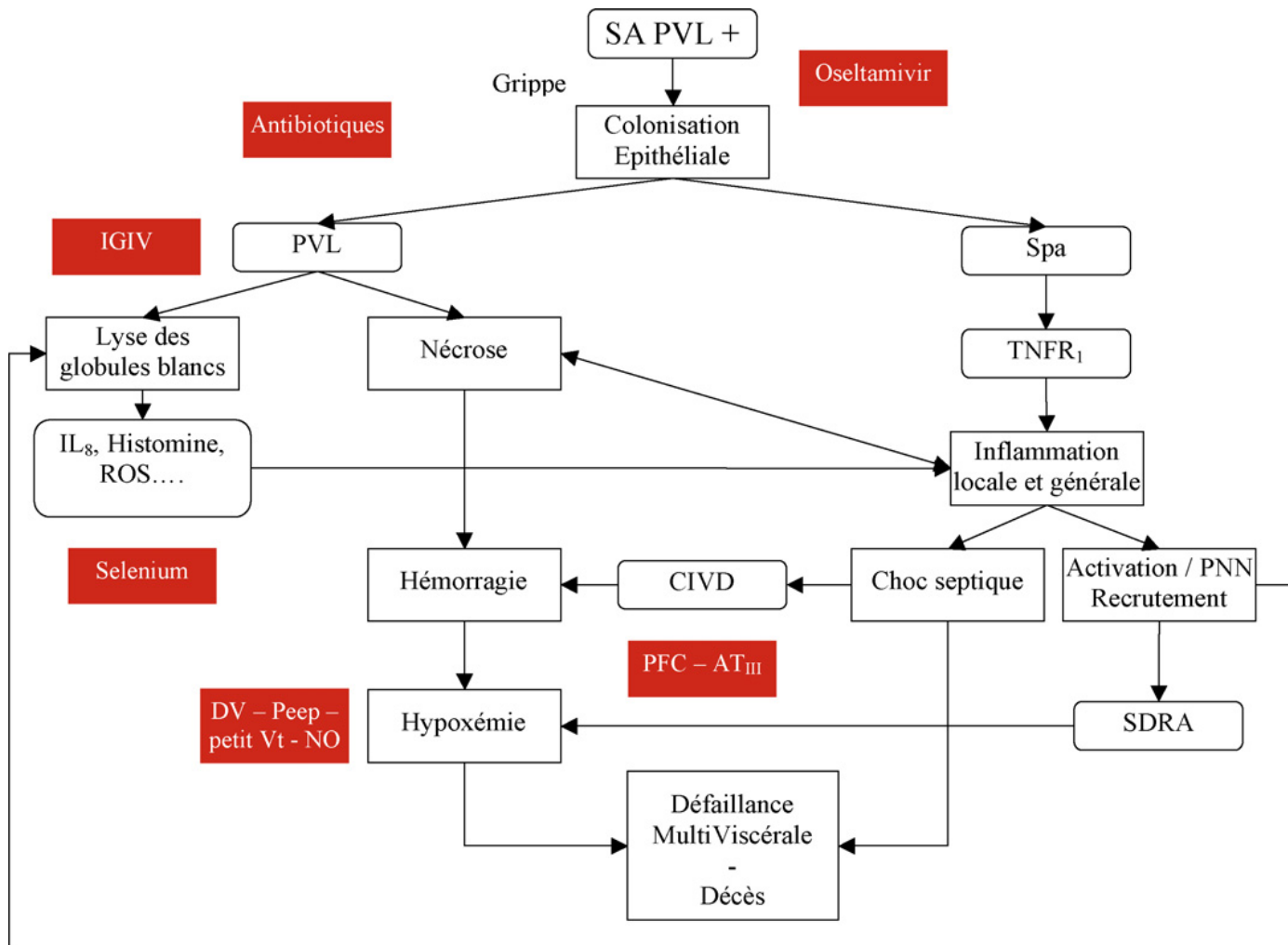


Figure 11 : Voies physiopathologiques des *S aureus* sécrétant de LPV et principales armes thérapeutiques.

## V-Clinique :

### 1-Implications cliniques de la LPV :

Gillet et al, ont précisé le tableau clinique de ces infections gravissimes, caractérisé par l'association de fièvre élevée, hémoptysies, infiltrats alvéolaires multilobaires et une leucopénie. La pneumopathie nécrosante touche essentiellement des patients jeunes (enfants et adultes jeunes), même si elle est possible à un âge plus avancé. La mortalité est constamment élevée, que ce soit dans les séries ou les cas cliniques publiés. Elle atteint 56% dans la série de Gillet et al. (Étude sur les facteurs prédictifs de mortalité). L'évolution est souvent décrite comme « foudroyante ». La survie médiane est de dix jours, la mort étant due à un choc ou une hypoxémie réfractaire. L'incidence des pneumopathies nécrosantes à *S aureus* LPV+ est inconnue, seuls les cas identifiés ou publiés sont pris en considération et certains cas ne sont probablement pas diagnostiqués. Une recherche sur la base de données PubMed® retrouve 116 cas publiés sous forme de cas cliniques ou de séries de cas. Cependant, il semble que des cas cliniques aient été publiés plusieurs fois, en français et en anglais, d'autres isolements puis inclus dans une série. En extraire des données statistiques semble alors hasardeux.

Enfin, certaines données cliniques, comme la série texane de Gonzales et al. , laissent penser que la LPV joue un rôle dans la pathogénie des lésions pulmonaires des pneumopathies à *S aureus* en général et pas seulement des pneumopathies nécrosantes [14,15]. Dans cette série, qui a comparé les caractéristiques cliniques de 92 enfants ayant une infection invasive à *S aureus*

résistant à la méticilline (SARM) communautaire (pneumopathie, ostéomyélite, infection profonde, arthrite septique) avec 68 autres ayant une infection invasive à *S aureus* sensible à la méticilline (SASM), il était retrouvé seulement trois cas de pneumopathies nécrosantes [16]. Cependant, sur les 70 patients du groupe SARM qui ont eu une imagerie pulmonaire, 47 (67 %) présentaient une anomalie compatible avec des signes d'infection pleuropulmonaire (dont 21 pneumopathies primaires), alors que dans le groupe SASM, seulement 12 des 43 (28 %) patients ayant eu une imagerie présentaient une telle anomalie (2 pneumopathies primaires). La présence de gènes codant pour la LPV a été recherchée pour 67 isolats de SARM et pour 36 de SASM. Une imagerie pulmonaire compatible avec un processus infectieux était retrouvée chez 51 des 80 patients ayant une souche LPV+, alors que seulement deux des 23 patients ayant une souche LPV- étaient dans ce cas. La présence d'isolats LPV+ était donc fortement associée à une infection pulmonaire primaire ou secondaire [17].

## **2-Tableau clinique des pneumopathies nécrosantes :**

La description clinique repose surtout sur les données de Gillet et al. De nombreux cas cliniques ont rapporté quelques informations complémentaires. Le diagnostic est rarement évoqué à l'admission. Les premières manifestations cliniques évoquent une rhinopharyngite ou un syndrome grippal, l'interrogatoire peut retrouver un antécédent personnel familial de furonculose. Dans plusieurs articles les auteurs rapportent une consultation initiale sans critères d'hospitalisation et sans signes de pneumopathie, ayant conduit à une prise en charge ambulatoire, les critères de pneumopathie nécrosante étant retrouvés dans les heures suivantes. Les patients sont généralement jeunes et très asthéniques.

Les patients sont souvent admis avec des critères de sepsis grave ou de choc septique à point de départ pulmonaire. Ainsi, ils présentent une fièvre élevée (> 39°C) et ont fréquemment des signes de détresse vitale dès l'admission (tachycardie > 140 bpm, dyspnée > 30 cycles/min, hypotension). 80% des patients vont nécessiter une ventilation mécanique. L'atteinte pulmonaire est particulièrement importante avec un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> moyen à 69. Une myocardite septique peut expliquer une défaillance cardiaque importante avec une fraction d'éjection pouvant être très abaissée (≤30 %). Les expectorations purulentes et surtout les hémoptysies, qui peuvent mettre en jeu à court terme le pronostic vital, sont particulièrement courantes. Les hémoptysies, retrouvées dans environ 45% des cas, sont un important facteur de risque de mortalité. D'autres signes cliniques, comme des diarrhées ou des vomissements, peuvent être dus à la production de différentes toxines staphylococciques [18,19].

Les données anatomopathologiques révèlent une atteinte importante touchant essentiellement les poumons. La trachée et les bronches sont ulcérées et nécrosées, recouvertes de sécrétions hémorragiques. Les poumons sont augmentés de volumes, durcis et hémorragiques. Microscopiquement, on retrouve dans les lésions des colonies de *S aureus* en grande quantité. Les alvéoles pulmonaires sont très hémorragiques. Des abcès de petite taille dans les poumons, mais aussi dans le coeur (accompagnés de nécrose myocardique), ont été décrits.

Enfin, des cas de nécrose des glandes surrénales ont également été rapportés [20].

## VI-Orientation radiologique :

L'imagerie est non spécifique et peut être normale à la phase initiale. Cependant, les radiographies pulmonaires retrouvent une infiltration multilobaire dans la grande majorité des cas. Des nodules unis ou bilatéraux, des pneumopathies unilatérales ou même lobaires ont été décrites. Le scanner thoracique met en évidence des cavités de taille variable ainsi qu'une infiltration importante du parenchyme pulmonaire. Un épanchement pleural bilatéral, fréquent dans les pneumopathies à *S aureus*, est retrouvé dans la moitié des cas [21].

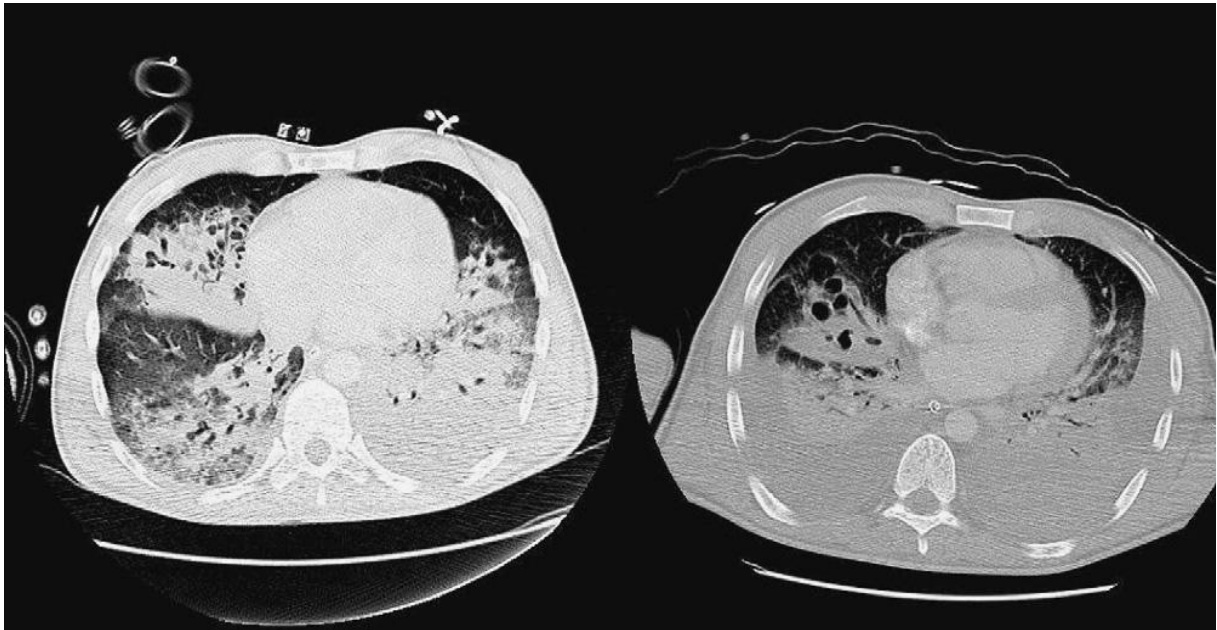


Figure 12 : Image du scanner thoracique d'un patient atteint de pneumopathie nécrosante à *S aureus*

L'imagerie montre une atteinte parenchymateuse très importante avec une infiltration, nécrose diffuse et un épanchement pleural.



## **VII- Diagnostic bactériologique: [22]**

Le diagnostic bactériologique est un ensemble de moyens permettant de confirmer telle ou telle étiologie infectieuse d'origine bactérienne. Ces moyens de diagnostic sont variés et caractérisent soit le diagnostic direct soit indirect :

### **1-Diagnostic direct :**

Permet la mise en évidence de la bactérie elle-même, donc finalement sa culture ou isolement qui permettra l'identification ultérieure mais aussi de préciser sa sensibilité aux antibiotiques (antibiogramme).

#### **1.1-Morphologie microscopique :**

Ce sont des cocci à Gram positif arrondis d'environ 1  $\mu\text{m}$  de diamètre, immobile, dépourvus de spores et de capsules. Ils apparaissent le plus souvent en amas dit « grappes de raisin ». Cependant ils peuvent également être isolés, par paires ou en très courte chaîne.

#### **1.2-Culture :**

##### **a- Milieux d'isolement utilisés :**

- Milieu non sélectif :
  - ❖ Gélose nutritive
  - ❖ Gélose Trypticase soja, (milieu gélosé au sang)
  - ❖ Gélose BCP (BromoCrésol Pourpre)

- Milieu sélectif :
  - ❖ Gélose Chapman
  - ❖ Gélose Baird Parker

## **b- Caractères et conditions de culture :**

Ce sont des bactéries aéro-anaérobies, cultivant facilement en 24 heures sur milieu ordinaire (gélose trypticase-soja supplémentée ou non en sang). Le délai de culture est souvent plus court en aérobiose. *S aureus* peut également être cultivé en milieu sélectif hypérsalé (Chapman), ce qui peut être intéressant pour des recherches cibles (dépistage). Les colonies observées après 24 heures d'incubation sont lisses, opaques, convexes et présentent un bord net. La pigmentation jaune à jaune-orangée n'est pas toujours apparentée. Les colonies sont souvent bêta-hémolytiques sur gélose au sang. De rares souches capsulées produisent des colonies d'aspect luisant pouvant devenir coulantes après plusieurs jours de conservation sur milieu gélosé.

## **1.3- Identification classique de *S aureus* par API staph :**

### **a-Principe :**

La galerie API staph comporte 20 microtubules contenant des substrats déshydratés. Les microtubules sont inoculés avec une suspension bactérienne réalisée en API staph medium qui reconstitue les tests. Les réactions produites pendant la période d'incubation se traduisent par des virages colorés spontanés ou révélés par l'addition de réactifs.

La lecture de ces réactions se fait à l'aide du tableau de lecture et l'identification est obtenue à l'aide du tableau d'identification.

### **b-technique :**

- **Préparation de la galerie :**

Réunir fond et couvercle d'une boîte d'incubation et répartir de l'eau dans les alvéoles pour créer une atmosphère humide. Déposer stérilement la galerie dans la boîte d'incubation.

- **Préparation de l'inoculum :**

Réaliser une pré-culture sur gélose Columbia au sang puis faire une suspension bactérienne dans une ampoule API staph medium d'opacité égal à 0.5 Mcfarland.

- **Inoculation de la galerie :**

Introduire la suspension dans les tubes de la galerie en évitant la formation de bulles. Pour les caractères d'arginine déshydrogénase (ADH) et l'uréase (URE) puis incuber 24h à 37 °c.

### **c-Lecture :**

Après incubation, la lecture de la galerie doit se faire en se référant au tableau de la lecture.

## **d-Identification :**

- Avec le tableau d'identification :

Comparer les réactions notées sur la fiche des résultats avec celle du tableau.

- Avec le catalogue analytique :

Les tests sont regroupés en groupe de 3, et une valeur (1, 2 ou 4) est indiqué pour chacun. Additionner à l'intérieur de chaque groupe les nombres correspondants aux tests positifs. On obtient un nombre de 7 chiffres qui sert de code d'identification. Cette dernière peut se faire aussi avec un logiciel d'identification.

**Tableau de lecture de la galerie miniaturisée Api Staph**

Tests	Substrat	Caractère recherché	Résultats		
			Négatif	Positif	
<b>0</b>	Aucun	Témoin négatif	Rouge	-	
<b>GLU</b>	D-glucose	Témoin positif	Rouge	Jaune	
<b>FRU</b>	D-fructose	Acidification à partir du carbohydrate			
<b>MNE</b>	D-mannose				
<b>MAL</b>	Maltose				
<b>LAC</b>	Lactose				
<b>TRE</b>	D-tréhalose				
<b>MAN</b>	D-mannitol				
<b>XLT</b>	Xylitol				
<b>MEL</b>	D-melibiose				
<b>NIT</b>	Nitrate de potassium				Réduction des nitrates en nitrites
				Incolore/rose	Rouge
<b>PAL</b>	$\beta$ -naphtyl ac.phosphate	Phosphatase alcaline	<b>ZYM A + ZYM B / 10 mn</b>		
			Jaune	Violet	
<b>VP</b>	Pyruvate de sodium	Production d'acétyl méthyl-carbonyl	<b>VP 1 + VP 2 / 10 mn</b>		
			Incolore/ rose	Violet/rose	
<b>RAF</b>	Raffinose	Acidification à partir du carbohydrate	Rouge	Jaune	
<b>XYL</b>	Xylose				
<b>SAC</b>	Saccharose				
<b>MDG</b>	$\alpha$ -méthyl-D- glucosamine				
<b>NAG</b>	N-acétyl-glucosamine				
<b>ADH</b>	Arginine	Arginine dihydrolase	Jaune	Orange/rouge	
<b>URE</b>	Urée	Uréase	Jaune	Rouge/violet	

Figure 13 : Tableau de lecture de la galerie miniaturisée API staph

## **1.4-Détection de la toxine LPV par biologie moléculaire :**

Pour la détection de *S aureus* LPV+ on utilise polymerase chain reaction (PCR) classique ou en temps réel.

La réaction en chaîne par polymérase en temps réel est une technique ayant de nombreuses applications, basée sur une réaction enzymologique. Il existe différents appareils pour cette technique.

A chaque cycle d'amplification, la quantité d'ADN total ou d'amplicon est mesurée grâce à un marqueur fluorescent. L'obtention de la cinétique complète de la réaction de polymérisation permet d'obtenir une quantification absolue de la quantité initiale d'ADN cible, ce qui était très difficile à obtenir sans biais en PCR en point final.

## **1.5- *S aureus* et résistance aux antibiotiques :**

L'augmentation de la résistance des staphylocoques dorés aux antibiotiques est un sujet de préoccupation important.

La résistance à la méticilline reste confinée aux milieux hospitaliers et institutionnels. La diffusion des résistances en dehors de ces milieux est une menace qui ne peut être exclue. Les souches de sensibilité diminuée aux glycopeptides apparaissent rares mais sont peut-être sous-estimées du fait de la difficulté de la détection in vitro de la résistance. Une surveillance épidémiologique permanente est plus que jamais nécessaire. Le problème de la multirésistance aux antibiotiques ne se pose pas dans les mêmes termes pour les

staphylocoques hospitaliers et extrahospitaliers. Ces derniers, dits « communautaires » restent sensibles à de nombreux antibiotiques, à de très rares exceptions près. En revanche, le taux de résistance des staphylocoques dorés isolés en milieu hospitalier est élevé. Plus que la fréquence des résistances à l'oxacilline, qui semble s'être relativement stabilisée après avoir récemment diminuée, le fait nouveau est la variété de plus en plus grande des phénotypes de résistance avec une plus fréquente sensibilité à la gentamicine.

La technique universelle de détermination de la sensibilité aux antibiotiques est l'antibiogramme.

a-Histoire de résistance de *S aureus* aux antibiotiques:

# Histoire de la résistance

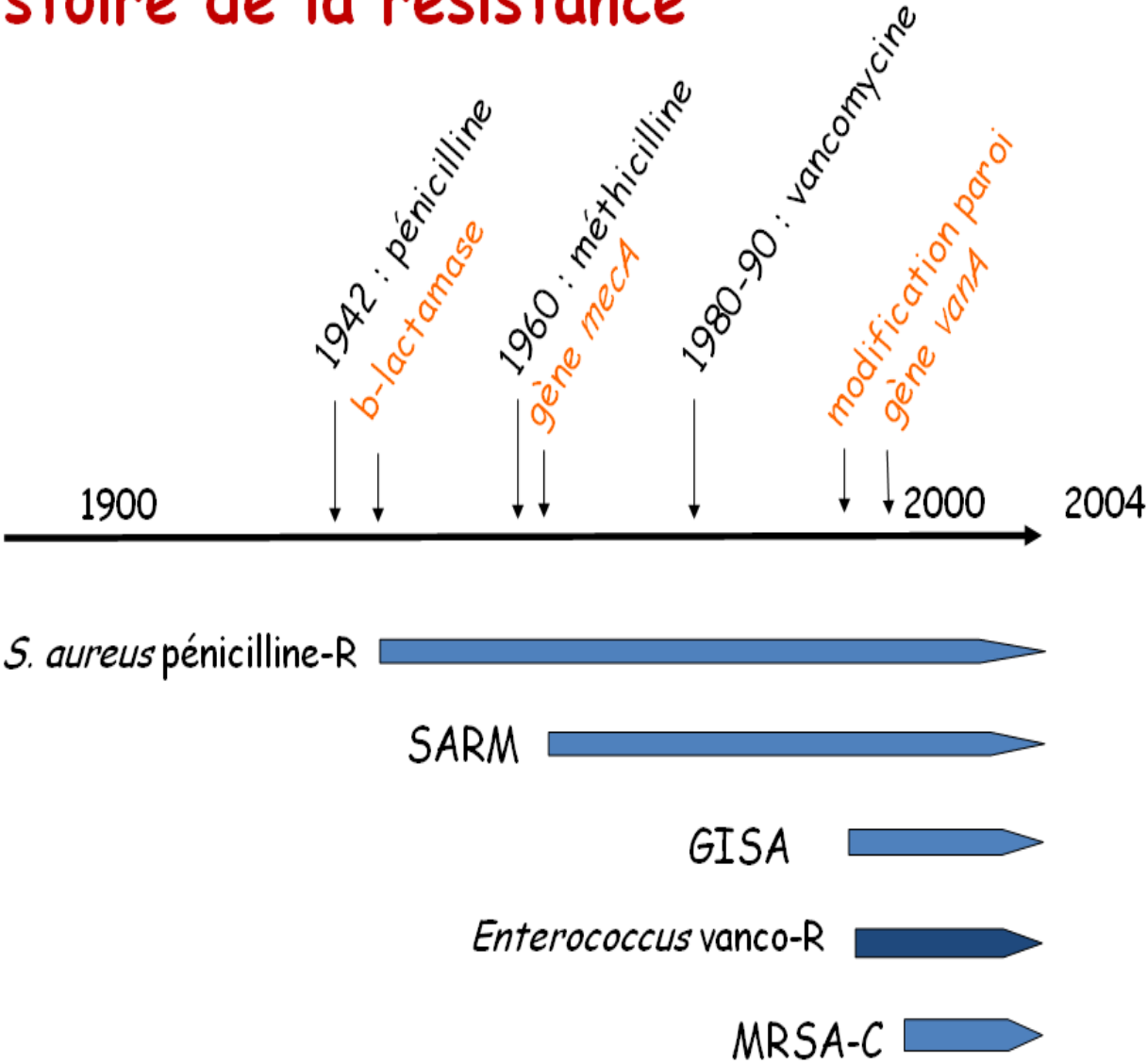


Figure 14 : Schéma présentant l’histoire de résistance des *S aureus* aux antibiotiques



## **b- Antibiotiques à tester :**

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Bêtalactamines:<ul style="list-style-type: none"><li>— Pénicilline G</li><li>— Oxacilline</li></ul></li><li>• Aminosides:<ul style="list-style-type: none"><li>— Kanamycine</li><li>— Amikacine (H)</li><li>— Gentamicine</li></ul></li><li>• Macrolides:<ul style="list-style-type: none"><li>— Erythromycine</li><li>— Clindamycine</li><li>— Pristinamycine</li></ul></li><li>• Glycoconentides</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Autres:<ul style="list-style-type: none"><li>— Ofloxacine</li><li>— Acide fusidique</li><li>— Chloramphénicol</li><li>— Tétracyclines</li><li>— Cotrimoxazole</li></ul></li></ul> |
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Cefoxitine: pour rechercher la résistance à l'oxacilline</li><li>• Novobiocine: diagnostic</li><li>• Composé vibriostatique O129: diagnostic</li></ul>                            |

Figure 15 : Liste d'antibiotiques à tester en cas d'infection à *S aureus*

### c- Règles générales d'interprétation de l'antibiogramme :

antibiotiques	Observations
<p>Bêtalactamines :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pénicilline G</li> <li>• oxacilline</li></ul>	<p>Réponse valable pour: pénicilline A, carboxy et uréido-pénicilline</p> <p>Résistance croisée à toutes les Bêtalactamines</p>
<p>Macrolides:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Érythromycine</li> <li>• Clindamycine</li> <li>• Pristinamycine</li></ul>	<p>Réponse valable pour l'azithromycine</p> <p>Réponse valable pour la lincomycine</p> <p>Réponse valable pour les synergistines</p>

<p>Aminosides:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amikacine</li> <li>• Gentamicine</li> </ul>	<p>Résistance d'expression faible in vitro, tenir compte du diamètre de la Kanamycine</p> <p>Résistance croisée à tous les aminosides utilisés en thérapeutique</p>
<p>Glycopeptides:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vancomycine</li> </ul>	<p>Tout diamètre &lt;17mm est une indication à la CMI</p>

Figure 16: Tableau expliquant les règles générales d'interprétation de l'antibiogramme

### **d-Mécanismes de résistance aux bêta-lactamines :**

Les bêta-lactamines se fixent de façon covalente sur les protéines liant la pénicilline (PLP), enzymes (essentiellement des transpeptidases) impliquées dans la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne. Cette fixation bloque de manière irréversible la croissance bactérienne. Les souches de *S aureus*

sensibles à la méticilline (SASM) comme les souches résistantes possèdent 4 PLP : PLP1, PLP2, PLP3, PLP4 [23].

**d.1- Résistance par production de pénicillinase :** La première observation de résistance par production de pénicillinase date de 1942.

Actuellement, plus de 90% des souches de *S aureus* sont résistantes à la pénicilline G par ce mécanisme. La production d'une pénicillinase plasmidique, inductible, inactive les pénicillines A et G, les carboxypenicillines et les uréidopenicillines c'est à dire que Lorsque le laboratoire de bactériologie signale une résistance à la pénicilline (sans résistance à l'oxacilline), celle-ci implique aussi une résistance à l'ampicilline, l'amoxicilline, la ticarcilline et à la pipéracilline. Elle est inactivée par les inhibiteurs de pénicillinase (acide clavulanique, sulbactam, tazobactam). Les pénicillines M et les céphalosporines ne sont pas inactivées par cette pénicillinase.

Fait important en pratique, les céphalosporines de troisième génération (céfotaxime, ceftriaxone) sont dix fois moins actives que l'oxacilline sur le staphylocoque, ce qui rend leur utilisation illogique en dehors des cas d'infections mixtes [24,25].

#### **d.2- Résistance à la méticilline :**

La méticilline, comme l'oxacilline et la cloxacilline, est une pénicilline M non hydrolysée par les pénicillinases. La résistance à la méticilline est principalement due à la production d'une nouvelle PLP, la PLP2a ayant une affinité diminuée pour les bêta-lactamines. Cette PLP2a est une transpeptidase

qui peut catalyser à elle seule l'assemblage du peptidoglycane lorsque les autres PLP sont saturées par les bêta –lactamines [25].

La PLP2a est codée par le gène *mecA* situé dans un grand fragment d'ADN chromosomique appelé *mecDNA*, retrouvé uniquement chez les souches résistantes à la méticilline et intégré au niveau d'un site spécifique de *S aureus*. Par des méthodes de clonage et de séquençage, Ito et al, ont montré que le *mecDNA* présentait des sites d'attachement pour des transposons et des séquences d'insertion pouvant se comporter comme des pièges pour capter des gènes de résistance à d'autres familles d'antibiotiques que les bêta-lactamines [26].

Certaines souches de SARM présentent une résistance hétérogène à la méticilline. Vis-à-vis de la résistance, 4 classes phénotypiques de SARM ont été identifiées par Tomasz et al, sur la base de la mesure de concentrations minimales inhibitrices (CMI) sur des populations bactériennes. Les classes 1 à 3 représentent des souches résistantes hétérogènes et la classe 4 des souches résistantes homogènes. Les souches présentant une résistance hétérogène comporte une population majoritaire sensible et une population minoritaire résistante. Pour chaque classe (de 1 à 3), la population minoritaire est caractérisée par la proportion qu'elle représente au sein de la population totale (de  $10^{-8}$  à  $10^{-2}$ ) avec une CMI de l'oxacilline  $> 100 \mu\text{g/ml}$ . La population majoritaire est caractérisée par la CMI de l'oxacilline (de 1,5 à  $100 \mu\text{g/ml}$ ). L'expression phénotypique de la résistance est fonction des conditions de culture. Ainsi, le caractère homogène est favorisé par une culture en milieu hypérsalé ou une incubation à  $30^{\circ}\text{C}$ . L'expression hétérogène ou homogène n'est pas nécessairement en rapport avec les PLP2a produites par ces souches.

Si la détection de la résistance homogène ne pose pas de problème en général, il n'en est pas de même de la résistance hétérogène à la méticilline. En effet, les tests de diffusion classiques réalisés à l'aide de disques contenant de l'oxacilline ne permettent pas de la détecter à 37°C dans les conditions standards. La sensibilité de la détection de la résistance hétérogène par l'oxacilline après incubation à 30°C ou en milieu hypérsalé est meilleure mais certaines souches restent encore faussement identifiées comme des souches sensibles.

Malgré que la recherche du gène *mecA* par amplification génique reste la méthode de référence pour l'identification des souches résistantes à la méticilline [27,28].

Etude	Nombre de souches de SARM	Techniques comparées	sensibilité
Felten <i>et al</i> (2002)	83	1. diffusion à l'aide de disques de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxacilline (OXA) 1 μg</li> <li>• OXA 5 μg</li> <li>• Cefoxitine (FOX) 30 μg</li> <li>• Moxalactam (MOX)</li> </ul>	96,4% 95,2% 100% 100% 94%

		<p>30 µg</p> <p>2. Milieu liquide (Vitek 2)</p> <p>3. Milieu gélosé sélectif (Mueller-Hinton +Nacl 2% + OXA 6µg/ml)</p> <p>4. Détection de la <i>PLP2a</i> (agglutination latex)</p> <p>5. E-test OXA</p>	<p>94%</p> <p>97,6%</p> <p>91,6%</p>
Cauwelier <i>et al.</i> (2004)	73	<p>1. Diffusion (disques)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OXA 1µg</li> <li>• FOX 30 µg</li> </ul> <p>2. Détection de la PLP 2a (agglutination latex)</p> <p>3. Milieu gélosé sélectif (Mueller-Hinton + 4% Nacl + 6µg/ml OXA)</p>	<p>91,7% 30 °c</p> <p>99% 35 °c</p> <p>100%</p> <p>91,7%</p>
Velasco <i>et al.</i> (2005)	51	<p>1. Diffusion (disques)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OXA 24h</li> <li>• OXA 48h</li> <li>• FOX 24h</li> <li>• FOX 48h</li> </ul>	<p>94,1%</p> <p>98%</p> <p>100%</p> <p>100%</p>

		2. Diffusion (E-tests)	
		• E-test OXA (24h)	94,1%
		• E-test OXA (48h)	98,0%
		3. Milieu gélosé sélectif Gélose + 6µg/ml	96,0%
		4. Milieu ORSABÒ (2µg/ml OXA)	100%
		5. Détection <i>PLP2a</i> (agglutination latex)	100%

Figure 17 : Tableau présentant la sensibilité des différentes méthodes non moléculaires de détection de la résistance à la meticilline comparées à la méthode de référence (Recherche du gène *mecA*).

Dans l'étude de Velasco *et al*, l'utilisation de la méthode de diffusion en milieu gélosé avec des disques de Cefoxitine à 30µg/ml est apparue comme la technique la plus performante (avec une valeur prédictive négative à 100% et une valeur prédictive positive à 98%). Felten *et al*, ont montré que la détermination des CMI en milieu gélosé (E-test) avait une sensibilité particulièrement faible (73,1%) pour la détection des SARM de classe 1, souches hétérogènes ayant la plus faible proportion de bactéries résistantes [29,30].



## Méticillino-résistance: arbre décisionnel

Test céfoxitine (moxalactam) (+/- oxacilline)

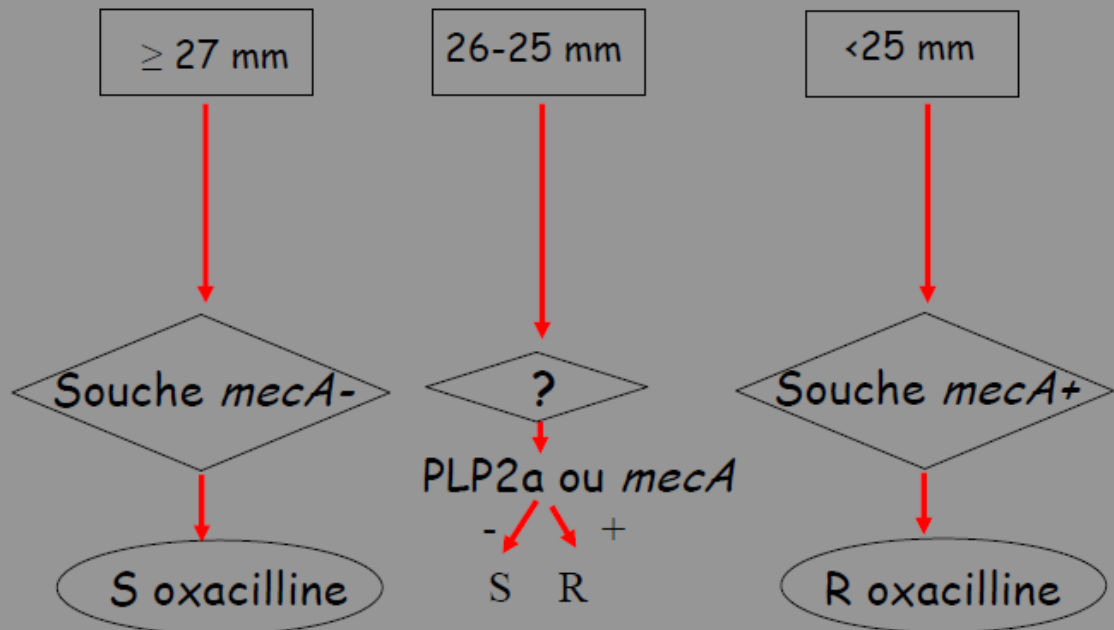


Figure 18 : Arbre décisionnel de la métilino-résistance

### **d.2.1- Emergence des SARM :**

Le SARM « naît » après avoir acquis, par transfert horizontal, un élément génétique mobile particulier appelé « Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* » (SCC*mec*), véhiculant le gène *mecA* codant pour la résistance à la méticilline. D'autres investigations suggèrent que les SARM dériveraient d'un même ancêtre commun. Cependant, on a pu constater, grâce à l'analyse en « multilocus enzyme electrophoresis », « multilocus séquence typing » (MLST) et en électrophorèse en champ pulsé (PFGE) que plusieurs souches de SARM ne sont pas apparentées. Ces résultats sont en faveur d'un transfert horizontal du *mecA* entre des souches appartenant à des lignées génétiques différentes.

L'origine des SARM communautaires (SARM-C) reste à discuter. En effet, l'analyse en MLST a révélé que les souches de SARM-C possèdent un fond génétique commun avec les *S aureus* sensibles à la méticilline (SASM). Ces résultats suggèrent qu'il y ait pu avoir un transfert de l'élément SCC*mec* dans les SASM. Par ailleurs, la dissémination de souches nosocomiales hors de l'hôpital et le transfert plasmidique à des souches réceptrices sensibles favoriserait l'émergence de ces SARM-C. Ainsi, l'émergence des souches de SARM serait une conséquence de ce transfert d'un donneur hospitalier à un récepteur sensible.

L'apparition de SARM, en milieu hospitalier ou dans la communauté, constitue un problème majeur de santé ayant des conséquences cliniques importantes. Leur caractérisation ainsi que la détermination de leur lien de parenté nécessitent

non seulement l'identification du fond génétique par PFGE et MLST mais aussi la détermination des types structuraux de l'élément SCC*mec* véhiculant le gène *mecA* [31-34].

#### **d.2.2- SCC *mec* « Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* » : [35-37]**

Le SCC*mec* correspond à un fragment d'ADN de 21 à 67 kb intégré dans le chromosome de SARM à un site unique appelé *attB<sub>scc</sub>* localisé près de l'origine de réplication du chromosome bactérien. Cette région est un lieu de prédilection pour l'ajout de séquences d'insertion et de transposons, en particulier ceux codant pour la résistance aux antibiotiques. Étant près de l'origine de réplication, dès que cette dernière débute le nombre de copies par cellule de ces éléments est de ce fait doublé en raison du non couplage entre la réplication du chromosome et la division cellulaire. Ceci amplifie l'expression de ces gènes et apporte un avantage pour la cellule bactérienne. Pour ses mouvements, le SCC*mec* porte une paire de gènes codant pour les recombinases A et B appelés « cassette chromosomal recombinase genes A and B » (*ccrAB* ou *ccrA* et *ccrB*). Ces recombinases appartiennent à la famille des « invertases-resolvases » et sont capables de mobiliser cet élément génétique. Compte tenu de sa taille, le SCC*mec* peut être comparé aux îlots de pathogénicité identifiés chez les bacilles Gram-négatif, sauf que cet élément code pour la résistance aux antibiotiques plutôt que pour des facteurs de virulence. De ce point de vue, le SCC*mec* peut être considéré comme des îlots de résistance aux antibiotiques. En plus des déterminants génétiques codant pour la résistance aux b-lactamines et pour sa propre régulation, il contient des sites privilégiés où les plasmides et les

transposons s'intègrent entraînant ainsi l'émergence de nouvelles résistances aux antibiotiques non b-lactamines ainsi qu'aux métaux lourds.

**d.2.3- Polymorphisme génétique de SCC mec :**

Le SCCmec présente une diversité génétique par présence de quatre types majeurs (I-IV) :

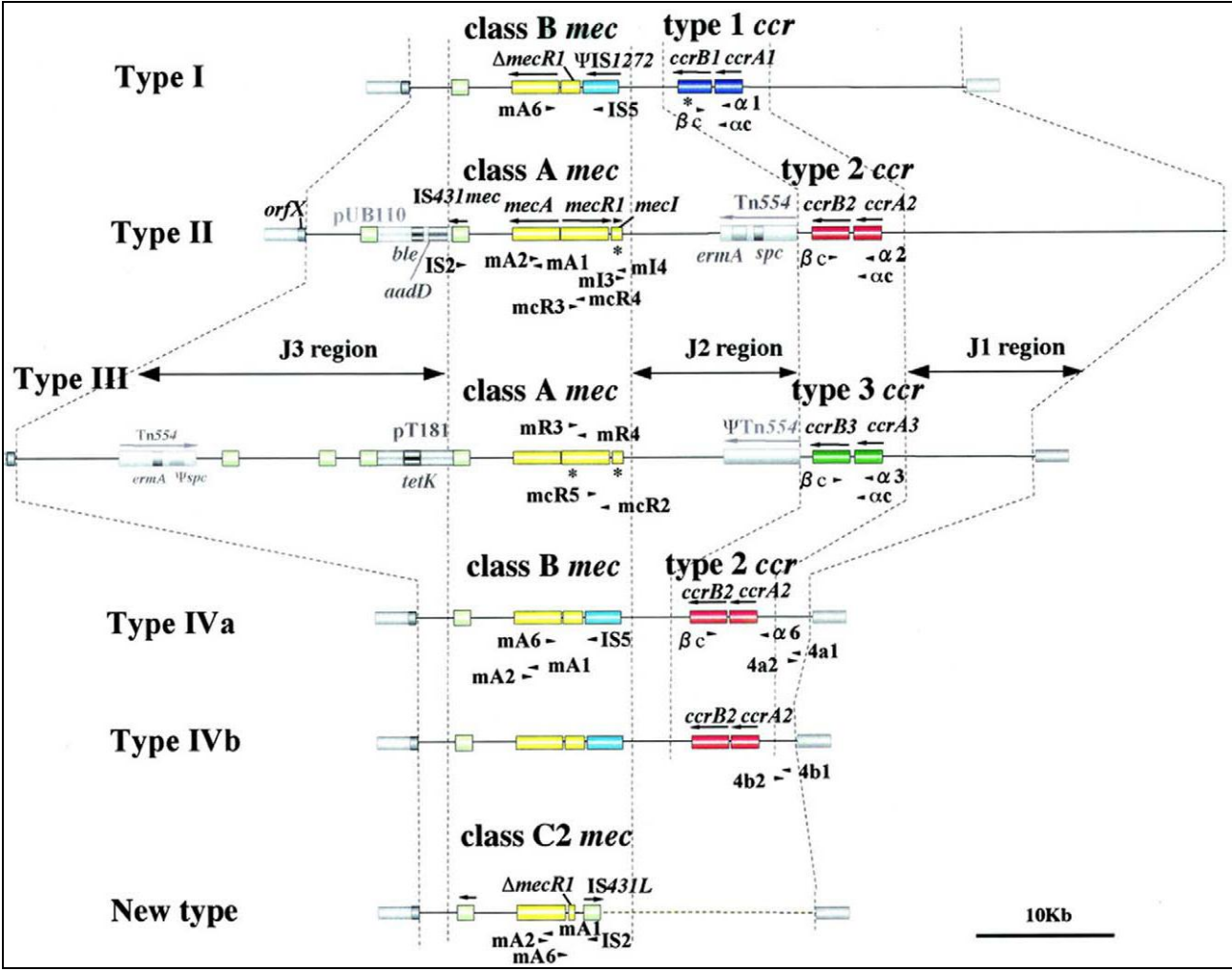


Figure 19: Schéma expliquant le polymorphisme génétique de SCC mec

Le SCCmec est défini par la combinaison entre le type du complexe *ccr* et la classe du complexe *mec*. Le SCCmec type 1 est défini par l'association du *ccr* type 1 avec le complexe *mec* de classe B (*IS1272- dmecR1-mecA*) ; le type II : *ccr* type 2 et complexe *mec* de classe A (*mecI-mecR1-mecA*) ; type III : *ccr* type 3 et complexe *mec* de classe A ; type IV : *ccr* type 2 et complexe *mec* de classe B. Les sous types du SCCmec de type IV sont classés sur la base des différences de séquences au niveau de la région de jonction J1 du SCCmec.

**d.2.4-Types de SCC mec :**

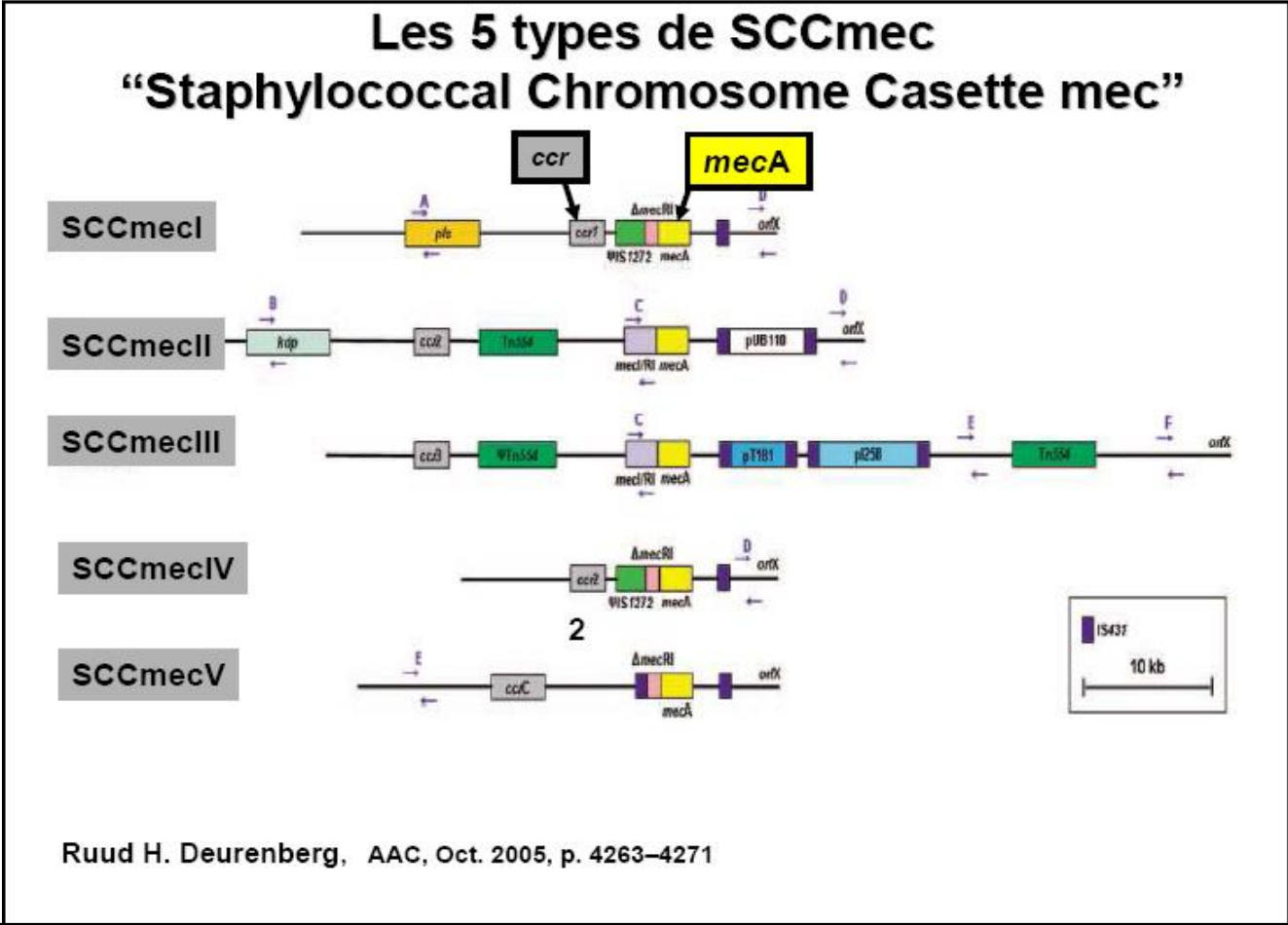


Figure 20 : Schéma des types de SCC mec

## **2-Diagnostic indirect ou sérologique :**

Il se base sur les conséquences induites chez l'hôte (réaction immunologique), à savoir la production d'anticorps. La réaction immunitaire ne se développe qu'à partir d'un délai, de l'ordre de 8 à 10 jours. Par ailleurs la spécificité est relative (réactions croisées).

La sensibilité varie selon le type de technique utilisée: agglutination et ELISA. De plus, en raison d'immunisation active au cours de la vie, il conviendra de demander deux examens sérologiques à deux semaines d'intervalle. Dans d'autres diagnostics, pourront être individualisés les anticorps anti-M et anti-G. Les anticorps sont recherchés, le plus souvent, dans le sang circulant après prise de sang, de l'ordre de 5 à 10 ml sur tube sec sans anti-coagulant. Il existe diverses techniques pour déceler la présence d'anticorps :

- Réaction d'agglutination
- Réaction de déviation ou fixation du complément
- Recherche d'anticorps par ELISA
- Recherche d'anticorps par immunofluorescence
- Recherche d'anticorps par une technique sandwich (Coombs)
- Recherche d'anticorps par une technique de révélation utilisant les globules rouges

### **3-pneumopathie nécrosante : anomalie biologique et diagnostic bactériologique : [38-41]**

Les principales anomalies concernent la numération formule sanguine (NFS). Une leucopénie, parfois très profonde, est fréquente. Lorsqu'elle est inférieure à 3000 leucocytes/ml, la mortalité est de 90%. À de tels niveaux, l'immunité du patient est fortement compromise. Les autres anomalies ne sont pas spécifiques, la CRP est très élevée, la thrombopénie est liée au tableau de sepsis grave. Une élévation de la troponine chez des sujets jeunes sans anomalies de la cinétique segmentaire a également été décrite, concordant avec une myocardite septique. Les prélèvements bactériologiques pulmonaires retrouvent des cocci Gram positifs en grande quantité, les souches isolées peuvent être sensibles à la méticilline, bien que fréquemment associées à l'émergence de clones méticillino-résistants. Les gènes de la LPV sont recherchés par PCR.

## VIII- Commentaire à propos du cas clinique : [42-46]

Dans un récent travail de Gillet et al. Portant sur 50 cas de pneumopathies nécrosantes à LPV+, hémoptysie, érythrodermie et leucopénie étaient décrits comme les principaux facteurs de mauvais pronostic. Tous les patients étaient jeunes et immunocompétents. L'hémoptysie est fortement associée avec une issue fatale ( $p = 0,02$ ) de même que la leucopénie ( $p < 0,001$ ). Le rash érythrodermique est rare lors de cette pneumopathie : 5/50 dans l'étude de Gillet et al. Cependant, elle paraît fortement prédictive de décès (5/5). Dans notre observation, les 3 facteurs de mauvais pronostic décrits par Gillet et al, étaient présents. L'action de la toxine elle-même, puis la prolifération bactérienne in situ semblent être à l'origine des lésions nécrotico-hémorragiques alvéolaires massives qui provoquent les hémoptysies. La leucopénie sévère est une conséquence directe de l'effet leucocytotoxique de la LPV.

Notre cas clinique se caractérisait par un sepsis sévère et une atteinte cutanée avec oedème et des furoncles ces derniers peuvent avoir été le témoin d'un rash cutané, difficilement diagnostiqué sur les peaux noires. Aucune toxine érythrodermique, notamment la TSST-1, n'a été mise en évidence sur la PCR du *S aureus* de notre patient. L'érythrodermie et la leucopénie doivent donc faire évoquer ce type de pneumopathie. De même, la sévérité du tableau clinique avec installation extrêmement rapide d'une détresse respiratoire, d'escarres et d'un amaigrissement majeur doit faire rechercher la toxine. D'autres signes semblent fréquents, comme l'existence d'un syndrome grippal précédant la pneumopathie. Cette infection faciliterait la colonisation de l'appareil respiratoire par le staphylocoque et serait plutôt reliée à un mauvais pronostic.



## **IX- Traitement :**

### **1-Chimiothérapie anti-infectieuse :**

La chimiothérapie anti-infectieuse doit prendre en compte plusieurs particularités : la sensibilité à la méticilline, la diffusion pulmonaire de la molécule, et l'activité modulant l'expression de la toxine. De nombreuses combinaisons d'antibiotiques ont été rapportées dans les cas de pneumopathie nécrosante (vancomycine, clindamycine, linézolide, rifampicine, cotrimoxazole et daptomycine). La LPV, qui possède de puissantes propriétés nécrosantes, semble être une des principales causes de lésions observées au cours des pneumopathies nécrosantes. Or les exotoxines sont produites en phase de croissance stationnaire, où les bêta-lactamines sont peu efficaces. En effet, cette classe d'antibiotique agit sur la synthèse de la paroi, donc surtout en phase de multiplication bactérienne. De plus, il a été montré, in vitro, que les bêta-lactamines (et les glycopeptides à un moindre degré) pouvaient augmenter la sécrétion de LPV en cas de concentration insuffisante. A contrario, dans ces modèles in vitro les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique, comme le linézolide ou la clindamycine, inhibent fortement la sécrétion de LPV, tout comme ils inhibent l'expression de certains facteurs de virulence staphylococciques [47,48]. Les antibiotiques diffusent mal dans des tissus nécrotiques, abcédés et peu vascularisés, comme c'est le cas dans les pneumopathies nécrosantes. Cela est probablement à l'origine de concentrations pulmonaires basses alors même que les concentrations sériques sont normales ou élevées. L'usage de bêta-lactamines pourrait donc aggraver théoriquement les lésions pulmonaires, en particulier à la phase aiguë, là où les lésions sont les

plus importantes. En revanche, à distance de l'épisode aiguë, l'état tissulaire pourrait être plus favorable à son utilisation. En cas de SASM, l'utilisation d'oxacilline (sans substance inhibitrice de la sécrétion de toxine) est donc potentiellement délétère. Le linézolide et la clindamycine sont donc les antibiotiques les plus cités dans cette pathologie. La sensibilité de *S aureus* à la clindamycine est élevée, même en cas de SARM. Le linézolide a montré sa supériorité sur la vancomycine dans les infections graves des parties molles. Sa supériorité décrite dans des essais versus vancomycine dans les pneumopathies nosocomiales n'est pas clairement démontrée du fait d'une mauvaise utilisation de la vancomycine (absence d'optimisation de la dose en fonction des taux sériques, administration discontinue le plus souvent 1 g/12 h) [49]. Le linézolide a une meilleure diffusion pulmonaire que la vancomycine (molécules fortement polaires et poids moléculaire élevé). La vancomycine, bien qu'utilisée avec des concentrations sériques efficaces, est régulièrement en échec dans les pneumopathies à *S aureus*. La clindamycine et le linézolide ont une action synergique. Pour les souches résistantes à l'érythromycine, l'utilisation de clindamycine peut être envisagée uniquement après avoir éliminé le portage du gène *erm* par *S aureus* avec un test d'induction de résistance, cependant sa spécificité n'est pas parfaite. La daptomycine, qui a la particularité d'être très rapidement bactéricide, a été utilisée avec succès dans un cas compliqué de pneumopathie nécrosante avec métastases septiques diffuses sous antibiothérapie. Cependant, son utilisation en première intention est déconseillée du fait d'une inactivation de la molécule par le surfactant pulmonaire. Si la sensibilité des souches de SARM sécrétrices de LPV à la tigécycline est très élevée, aucune utilisation en cas de pneumopathie nécrosante n'a été rapportée

et sa place dans les pneumopathies à SARM en général n'est pas encore établie [50].

En pratique, l'antibiothérapie empirique doit être active contre le SARM, même si l'incidence des SARM communautaires reste faible en France contrairement aux États-Unis [51].

Compte tenu de la faible diffusion pulmonaire des glycopeptides et du rôle très probable de la toxine dans la genèse des lésions pulmonaires, la vancomycine doit être associée à un antibiotique bloquant la synthèse de la LPV comme la clindamycine ou le linézolide. Il est également nécessaire, avant la documentation bactériologique complète, d'utiliser une bêta-lactamines active contre *S pneumoniae* et *S pyogènes* telle qu'une céphalosporine de troisième génération, car ces deux germes demeurent le plus fréquemment en cause dans les pneumopathies sévères du sujet jeune. L'antibiothérapie sera adaptée, le cas échéant, aux résultats de l'antibiogramme de *S aureus*, notamment s'il s'agit d'une souche sensible à la méticilline (la vancomycine sera remplacée par une bêtalactamines antistaphylococciques). Ces associations neutralisent l'effet potentiellement délétère de la prescription isolée de bêta-lactamines. La durée optimale de l'antibiothérapie n'est pas certaine.

Cependant, beaucoup de cas rapportent une éradication difficile avec la nécessité d'augmenter la durée habituelle de traitement entre trois et quatre semaines.

## 2-Thérapeutiques adjuvantes :

Un certain nombre de thérapeutiques adjuvantes ont été proposées ces dernières années dans l'espoir d'améliorer un pronostic très sombre. Les immunoglobulines intraveineuses sont proposées comme adjuvants dans les chocs toxiques streptococciques et staphylococciques. Elles comportent des anticorps dirigés contre les deux sous unités de la LPV, elles bloquent l'action lytique de la LPV in vitro et leur action est temps et concentration dépendante. La prescription précoce a un intérêt théorique puisqu'elle limiterait l'aggravation des lésions parenchymateuses. Très peu de cas cliniques rapportent leur utilisation. La dose idéale n'est pas connue, une extrapolation de celle recommandée pour les chocs toxiques streptococciques et staphylococciques semble acceptable. Nous avons observé une excellente réponse en combinant des antibiotiques ciblant la toxine et des immunoglobulines intraveineuses (IGIV) à la dose de 1 g/kg par jour pendant deux jours.

La cinétique de la leucopénie extrême (aucun PNN retrouvé à 8h puis 1400PNN moins de 24 heures après le début des IGIV) était en faveur d'une efficacité franche des IGIV [52,53].

Les antioxydants ont l'intérêt théorique de réduire les lésions secondaires dues au stress oxydatif engendré par la libération massive d'espèces réactives à l'oxygène. Certains antioxydants comme le sélénium ont d'ailleurs montré une baisse de mortalité chez les patients en choc septique, en particulier chez ceux atteints de CIVD.

L'hypoxémie est constante dans les formes sévères, et conduit souvent à la mort. En favorisant le recrutement alvéolaire à basse pression (donc sans augmenter les lésions pulmonaires), le décubitus ventral pourrait être intéressant.

L'oxygénation extracorporelle (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) est une assistance temporaire théoriquement proposable. Pour le moment, son utilisation dans les pneumopathies nécrosantes reste anecdotique et d'efficacité modérée. L'utilisation de protéine C activée, recommandée en cas de choc septique, doit être extrêmement prudente dans les pneumopathies nécrosantes. En effet, les hémoptysies pouvant s'aggraver rapidement sont extrêmement fréquentes.

Enfin l'isolement géographique des patients atteints de pneumopathie nécrosante à *S aureus* est nécessaire, en effet des cas de pneumopathie nosocomiale à *S aureus* LPV+ ont été décrits ainsi qu'un cas de transmission au personnel soignant [54,55].

## **X- Prévention : [56-60]**

### **1-Prévention de la sélection des *S aureus* (SARM) par l'utilisation d'une politique raisonnée de l'antibiothérapie :**

#### **1.1-En antibiothérapie curative :**

Il est aujourd'hui bien établi qu'une large proportion des traitements antibiotiques administrés à l'hôpital est soit inutile, soit inappropriée. Ceci a été montré en pédiatrie mais c'est principalement dans les établissements de long séjour ou les antibiotiques représentent environ 40% de l'ensemble des médicaments administrés par voie générale que le phénomène a particulièrement été bien étudié. D'après certains auteurs, 25 à 75% des antibiotiques administrés par voie générale seraient prescrits de manière inappropriée. L'exemple des fluoroquinolones en long séjour illustre bien ce problème. Une étude menée dans une maison de retraite médicalisée a montré que leur prescription n'était appropriée que dans 25% des cas. De plus, lorsque la prescription était appropriée, la durée du traitement ou la posologie ne l'était pas dans la plupart des cas. D'après une étude récente réalisée aux Etats-Unis dans un hôpital universitaire, 30% des journées du traitement antibiotique administré chez 129 patients étaient inutiles. Les principales raisons identifiées étaient des durées trop longues du traitement, des indications non bactériennes ou non infectieuses, et le traitement de simples colonisations.

## **1.2-En antibioprophylaxie :**

Plusieurs études ont également identifié des pratiques non-conformes en antibioprophylaxie chirurgicale. L'une des principales causes de non-conformité est la prolongation de l'administration des antibiotiques au-delà de 48 heures. Or, L'antibioprophylaxie prolongée représente un risque de sélection de bactéries résistantes. Une étude récente réalisée en France sur la conformité cumulée de l'antibioprophylaxie des prothèses totales de hanche en première intention évaluée sur les critères suivants : administration d'un antibiotique approprié, posologie, délai entre l'administration et l'incision, durée totale de l'antibioprophylaxie était de 66,9%. De plus, cette conformité chutait à 29,4% pour les patients allergiques aux bêta-lactamines.

## **2- Prévention de la transmission des SARM :**

L'évaluation récente d'une politique de maîtrise de la diffusion des SARM (comportant à la fois une campagne de promotion de l'hygiène des mains, la mise en place de prélèvements de dépistage cible des porteurs de SARM à l'admission, le respect systématique des précautions contacts et de l'isolement géographique, et la décontamination systématique des patients porteurs) dans un établissement à forte endémie s'est avérée particulièrement efficace.

## 2.1-Précautions contact (mesures barrières) :

### a- hygiène des mains :

L'hygiène des mains est considérée comme la pierre angulaire de la prévention de la transmission des micro-organismes. Sa promotion présente une importance majeure pour de nombreux spécialistes. Un modèle mathématique a montré qu'une augmentation de 12% de l'observance de l'hygiène des mains pouvait compenser l'influence sur la transmission des SARM, de la surcharge de travail due à une diminution des effectifs en personnel dans un service de réanimation. Cependant, de nombreuses études ont montré que son observance était faible. Dans une étude réalisée dans les Hôpitaux de Genève, Pittet *et al*, ont montré que cette observance diminuait lorsque la fréquence des opportunités de lavage des mains augmentait. Les principales raisons identifiées pour ce défaut d'observance sont le manque de temps, la mauvaise tolérance aux agents antiseptiques et la difficulté d'accès aux installations prévues pour le lavage des mains. Cependant, plusieurs études ont montré que la pratique de la désinfection des mains par friction utilisant des solutions hydro alcooliques (SHA) permettait d'obtenir une bonne efficacité sur la réduction de la contamination microbienne des mains et facilitait l'amélioration de l'observance de l'hygiène des mains. La supériorité de l'efficacité de la friction alcoolique sur le lavage simple des mains (savon non antiseptique) a été démontrée par deux études. Plus récemment, la supériorité de la friction alcoolique sur le lavage antiseptique des mains a été mise en évidence par un essai clinique randomisé réalisé dans 3 services de réanimation. Dans cette étude, la diminution de la contamination des mains était significativement plus importante en cas de friction alcoolique (83% vs. 58%).



Après la mise en place d'un programme d'information et la mise à disposition de SHA, Bischoff *et al*, ont noté une amélioration significative de l'hygiène des mains dans deux unités de soins intensifs et un service de médecine d'un hôpital de Virginie. De plus, cette observance a augmenté lorsque le nombre de dispositifs distributeurs de SHA est passé de 1 pour 4 lits à 1 par lit. Dans les hôpitaux de Genève, Hugonnet *et al*, ont organisé une campagne de promotion de l'hygiène des mains, avec affichage de posters, distribution de flacons individuels de SHA, évaluation de l'observance de l'hygiène des mains, et restitution des résultats de cette évaluation aux services de soins. A la suite de ces mesures, la consommation des SHA a été multipliée par 4 alors que la fréquence du lavage des mains classique est restée stable.

### **b- Port des gants :**

Le port des gants fait partie des précautions standard recommandées pour la protection du personnel vis-à-vis du sang et des liquides biologiques.

### **c- Port du masque :**

Le port du masque ne fait plus partie des précautions barrières recommandées pour la maîtrise de la diffusion du SARM, sauf en cas d'infection respiratoire avec sécrétions potentiellement contaminantes (expectorations ou aspirations trachéo-bronchiques).

## **2.2- Isolement géographique :**

La nécessité de l'isolement géographique (hospitalisation en chambre individuelle) est discutée. L'hospitalisation des patients en chambre individuelle présente l'inconvénient majeur d'immobiliser des chambres et d'entraver le bon fonctionnement des services.

Harstein *et al*, ont rapporté une réduction de la transmission nosocomiale de SARM avec une politique de prévention basée sur l'isolement en chambre individuelle et le port de gants, sans mise en place d'une stratégie de dépistage à l'admission. Cependant, malgré la diminution des cas acquis, des épisodes épidémiques ont continué à survenir. L'isolement géographique a également fait partie des mesures mises en place dans d'autres politiques de prévention ayant montré leur efficacité au moins de manière transitoire.

## **2.3- Principes et limites de la décolonisation :**

Parmi les nombreuses modalités d'éradication de la colonisation nasale à SARM qui a été testée, l'utilisation de la mupirocine par voie intra-nasale est aujourd'hui considérée comme la plus efficace.

La mupirocine a fait preuve de son efficacité versus placebo dans l'éradication du portage nasal de SARM parmi le personnel soignant, chez les patients en hémodialyse ou en dialyse péritonéale, et chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine. En revanche, dans un essai randomisé en double aveugle, la mupirocine n'a pas fait preuve de son efficacité dans l'éradication des colonisations à SARM sur sites multiples. Les auteurs ont ainsi

suggéré que l'usage de la mupirocine soit réservé aux patients exempts de colonisations chroniques extra-nasales.

Il n'existe pas de consensus pour l'utilisation de la mupirocine pour la décolonisation systématique des patients porteurs. L'utilisation de mupirocine a été associée à une diminution significative des infections nosocomiales endogènes à SARM dans un service de réanimation du CHU de Besançon et elle a également été associée à une réduction de l'incidence des bactériémies à SARM. De plus, une étude randomisée en double aveugle a montré qu'un traitement de 2 semaines permettait la diminution de la colonisation et la prévention des infections à SARM. Cependant, des politiques de maîtrise de la diffusion des SARM n'utilisant pas le traitement par la mupirocine ont permis de réduire la fréquence des infections et du portage. Le caractère indispensable de cette mesure reste donc à démontrer, d'autant plus qu'elle n'est pas sans inconvénient.

## **2.4- Entretien de l'environnement :**

D'une manière générale, les établissements doivent mettre en place des protocoles de nettoyage et de désinfection pour maîtriser la contamination environnementale par des germes multirésistants. Le nettoyage doit être plus fréquent et minutieux pour les surfaces fréquemment en contact avec les mains des patients et du personnel, comme les barres de lits et les poignées de portes mais également les téléphones et les claviers d'ordinateurs. L'utilisation de produits détergents désinfectants courants est suffisante. En effet, la résistance aux antibiotiques n'est pas associée à la résistance aux produits désinfectants. L'efficacité de cette mesure n'a pas été prouvée par des études contrôlées. Cependant, l'addition d'un nettoyage énergique de l'environnement à un programme de lutte contre les SARM déjà très complet a permis de contrôler une épidémie de SARM. Parallèlement, de nouvelles techniques de décontamination par la vapeur de peroxyde d'hydrogène ont été décrites et ont fait la preuve de leur efficacité, en particulier dans l'éradication de SARM persistant dans l'environnement.

# *CONCLUSION*

Le *Staphylococcus aureus* est responsable chez l'homme de deux tableaux pathologiques principaux : les infections suppuratives et les maladies toxiques, un faible pourcentage de *S aureus* est sécréteur de Leucocidine de Panton et Valentine, cette toxine est impliquée dans des infections cutanées, des furonculoses et un tableau beaucoup plus grave : la pneumopathie nécrosante. Elle touche des sujets immunocompétents en parfaite santé.

La précision du tableau clinique est assez récente, les pneumopathies nécrosantes à *S aureus* LPV+ sont caractérisées par l'association de fièvre, hémoptysies, infiltrats alvéolaires multilobaires, leucopénie et une aggravation extrêmement grave .L'évolution se fait le plus souvent vers un choc ou une hypoxémie réfractaire.

Ce type de pneumopathie peut être dû au *S aureus* sensible à la méticilline LPV+ mais aussi au *S aureus* résistant à la méticilline LPV+.

Généralement, le taux d'émergence de SARM communautaire varie selon les continents : fort en USA et l'Algérie, faible en Europe sauf la Grèce ayant un taux élevé.

Pour traiter cette pathologie il ya deux types de traitement citant la chimiothérapie anti-infectieuse qui doit prendre en compte plusieurs particularités : la sensibilité à la méticilline, la diffusion pulmonaire de la molécule, et l'activité modulant l'expression de la toxine. De nombreuses combinaisons d'antibiotiques ont été rapportées dans les cas de pneumopathie nécrosante (vancomycine, clindamycine, linézolide, rifampicine, cotrimoxazole et daptomycine).

En plus de la chimiothérapie anti-infectieuse il ya ce qu'on les appelle les thérapeutiques adjuvantes dont Les immunoglobulines intraveineuses qui sont proposées comme adjuvants dans les chocs toxiques staphylococciques. Elles comportent des anticorps dirigés contre les deux sous unités de la LPV, elles bloquent l'action lytique de la LPV in vitro et leur action est temps et concentration dépendante.

Les spécificités épidémiologiques, cliniques et biologiques différencient nettement les pneumopathies nécrosantes à *S aureus* des autres pneumopathies. L'évolution fulminante d'une pneumopathie communautaire touchant un enfant ou un adulte jeune en bonne santé doit probablement faire évoquer une pneumopathie nécrosante. Compte tenu de la gravité des pneumopathies nécrosantes à *S aureus*, l'utilisation probabiliste d'une antibiothérapie réduisant l'expression de la toxine ainsi que les immunoglobulines intraveineuses semble justifiée. La mise en place d'un traitement spécifique ne doit pas attendre le typage de la souche de *S aureus*.

# *RESUMES*





**Titre :** la pneumopathie nécrosante à *Staphylococcus aureus* producteur de Leucocidine de Panton et Valentine d'origine communautaire à propos d'un cas clinique

**Auteur :** HAIDARA WAFAA

**Mots clés :** pneumopathie nécrosante, communautaire, *S aureus*, leucocidine de Panton et Valentine

La pneumopathie nécrosante à *Staphylococcus aureus* sécréteur de Leucocidine de Panton-Valentine présente une entité spéciale dans les infections pulmonaires qui s'aggrave au cours du temps et dans les divers territoires du monde y compris le Maroc (objet de notre observation).

Notre objectif est de traiter un cas clinique de pneumopathie nécrosante à *S aureus* LPV+ déclaré à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V à Rabat présentant le premier cas apparu au Maroc, il s'agit d'un patient de 35 ans admis en réanimation chirurgicale le 04/05/2009 pour un sepsis sévère suite à une arthrite septique du genou gauche associé à une pneumopathie.

L'évolution de l'état a été marquée par une défaillance multiviscérale et en fin décès du malade. Cette souche a été envoyé le 05/06 /2009 au centre national de référence des staphylocoques à Lyon pour complément et recherche de toxines et qui a objectivé que la souche était un *S aureus* sensible à la méticilline (SASM) d'origine communautaire. Dans le cadre du traitement de cette il ya la chimiothérapie anti-infectieuse plus les thérapeutiques adjuvantes citant les immunoglobulines par voie intraveineuse. La prophylaxie consiste à utiliser l'antibioprophylaxie plus des mesures à prendre luttant par conséquent contre la diffusion de *S aureus*.

## ملخص

الإلتهاب الرئوي النخري الناتج عن المكورات العنقودية الذهبية المفرزة لسمين لوكوسيديين بانتن وفلنتين تمثل ميزة خاصة في التعفن الرئوي التي تتفاقم مع مرور الوقت وفي مختلف بقاع العالم و من بينها المغرب (محور ملاحظتنا).

هدفنا معالجة حالة سريرية لالتهاب رئوي نخري ناتج عن المكورات العنقودية الذهبية المفرزة للوكوسيديين بانتن وفلنتين والتي أعلن عنها في المستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط، وتعتبر أول حالة ظهرت بالمغرب وهو مريض عمره 35 سنة تم قبوله في قسم الإنعاش الجراحي بتاريخ 2009/05/40، لإصابته بإنتان حاد نتيجة لالتهاب مفصلي تعفني ناتج عن كسر الركبة اليسرى مصاحباً لالتهاب رئوي.

تطور الحالة تميز بفشل مختلف الأعضاء مؤدي لموت المريض، هذه السلالة أرسلت بتاريخ 2009/06/05 للمركز الوطني المرجعي للمكورات العنقودية بمدينة ليون من أجل البحث عن السمين والتي أثبتت أن السلالة هي مكورة عنقودية ذهبية حساسة للميتيسيلين من أصل مجتمعي.

في إطار علاج هذا المرض هناك العلاج الكيميائي المضاد للتعفن، زيادة على العلاجات المساعدة نذكر منها مضادات الأجسام عن طريق الوريد، تشمل التدابير الوقائية استخدام العلاج الوقائي للمضادات الحيوية بالإضافة إلى الاحتياطات التي يجب اتخاذها من أجل الحد من انتشار هذا النوع الجرثومي

## Abstract

**Title:** Necrotizing pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* producing Leukocidin Panton and Valentine home community about a case Clinique

Author: HAIDARA WAFAA

Keywords: Community, Leukocidin Panton and Valentine, Necrotizing pneumonia, *Staphylococcus aureus*

Necrotizing pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* secreting Leukocidin Panton-Valentine has a special entity in the lung infections that worsens over time and in the various territories of the world including Morocco (subject of our observation).

Our goal is to treat a clinical case of necrotizing pneumonia caused by *staphylococcus aureus* Leukocidin producing Panton and Valentine told the military instruction hospital Mohammed V in Rabat with the first cases appeared in Morocco, he is a patient 35 years admitted in surgical intensive care on 04/05/2009 for severe sepsis following a septic arthritis post-traumatic left knee associated with pneumonia.

The evolution of state was marked by multiorgan failure and ultimately death of the patient. This strain was sent on 05/06 / 2009 National Reference Center for Staphylococci in Lyon for further research and toxins and has objectified the strain was *Staphylococcus aureus* sensitive to methicillin of community origin.

In the treatment of this disease, there is the anti-infective chemotherapy plus adjuvant therapy citing intravenous immunoglobulin. Prophylaxis is to use more of the antibiotic action therefore fighting against the spread of this bacterial species.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES:**

- [1] **Kuroda M, Uchiyama I, Baba T, et al.** whole genome sequencing of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* .Lancet **2001**; 357: 1225-40
- [2] **Jarraud S, Peyrat MA, Lim A, et al.** Egca highly prevalent operon of enterotoxin gene. Formis a putanol **2001**; 166:669-77
- [3] **Chambers HF.** The changing epidemiology of *staphylococcus aureus*. Emerging infect Dis **2001**; 2:178-82
- [4] **Christof von E, Karsten B, Konstanze M, Holger S, Georg P.** Nasal carriage as a source of bacteremia. Med J **2001**; 344: 11-16
- [5] **Bilan CNR des staphylocoques 2003-2004-2006-2007-2008**
- [6] **L'Observatoire National d'Épidémiologie de Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) 2004-2008**
- [7] **Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among patients in the emergency department. N Engl J Med **2006**; 355:666-74
- [8] **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza: Louisiana and Georgia. MMWR Morb Mortal Wkly Rep **2007**; 56:325–2

[9] **Bentzmann S, Tristan A, Etienne J, Brousse N, Vandenesch F, Lina G.** *Staphylococcus aureus* isolates associated with necrotizing pneumonia bind to basement membrane type I and IV collagens and laminin. *J Infect Dis* **2004**; 190:1506–15

[10] **Labandeira-Rey M, Couzon F, Boisset S, Brown EL, Bes M, Benito Y, et al.** *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science* **2007**; 315:1130–3

[11] **Gomez MI, Lee A, Reddy B, Muir A, Soong G, Pitt A, et al.** *Staphylococcus aureus* protein A induces airway epithelial inflammatory responses by activating TNFR1. *Nat Med* **2004**; 10:842–8

[12] **Kaneko J, Kamio Y.** Bacterial two-component and hetero-heptameric pore forming cytolytic toxins: structures, pore-forming mechanism, and organization of the genes. *Biosci Biotechnol Biochem* **2004**; 68:981–1003

[13] **Etienne J.** Panton-Valentine Leukocidin: a marker of severity for *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* **2005**; 41:591-3

[14] **Issartel B, Tristan A, et al.** Frequent carriage of panton-valentine leucocidin genes by staphylococcus aureus isolates from surgically drained abscesses. *J Clin Microbiol* **2005**; 43:3203-7

[15] **Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, Mehdi S, Perlroth J, Bayer AS, et al.** Necrotizing fasciitis caused by community-associated

methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. N Engl J Med **2005**; 352:1445–53

[16] **Adem P, Montgomery C, Husain AN, Koogler TK, Arangelovich V, Humilier M, et al.** *Staphylococcus aureus* sepsis and the Waterhouse-Fridericjzen syndrome in children. N Engl J Med **2005**; 353:1245–51

[17] **Peleg AY, Munckhof WJ.** Fatal necrotising pneumonia due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Med J **2004**; 181: 228–29.

[18] **Risson DC, O'Connor ED, Guard RW, et al.** A fatal case of necrotising pneumonia due to community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Med J **2007**; 186: 479–80.

[19] **Gillet Y, Dohin B, Dumitrescu O, Lina G, Vandenesch F, Etienne J, et al.** Infections ostéoarticulaires à staphylocoques dorés sécréteurs de la leucocidine de Panton-Valentine. Arch Pediatr **2007**; 14:102–7

[20] **Hamilton S, Bryant A, Carroll K, et al.** In vitro production of Panton-Valentine Leukocidin among strains of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* causing diverse Infectious .Clinical Infect Dis **2007**;45:1550-58

[21] **Francis J, Doherty M, et al.** Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine Leukocidin genes. *Clinical Infect Dis* **2005**;40:100-7

[22] **Berger-Bachi B.** Resistance mechanism of Gram-positive bacteria. *Inj Med Microbiol* **2002**; 292:27-35

[23] **Martres P, Thibault M, Lemann F.** Surveillance des bactéries multirésistantes: diminution significative du taux et de l'incidence de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) dans un centre hospitalier général entre 1999-2001. *Pathol Biol* **2003**; 51:474-8

[24] **Katayama Y, Zhang H, Hong D, Chambers H.** Jumping the barrier to  $\beta$ -lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* **2003**; 185: 5465-72

[25] **Naimi T, LeDell K, Como-Sabetti K, Borchardt S, Boxrud D, Etienne J, et al.** Comparison of community- and healthy care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* **2003**; 290:2976-84

[26] **Eady E, Cove J.** Staphylococcal resistance revisited community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging problem for the management of skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis* **2003**; 16:103-24

[27] **Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K.** Genetic organization of the chromosome region surrounding *mecA* in clinical staphylococcal strains: role of IS431-mediated *mecI* deletion in expression of resistance in *mecA*-carrying, low-level methicillin-resistant *Staphylococcus haemolyticus*. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**; 45:1955–63

[28] **Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, et al.** Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* **2003**; 9:978–84

[29] **Tristan A, Bes M, Meugnier H, Lina G, Bozdogan B, Courvalin P, et al.** Global distribution of Panton-Valentine leukocidin: positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 2006. *Emerg Infect Dis* **2007**; 13:594–600

[30] **Naas T, Fortineau N, Spicq C, Robert J, Jarlier V, Nordmann P.** Three-year survey of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* producing Panton-Valentine leukocidin in a French university hospital. *J Hosp Infect* **2005**; 61:321–9



[31] **Nour M, Mastouri M, Ben Nejma M.** Staphylocoque doré résistant à la méticilline: émergence et bases moléculaires de la résistance. *Pathologie Biologie* **2005** ; 53 : 334-40

[32] **Witte W, Braulke C, et al.** Emergence of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* with Panton-Valentine Leukocidin genes in central Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2005**; 24:1-5

[33] **Charlesbois ED, Ledreau Remington F, et al.** Origine of community strains of methicillin-resistant *staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* **2004**; 39:47-54

[34] **Branger C, Gardye C, Deschamps C, Lambert N.** Genetic relationship between methicillin-sensitive and methicillin-resistant *staphylococcus aureus* strains from France and from international sources. *J Clin Microbiol* **2003**; 41: 2946-51

[35] **Ito T, Ma XX, Takeuchi F, Okuma K, Yuzawa H, Hiramatsu K.** Novel type V staphylococcal cassette chromosome mec driven by a novel cassette chromosome recombinase. *Antimicrob Agents Chemother* **2004** ; 48 :2637-51

[36] **Ito T, Katayama Y, Asada K, et al.** Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome mec integrated in the

chromosome in methicillin-resistant *staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother **2001** ; 45 : 1323-36

**[37] Reischl U, Tuohy MJ, Hall GS, Procop GW, Lehn N, Linde H.** Rapid detection of Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* by real-time PCR targeting the lukS-PV gene. Eur J Clin Microbiol Infect Dis **2007**; 26:131–5

**[38] Genestier AL, Michallet MC, Prevost G, Bellot G, Chalabreysse L, Peyrol S, et al.** *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin directly targets mitochondria and induces Bax-independent apoptosis of human neutrophils. J Clin Invest **2005**; 115:3117–27

**[39] Vayalunkal JV, Whittingham H, Vanderkooi O, Stewart TE, Low DE, Mulvey M, et al.** Necrotizing pneumonia and septic shock: suspecting CAMRSA in patients presenting to Canadian emergency departments. CJEM **2007**; 9:300–3

**[40] Frazee BW, Salz TO., Lambert L. Perdreau-Remington F .** Fatal community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in an immunocompetent young adult. Ann Emerg Med **2005**; 46: 401–04

**[41] Torell E, Molin D, Tano E, Ehrenborg C, Ryden C.** Community-acquired pneumonia and bacteraemia in a healthy young woman caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carrying the

genes encoding Panton-Valentine leukocidin (PVL). Scand J Infect Dis **2005**; 37:902–04

[42] **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

[43] **Gillet Y, Vanhems P, Lina G, et al.** Factors predicting mortality in necrotizing community acquired pneumonia caused by *staphylococcus aureus* containing panton-valentine leucocidin. Clin infect Dis **2007**; 45:315-21

[44] **Morgan M.** *Staphylococcus aureus*, Panton-Valentine leukocidin, and necrotizing pneumonia. BMJ **2005**; 331:793–4

[45] **Conzalez BE, Hulten KG, Dishop MK, et al.** Pulmonary manifestations in children with invasive community acquired *staphylococcus aureus* infection. Clin infect Dis **2005**; 41:583-9

[46] **Alonso-tarres C, et al.** Favorable outcome of pneumonia due to Panton-Valentine Leukocidin producing *staphylococcus aureus* associated with hematogenous origin and absence of flu-like illness. Eur J Clin Microbiol Infect Dis **2005**; 24:756-9

[47] **Holmes A, Ganner M, McGuane S, Pitt TL, Cookson BD, Kearns AM.** *Staphylococcus aureus* isolates carrying Panton-Valentine leukocidin genes in England and Wales: frequency, characterization, and association with clinical disease. *J Clin Microbiol* **2005**; 43:2384–90

[48] **Gemmell CG, Ford CW.** Virulence factor expression by Gram-positive cocci exposed to subinhibitory concentrations of linezolid. *J Antimicrob Chemother* **2002**; 50:665–72

[49] **Micek ST, Dunne M, Kollef MH.** Pleuropulmonary complications of Panton-Valentine leukocidin-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: importance of treatment with antimicrobials inhibiting exotoxin production. *Chest* **2005**; 128:2732–8

[50] **Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C and Linezolid CSSTI Study Group.** Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* **2005**; 49: 2260–66

[51] **Dumitrescu O, Boisset S, Badiou C, Bes M, Benito Y, Reverdy ME, et al.** Effect of antibiotics on *Staphylococcus aureus* producing Panton-Valentine leukocidin. *Antimicrob Agents Chemother* **2007**; 51:1515–9

[52] **Stevens DL, Ma Y, Salmi DB, McIndoo E, Wallace RJ, Bryant AE.** Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Infect Dis **2007**; 195:202–11

[53] **Scheetz MH, Wunderink RG, Postelnick MJ, Noskin GA.** Potential impact of vancomycin pulmonary distribution on treatment outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. Pharmacotherapy **2006**; 26:539–50

[54] **Levin TP, Suh B, Axelrod P, Truant AL, Fekete T.** Potential clindamycin resistance in clindamycin-susceptible, erythromycin-resistant *Staphylococcus aureus*: report of a clinical failure. Antimicrob Agents Chemother **2005**; 49:1222–4

[55] **Schefold JC, Esposito F, Storm C, Heuck D, Krüger A, Jörres A, et al.** Therapy-refractory Panton Valentine Leukocidin-positive community acquired methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* sepsis with progressive metastatic soft tissue infection: a case report. J Med Case Reports **2007**; 1:165

[56] **Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD.** Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. J Infect Dis **2005**; 191: 2149–52

[57] **Dumitrescu O, Badiou C, Bes M, Reverdy ME, Vandenesch F, Etienne J, et al.** Effect of antibiotics, alone and in combination, on Panton-

Valentine leukocidin production by a *Staphylococcus aureus* reference strain. Clin Microbiol Infect **2008**; 14:384-389

**[58] Gauduchon V, Cozon G, Vandenesch F, Genestier AL, Eyssade N, Peyrol S, et al.** Neutralization of *Staphylococcus aureus* Panton Valentine leukocidin by intravenous immunoglobulin in vitro. J Infect Dis **2004**; 189:346–53

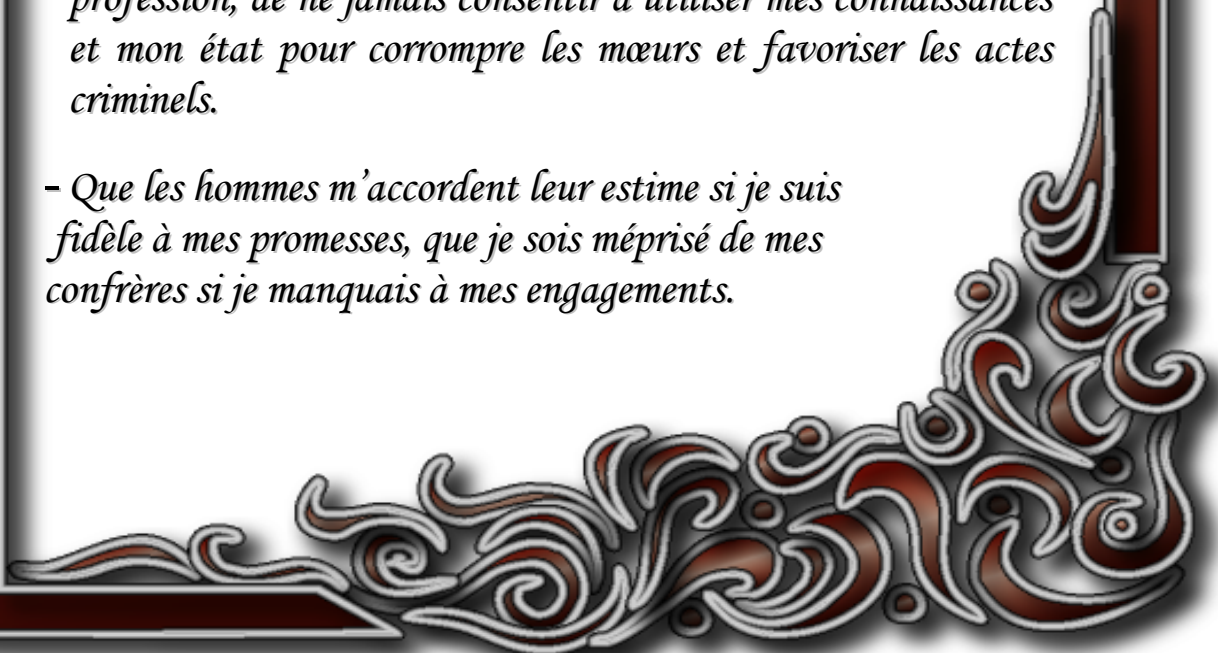
**[59] Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, Lehmann C, Spes CH, Abel P, et al.** Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. Crit Care Med **2007**; 35:118–26

**[60] Creech CB, Johnson BG, Bartilson RE, Yang E, Barr FE.** Increasing use of extracorporeal life support in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sepsis in children. Pediatr Crit Care Med **2007**; 8:231–5

## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

### قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

شهادتي " والله على ما أقول



جامعة محمد الخامس

كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 09

سنة: 2010

الإلتهاب الرئوي النخري الناتج عن الكريات العنقودية  
الذهبية المفرزة للوكوسيديين بانتن وفلنتين من أصل مجتمعي  
من خلال دراسة حالة سريرية

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

## وفاء حيضرة الأنسة:

المزادة في 27 شتنبر 1984 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مجتمعي – لوكوسيديين بانتن وفلنتين – الإلتهاب الرئوي النخري –

الكريات العنقودية الذهبية.

## تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ مبرز في علم الأحياء الدقيقة

السيد: لحسن الصافي

أستاذ في الإنعاش و التخدير

السيد: عبد الرحمان الغرفي إسماعيلي

أستاذ مبرز في أمراض الرئة والسل

مشرف

أعضاء

}