

Année : 2023

Thèse N° : 053

La thérapeutique des infections toxiques à Cocci Gram positif appliquée à la LPV sécrétée par le Staphylocoque aureus.

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : // /2023

PAR

Monsieur Mohamed El Hakim EL FADALI

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie*

Mots Clés : Leucocidine de Panton-Valentine. Toxines. Staphylococcus aureus. Cocci Gram Positif. Traitement

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالَ سُبْحَانَكَ اللَّهُمَّ إِنَّا كُنَّا
إِنبَاءً نَبَتْ الْعِلْمِ الْحَكِيمِ

صِدْقِ اللَّهِ الْعَظِيمِ



DOYENS HONORAIRES :

- 1962 _ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOU
1997 _ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*

Professeur Brahim LEKEHAL

- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines*

Professeur Amal THIMOU

- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Taoufiq DAKKA

- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Younes RAHALI

- *Secrétaire Général*

Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*

Mr. Abdellah KHALED

- *Chef du Service des Affaires Etudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*

Mr. Najib MOUNIR

- *Chef du service des Finances*

Mr. Rachid BENNIS

- *Chef du Service Informatique*

Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat
Pharmacologie Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat
Pharmacologie- Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – Directeur du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER-RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim* Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham* Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna Néphrologie
Pr. BENELBARHDADI Imane Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed* Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane* Radiologie
Pr. CHAT Latifa Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik Chirurgie-Pédiatrique Directeur Hôp. d'Enfants Rabat
Pr. EL OUNANI Mohamed Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi* Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat
Pr. KABIRI EL Hassane* Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar Traumatologie orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim Chirurgie Vasculaire Périphérique –Doyen de la FMPR
Pr. MEDARHRI Jalil Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine Urologie
Pr. SABBAH Farid Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale *Directeur de l' ERPPLM*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie *Directeur HM Avicenne-Marrakech*
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine

Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal

Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*
Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*
Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-Entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation

| | |
|---------------------------------------|--|
| Pr. BENYAHIA Mohammed* | Néphrologie |
| Pr. BOUATIA Mustapha | Chimie Analytique et Bromatologie |
| Pr. BOUABID Ahmed Salim* | Traumatologie orthopédie |
| Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba | Anatomie |
| Pr. CHAIB Ali* | Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i> |
| Pr. DENDANE Tarek | Réanimation Médicale |
| Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali | Anesthésie Réanimation |
| Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa | Radiologie |
| Pr. ELFATEMI NIZARE | Neuro-chirurgie |
| Pr. EL GUERROUJ Hasnae | Médecine Nucléaire |
| Pr. EL HARTI Jaouad | Chimie Thérapeutique |
| Pr. EL JAOUDI Rachid* | Toxicologie |
| Pr. EL KABABRI Maria | Pédiatrie |
| Pr. EL KHANNOUSSI Basma | Anatomie Pathologique |
| Pr. EL KHLOUFI Samir | Anatomie |
| Pr. EL KORAICHI Alae | Anesthésie Réanimation |
| Pr. EN-NOUALI Hassane* | Radiologie |
| Pr. ERRGUIG Laila | Physiologie |
| Pr. FIKRI Meryem | Radiologie |
| Pr. GHFIR Imade | Médecine Nucléaire |
| Pr. IMANE Zineb | Pédiatrie |
| Pr. IRAQI Hind | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| Pr. KABBAJ Hakima | Microbiologie |
| Pr. KADIRI Mohamed* | Psychiatrie |
| Pr. LATIB Rachida | Radiologie |
| Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra | Médecine Interne |
| Pr. MEDDAH Bouchra | Pharmacologie |
| Pr. MELHAOUI Adyl | Neuro-chirurgie |
| Pr. MRABTI Hind | Oncologie Médicale |
| Pr. NEJJARI Rachid | Pharmacognosie |
| Pr. OUBEJJA Houda | Chirurgie Pédiatrique |
| Pr. OUKABLI Mohamed* | Anatomie Pathologique |
| Pr. RAHALI Younes | Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i> |
| Pr. RATBI Ilham | Génétique |
| Pr. RAHMANI Mounia | Neurologie |
| Pr. REDA Karim* | Ophthalmologie |
| Pr. REGRAGUI Wafa | Neurologie |
| Pr. RKAIN Hanan | Physiologie |
| Pr. ROSTOM Samira | Rhumatologie |
| Pr. ROUAS Lamiaa | Anatomie Pathologique |
| Pr. ROUIBAA Fedoua* | Gastro-Entérologie |
| Pr. SALIHOUN Mouna | Gastro-Entérologie |
| Pr. SAYAH Rochde | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| Pr. SEDDIK Hassan* | Gastro-Entérologie |
| Pr. ZERHOUNI Hicham | Chirurgie pédiatrique |
| Pr. ZINE Ali* | Traumatologie orthopédie |

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH

Mohammed Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*

Généco-logie-Obstétrique

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Pr. SEKKACH Youssef*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Généco-logie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Pr. LAKHAL Zouhair*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. EL LALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

| | |
|------------------------------------|---|
| Pr. ABABOU Karim* | Chirurgie Réparatrice et Plastique |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula* | Oncologie Médicale |
| Pr. ATOUF OUAFA | Immunologie |
| Pr. BAKALI Youness | Chirurgie Générale |
| Pr. BAMOUS Mehdi* | CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE |
| Pr. BELBACHIR Siham | Psychiatrie |
| Pr. BELKOUCH Ahmed* | Médecine des Urgences et des Catastrophes |
| Pr. BENNIS Azzelarab* | Traumatologie-Orthopédie |
| Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham | Génétique |
| Pr. DOUMIRI Mouhssine | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. EDDERAI Meryem* | Radiologie |
| Pr. EL KTAIBI Abderrahim* | Anatomie Pathologique |
| Pr. EL MAAROUFI Hicham* | Hématologie Clinique |
| Pr. EL OMRI Naoual* | Médecine Interne |
| Pr. EL QATNI Mohamed* | Médecine Interne |
| Pr. FAHRY Aicha* | Pharmacie Galénique |
| Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina* | Néphrologie |
| Pr. IKEN Maryem* | Parasitologie |
| Pr. JAAFARI Abdelhamid* | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. KHALFI Lahcen* | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| Pr. KHEYI Jamal* | Cardiologie |
| Pr. KHIBRI Hajar | Médecine Interne |
| Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae | Radiologie |
| Pr. LABOUDI Fouad | Psychiatrie |
| Pr. LAHKIM Mohamed* | Radiologie |
| Pr. MEKAOUI Nour | Pédiatrie |
| Pr. MOJEMMI Brahim | Chimie Analytique |
| Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad | Neurochirurgie |
| Pr. SATTE AMAL* | Neurologie |
| Pr. SOUHI Hicham* | Pneumo-phtisiologie |
| Pr. TADLAOUI Yasmina* | Pharmacie Clinique |
| Pr. TAGAJDID Mohamed Rida* | Virologie |
| Pr. ZAHID Hafid* | Hématologie |
| Pr. ZAJJARI Yassir* | Néphrologie |
| Pr. ZAKARYA Imane* | Pharmacognosie |

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

| | |
|--------------------------------|---|
| Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie-Chimie |
| Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr. BARKIYOU Malika | Histologie-Embryologie |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i> |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbas | Pharmacologie |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine | Biologie moléculaire/Biotechnologie |
| Pr. RIDHA Ahlam | Chimie |
| Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |

PROFESSEURS HABILITES :

| | |
|---------------------------------|--|
| Pr. AANNIZ Tarik | Microbiologie et Biologie moléculaire |
| Pr. BENZEID Hanane | Chimie |
| Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie-Chimie |
| Pr. CHERGUI Abdelhak | Botanique, Biologie et physiologie végétales |
| Pr. DOUKKALI Anass | Chimie Analytique |
| Pr. EL BAKKALI Mustapha | Physiologie |
| Pr. EL JASTIMI Jamila | Chimie |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Histologie-Embryologie |
| Pr. LAZRAK Fatima | Chimie |
| Pr. LYAHYAI Jaber | Génétique |
| Pr. OUADGHIRI Mouna | Microbiologie et Biologie |
| Pr. RAMLI Youssef | Chimie Organique Pharmaco-Chimie |
| Pr. SERRAGUI Samira | Pharmacologie |
| Pr. TAZI Ahnini | Génétique (<i>mis en disponibilité</i>) |
| Pr. YAGOUBI Maamar | Eau, Environnement |

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives
FMPR

Le Doyen



Dédicaces

A mon cher père,

Cette thèse est dédiée à votre mémoire, car vous avez été l'un de mes plus grands soutiens tout au long de ma vie et de mon parcours.

Votre sagesse, votre force et votre encouragement ont été des guides constants pour moi, et je suis reconnaissant de tout ce que vous avez fait pour m'aider à atteindre mes objectifs.

Bien que vous ne soyez plus physiquement présent pour voir cette réalisation, je sais que vous êtes avec moi en esprit. Votre influence sur ma vie et sur thèse restera à jamais gravée dans mon cœur.

A ma chère mère,

Cette thèse est dédiée à vous, car vous avez été la force motrice derrière ma réussite.

Votre amour inconditionnel, votre soutien inébranlable et votre encouragement constant m'ont permis de réaliser ce rêve de longue date.

Cette thèse n'est pas seulement un témoignage de mes réalisations, mais aussi de votre influence sur ma vie.

Je suis fier de vous avoir comme mère.

*A mon frère et ma sœur, mes chers Mehdi et Fatima
Zahra,*

*Je voudrais vous dédier ces quelques mots pour vous remercier de
votre soutien inconditionnel tout au long de ma vie.
Votre amour et votre présence ont été une source de réconfort et
de force pour moi dans les moments difficiles.*

*Vous êtes deux personnes incroyables et je suis tellement
chanceux de vous avoir dans ma vie.*

*Cette dédicace est un petit geste pour vous montrer combien je
vous apprécie et je vous aime.*

Avec toute ma gratitude et mon affection.

A ma chère famille,

Je voudrais vous dédier ces quelques mots pour vous remercier de votre amour et de votre soutien sans faille tout au long de ma vie. Vous êtes ma source d'inspiration, ma force et ma raison de vivre.

Vous êtes ma famille, mon tout, et je ne serais pas là où je suis aujourd'hui sans votre soutien. Cette dédicace est un petit geste pour vous montrer à quel point je suis reconnaissant de vous avoir dans ma vie.

Avec tout mon amour et ma gratitude.

To my dear friends,

You all know what this day means, it has been a long journey and it is time to close this chapter. It has been one hell of a journey to go through with you and I wouldn't change it for anything in the world.

I would like to thank you all for the bottom of my heart for all your patience, your help and the amazing experiences that we lived together.

I hope that you know that I love you and I wish you all the best in the future.



Remerciements

*A NOTRE MAÎTRE PRÉSIDENT DE THÈSE
Monsieur le Professeur M. ZOUHDI*

Professeur de Microbiologie

Votre engagement à présider notre jury est pour nous un honneur et un privilège incommensurables.

Nous sommes également reconnaissants pour votre amabilité et votre spontanéité lors de la direction de ce travail.

Cher Maître, nous espérons que ce travail témoigne de notre grande considération, notre profonde gratitude, et notre respect sincère à votre égard.

*A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE Thèse
Monsieur Y. SEKHSOKH*

Professeur agrégé de Microbiologie

Nous vous exprimons notre profonde gratitude pour avoir accepté de diriger ce travail avec un dévouement sans faille, sans ménager aucun effort pour nous guider dans le chemin sinueux de la recherche.

Votre clairvoyance et vos corrections minutieuses ont été essentielles à la préparation et la direction de ce travail dans des conditions optimales.

Nous n'oublierons jamais votre gentillesse et disponibilité constantes, qui nous ont été d'un grand secours tout au long de ce parcours.

Cher Maître, nous espérons que ce travail témoigne de notre grande estime et de nos sentiments les plus sincères à votre égard.

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE Monsieur le
Professeur A. GAOUZI*

Professeur de Pédiatrie

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

Nous tenons à exprimer notre gratitude, notre respect et notre estime envers vous.

Nous espérons que ce travail témoignera de notre profond respect et de notre grande reconnaissance envers vous.

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE Madame la
Professeur M. CHADLI*

Professeur de Microbiologie

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

Qu'il nous soit permis, Madame, 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 Madame la
Professeur S. TELLAL*

Professeur de Biochimie

*Nous sommes particulièrement reconnaissant 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 abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|---------------|--|
| aa | acide aminé |
| CMH | Complexe Majeur d'Histocompatibilité |
| CMI | Concentration Minimale Inhibitrice |
| EDIN | Epidermal cell Differentiation Inhibitor |
| ELISA | Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay |
| ERO | Espèces Réactives de l'Oxygène |
| ET | Toxines Exfoliatives |
| HPA | Health Protection Agency |
| IDSA | Infectious Diseases Society of America |
| IgIV | Immunoglobuline Intraveineuse |
| LPV | Leucocidine de Panton-Valentine |
| PCR | Réaction en Chaîne par Polymérase |
| PFT | Pore-Forming Toxin |
| PLY | Pneumolysine |
| PSM | Modulines Solubles dans le Phénol |
| PMN | Leucocytes Polymorphonucléaires |
| SASM | <i>Staphylococcus Aureus</i> Sensible à la Méthicilline |
| SARM | <i>Staphylococcus Aureus</i> Résistant à la Méthicilline |
| SDRA | Syndrome de détresse Respiratoire Aiguë |
| SLO | Streptolysine O |
| TCR | T-Cell Receptor |
| TSST-1 | Toxic Shock Syndrome Toxin |

LISTE DES FIGURES

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Schéma montrant des bactéries Gram positives et des bactéries Gram négatives..... | 4 |
| Figure 2 : <i>Staphylococcus aureus</i> vu au microscope (grossissement x10)..... | 5 |
| Figure 3 : Les activités composant la virulence de <i>Staphylococcus aureus</i> | 7 |
| Figure 4 : Streptocoques vu au microscope optique (grossissement x100)..... | 8 |
| Figure 5 : Représentation schématique du streptocoque β -hémolytique du groupe A (SGA) et de son interaction avec l'environnement..... | 11 |
| Figure 6 : Les entérocoques apparaissent sous la forme de diplocoques à Gram positif et de chaînes courtes..... | 17 |
| Figure 7 : Formation de pores PLY au niveau de la membrane de la cellule hôte. | 21 |
| Figure 8 : Les effets pathogènes des toxines staphylococciques..... | 24 |
| Figure 9 : Mode d'action des superantigènes (TSST-1 et entérotoxines) du <i>Staphylococcus aureus</i> | 30 |
| Figure 10 Modèle d'émergence de CA-MRSA producteur de PVL. | 43 |
| Figure 11 : Structure des toxines de <i>Staphylococcus aureus</i> formant des pores à feuillet bêta..... | 45 |
| Figure 12 : Processus de nécrose tissulaire médié par la LPV..... | 47 |
| Figure 13 : Apoptose des PMN induite par la LPV.] | 48 |
| Figure 14 : Mode d'action des leucotoxines à deux composés de <i>Staphylococcus aureus</i> | 51 |
| Figure 15 : Abscès cutané primitif à <i>Staphylococcus aureus</i> | 54 |
| Figure 16 : Exanthème de scarlatine staphylococcique. | 54 |
| Figure 17 : Impétigo bulleux staphylococcique..... | 55 |
| Figure 18 : Syndrome d'exfoliation généralisée staphylococcique. | 55 |
| Figure 19 : Impétigo staphylococcique de la jambe. | 56 |
| Figure 20 : Paudiaphysite tibiale développée au cours d'une ostéomyélite à <i>Staphylococcus aureus</i> producteur de LPV. | 57 |

| | |
|--|-----------|
| Figure 21 : Le scanner thoracique d'un patient atteint de pneumopathie nécrosante à <i>Staphylococcus aureus</i> montre une atteinte parenchymateuse importante (infiltration, nécrose diffuse et épanchement pleural)..... | 59 |
| Figure 22 : La survie de patients en fonction du génotype LPV des souches de <i>Staphylococcus aureus</i> isolées dans les pneumopathies staphylococciques..... | 61 |
| Figure 23 : Voies physiopathologiques des <i>Staphylococcus aureus</i> LPV positifs et principales armes thérapeutiques..... | 63 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|-----------|
| Tableau I: Classification de Lancefield. | 9 |
| Tableau II: Les toxines staphylococciques. | 25 |
| Tableau III: Les manifestations cutanées staphylococciques et les toxines responsables..... | 33 |
| Tableau IV: Stratégie du traitement antitoxinique antistaphylococcique. | 34 |
| Tableau V: Présentation clinique des pneumonies a SARM LPV positif..... | 53 |
| Tableau VI: Critères du choc toxique staphylococcique : il faut les 3 critères majeurs et au moins 3 critères mineurs. | 58 |
| Tableau VII: Principales différences entre pneumonie nécrosante à SARM LPV positif et une pneumonie communautaire..... | 59 |
| Tableau VIII: Activité anti-SARM et anti-LPV des principaux antibiotiques utilisables. | 62 |



Sommaire

SOMMAIRE

| | |
|--|----|
| I. INTRODUCTION | 2 |
| II. LES COCCI A GRAM POSITIF | 4 |
| A. Généralités : | 4 |
| B. Familles : | 5 |
| 1. Les staphylocoques : | 5 |
| 2. Les streptocoques : | 8 |
| 3. Les entérocoques : | 17 |
| III. LES TOXINES : | 19 |
| A. Les streptocoques : | 19 |
| 1. La streptolysine O (SLO) : | 19 |
| 2. La pneumolysine (PLY) : | 20 |
| 3. La streptokinase : | 22 |
| 4. Les exotoxines streptococciques pyrogènes et superantigènes : | 23 |
| 5. La streptodornase : | 24 |
| B. Les staphylocoques : | 24 |
| 1. Les toxines staphylococciques porogènes : | 26 |
| a. Les hémolysines : | 26 |
| b. Les modulines solubles dans le phénol : | 27 |
| c. La leucocidine de Panton-Valentine : | 28 |
| d. L'exotoxine inhibitrice de la différenciation des cellules épidermiques : | 29 |
| 2. Les superantigènes : | 29 |
| a. Les entérotoxines staphylococciques : | 31 |
| b. La toxine du syndrome de choc toxique 1 : | 31 |
| 3. Les toxines exfoliatives : | 32 |
| IV. LA LEUCOCIDINE DE PANTON-VALENTINE : | 35 |
| A. Historique : | 35 |
| B. Épidémiologie : | 42 |

| | |
|---|----|
| 1. Répartition géographique : | 42 |
| 2. Toxine : | 44 |
| 3. Mode de transmission et facteurs favorisants : | 49 |
| C. Physiopathologie : | 50 |
| D. Diagnostic : | 52 |
| E. Prise en charge thérapeutique : | 62 |
| 1. But : | 62 |
| 2. Moyens : | 62 |
| 3. Indications : | 64 |
| 4. Prévention et mesures de santé publique : | 71 |
| V. CONCLUSION : | 73 |
| RESUMES | 74 |
| REFERENCES | 78 |



I. INTRODUCTION

Le *Staphylococcus aureus* colonise sans danger la peau et les muqueuses d'environ 30 % des adultes en bonne santé et est la cause la plus fréquente d'infections légères à modérées de la peau et des tissus mous, telles que les abcès et les infections des plaies [1]. Ces infections représentent de nombreuses consultations en soins primaires mais entraînent rarement une hospitalisation ou un traitement chirurgical. L'incidence des infections invasives à staphylocoques d'origine communautaire telles que la pneumonie ou l'ostéomyélite est faible, mais le *Staphylococcus aureus* reste une cause fréquente d'infections associées aux soins de santé [2].

La leucocidine de Panton-Valentine (LPV) est une toxine composée de deux sous-unités : LukS-PV et LukF-PV. Ces deux composants sont sécrétés avant de s'assembler en un heptamère porogène sur les membranes des neutrophiles conduisant à leur lyse [3]. La LPV était initialement associée à des infections nécrotiques et récurrentes de la peau et des tissus mous. Son rôle dans des maladies plus graves, telles que la pneumonie nécrosante staphylococcique associée à la LPV, n'a été décrit qu'au début du XXI^e siècle [4–6]. Les recherches épidémiologiques et biochimiques ont ensuite toutes incriminé la LPV dans la pathogenèse de l'infection, mais son rôle dans la présentation clinique et la gravité de la maladie reste à définir.

L'objectif de notre travail est d'évaluer le besoin potentiel d'une prise en charge thérapeutique spécifique basée sur la LPV dans les infections à *Staphylococcus aureus* et les moyens utilisés pour parvenir à une prise en charge optimale.

A decorative rectangular border with ornate floral and scrollwork designs in the corners and along the sides, framing the central text.

Les Cocci à Gram positif

II. LES COCCI A GRAM POSITIF

A. Généralités :

Les cocci à Gram positif font partie de la flore commensale de la peau et des muqueuses chez l'homme. De ce fait, ils sont fréquemment isolés en bactériologie médicale, le problème étant de faire la part entre une situation pathogène et une contamination de l'échantillon lorsque la culture est positive.

Les cocci sont de forme sphérique et arrondie. Ils sont mis en évidence à travers la technique de coloration Gram qui permet de les classifier en deux catégories : les cocci à Gram positif et les cocci à Gram négatif. Les cocci à Gram positif apparaissent de couleur mauve au microscope alors que les cocci Gram à négatif sont colorées en rose. Les cocci à Gram positif sont de forme sphérique, arrondie, caractérisée par une paroi plus épaisse et uniforme par rapport aux bactéries Gram négatif. Cette paroi est riche en acide téichoïque et est recouverte d'une importante couche de polymère complexe : le peptidoglycane.

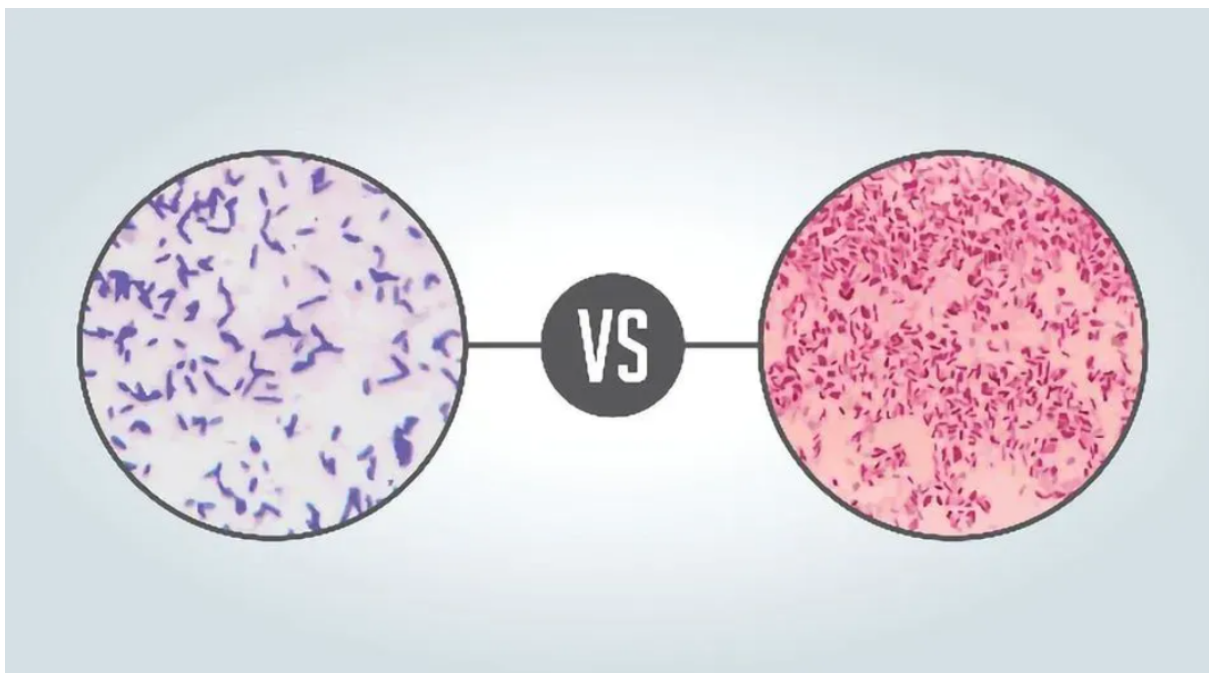


Figure 1 : Schéma montrant des bactéries Gram positives et des bactéries Gram négatives. [7]

B. Familles :

Il existe 3 principaux groupes de germes au sein des cocci à Gram positif : les staphylocoques, les streptocoques et les entérocoques.

1. Les staphylocoques :

A l'examen direct, les staphylocoques sont immobiles et en amas. Ils possèdent un métabolisme aéro-anaérobie. Ils ont la propriété d'être positifs à la catalase et sont essentiellement catégorisés selon la présence ou l'absence d'une coagulase. Le *Staphylococcus aureus* représente le principal germe au sein des staphylocoques coagulase-positifs.

➤ *Staphylococcus aureus* :

Le *Staphylococcus aureus* est un cocci Gram positif. A l'examen direct, il est principalement disposé en grappes de raisins, mais certains peuvent se présenter sous la forme d'un seul cocci isolé ou de paires. Dans les milieux de culture, ses colonies ont un aspect jaunâtre typique. Il se développe sur les milieux habituels ainsi que sur les milieux sélectifs enrichis en NaCl (milieu de Chapman).

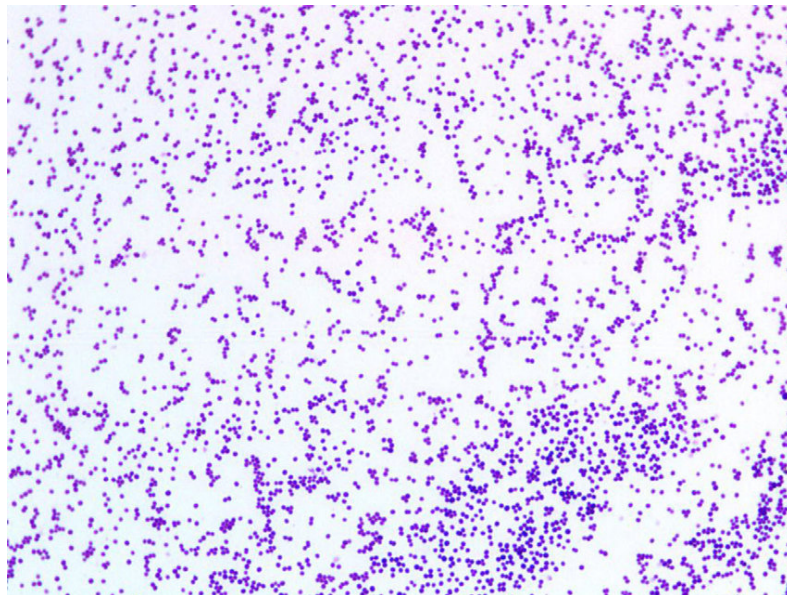


Figure 2 : *Staphylococcus aureus* vu au microscope (grossissement x10). [8]

Pathogenèse :

Le *Staphylococcus aureus* est présent dans la flore nasale de 30 % des personnes en bonne santé. Il peut se retrouver également au niveau de la flore de la peau. Il provoque le plus souvent une infection sur les sites endommagés de la peau ou des muqueuses.

Facteurs de virulence :

Les facteurs de virulence sont nombreux mais certains sont présents dans près de 100 % des souches quand d'autres peuvent être produits seulement par un seul type. Exemples : hémolysine, coagulase, hyaluronidase, protéine A (effet antiphagocytaire), fibronectine, exotoxine cytolytique.

Maladies :

- Au niveau de la peau : furoncle, anthrax, impétigo, cellulite, infection de la plaie, abcès superficiel (folliculite).
- Au niveau musculo-squelettique : ostéomyélite, arthrite.
- Au niveau génito-urinaire : anthrax rénal, infections urinaires basses.
- Au niveau cardiovasculaire : endocardite.

Traitement :

En général, dans les infections staphylococciques le médicament de choix est l'oxacilline. Au cours des infections urinaires une céphalosporine peut être préférée, alors qu'un traitement par lincosamides peut être utilisé au cours d'une atteinte de l'appareil locomoteur. Les personnes allergiques aux β -lactamines sont traitées par des macrolides. Les aminosides sont utilisés en association uniquement. Quant aux glycopeptides (vancomycine et teicoplanine), ils sont indiqués au cours d'infections causées par un SARM (les staphylocoques résistants à la méthicilline sont des staphylocoques épidémiologiquement importants, souvent à l'origine d'infections hospitalières graves). Dans les souches résistantes même aux glycopeptides, ou chez les patients présentant des contre-indications, le linézolide peut être utilisé.

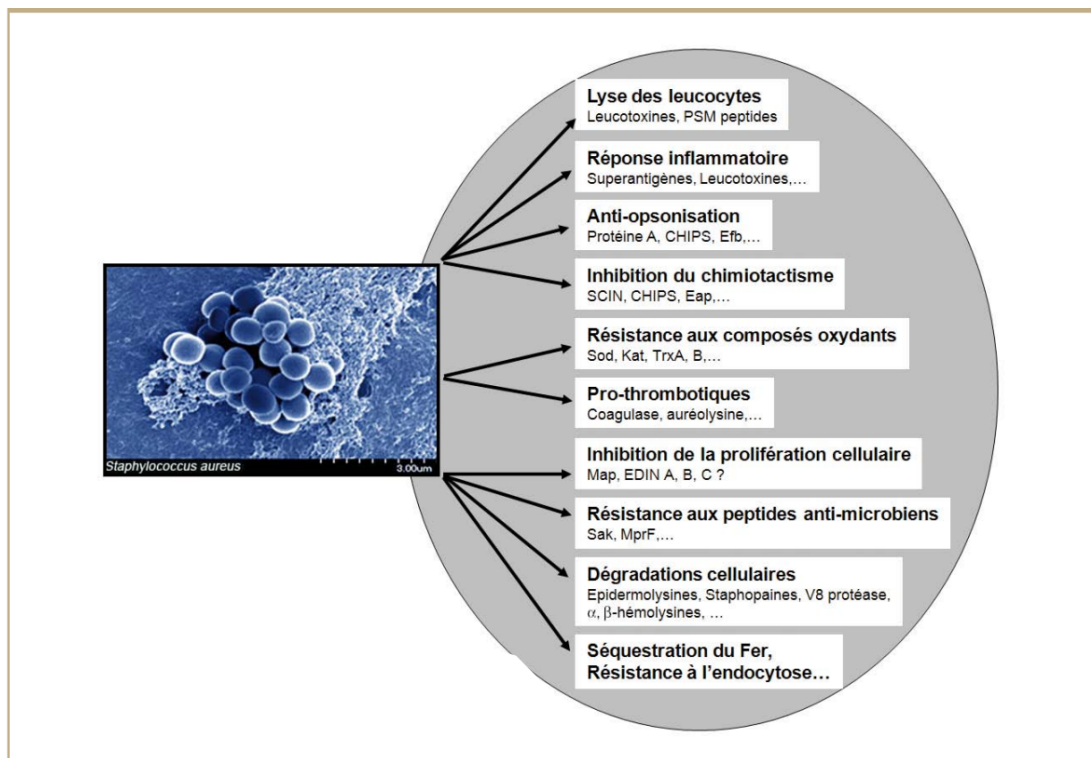


Figure 3 : Les activités composant la virulence de *Staphylococcus aureus*. [9]

➤ Les staphylocoques à coagulase négative :

Les staphylocoques à coagulase négative se trouvent couramment à la surface de la peau de personnes saines. Le *Staphylococcus epidermidis* représente environ 75 % de tous les isolats cliniques, reflétant sa prépondérance dans la flore cutanée normale. Il existe aussi d'autres espèces comme le *Staphylococcus haemolyticus*, le *Staphylococcus capitis* et le *Staphylococcus saprophyticus*.

Les staphylocoques à coagulase négative sont morphologiquement similaires au *Staphylococcus aureus*. Ce sont des agents pathogènes opportunistes qui provoquent une infection chez des patients fragilisés, souvent en colonisant des dispositifs biomédicaux tels que des prothèses, des implants et des tubulures intravasculaires.

Pathogenèse :

La production d'un exopolysaccharide, permettant l'adhérence et la formation d'un biofilm multicouche, semble être essentielle pour la pathogenèse du *Staphylococcus epidermidis*. Ce phénomène est renforcé par la présence de protéines matricielles, telles que la fibronectine et le fibrinogène. L'incorporation ultérieure d'acide téichoïque semble conférer au biofilm une stabilité accrue.

Traitement :

Le *Staphylococcus epidermidis* est sensible à la vancomycine et à la novobiocine. Le *Staphylococcus saprophyticus* est lui sensible à la pénicilline G mais est résistant à la novobiocine.

2. Les streptocoques :

Les bactéries du genre Streptococcus se présentent sous forme de diplocoque ou de chaînettes de longueur variable. Il s'agit de bactéries assez exigeantes nécessitant du sang dans les géloses de culture afin de se multiplier in vitro. Les Streptococcus ont comme principales caractéristiques biochimiques l'absence de la catalase et l'adoption de la voie fermentaire pour la dégradation de sucres sans formation de gaz.

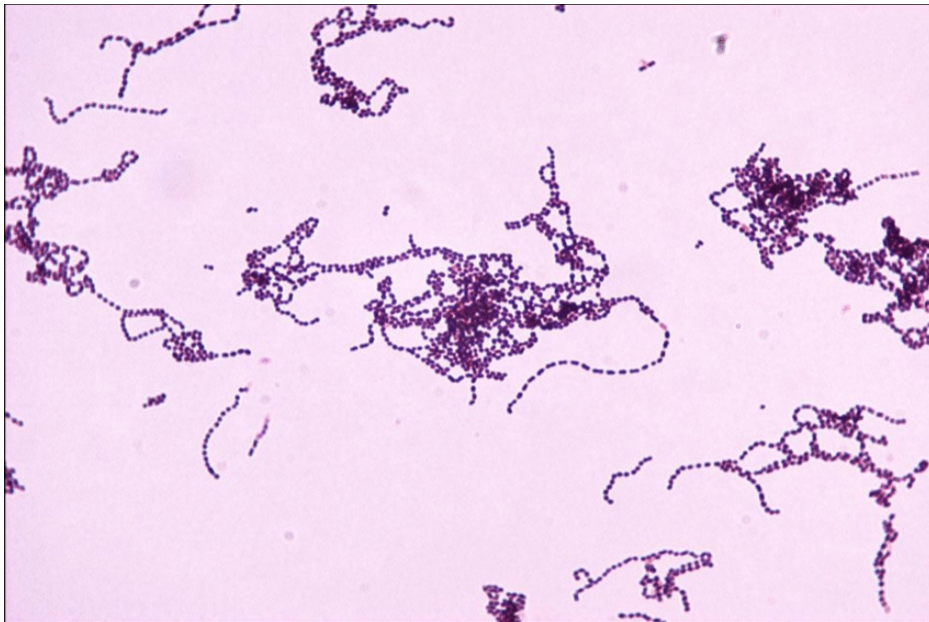


Figure 4 : Streptocoques vu au microscope optique (grossissement x100). [10]

Tableau I: Classification de Lancefield. [11]

| Groupe de Lancefield | Espèces | Hémolyse | Maladies associées | Traitement |
|----------------------|---|----------------|---|--|
| A | <i>Streptococcus pyogenes</i> | Bêta | Pharyngite, amygdalite, infections cutanées et des plaies, septicémie, scarlatine, pneumonie, rhumatisme articulaire aigu, glomérulonéphrite, endocardite (rare) Fasciite nécrosante | Pénicilline Érythromycine, clindamycine (résistance croissante aux États-Unis) Intervention chirurgicale rapide bêta-Lactamine (habituellement à large spectre jusqu'à identification de l'étiologie; si un streptocoque bêta-hémolytique du groupe A est confirmé, la pénicilline ou la céfazoline peuvent être utilisées) plus clindamycine |
| B | <i>S. agalactiae</i> | Bêta | Sepsis, sepsis néonatal ou post-partum, méningite, infections cutanées, endocardite, arthrite septique, infections urinaires | Pénicilline ou ampicilline, céphalosporines, vancomycine |
| C et G | <i>S. equi</i> , <i>S. canis</i> | Bêta | Pharyngite, pneumonie, cellulite, pyodermie, érysipèle, impétigo, infections des plaies, infection puerpérale, sepsis néonatal, endocardite, arthrite septique | Pénicilline, vancomycine, céphalosporines, macrolides (sensibilité variable) |
| D | Entérococcique: <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>E. faecium</i> Non entérococcique: <i>S. gallolyticus</i> (anciennement appelé <i>S. bovis</i>), <i>S. equinus</i> | Alpha ou gamma | Endocardite, infections urinaires, infection intra-abdominale, cellulite, infection d'une plaie ainsi que bactériémie concomitante | Pénicilline, ampicilline ou vancomycine (associée à un aminoside en cas d'infection sévère) Entérocoques résistants à la vancomycine: streptogramines (quinupristine/dalfopristine), oxazolidinones (linézolide), lipopeptide (daptomycine) |
| | <i>S. gallolyticus</i> (anciennement appelé <i>S. bovis</i> biotype I) | | Adénomes ou carcinomes coliques, endocardite | |
| Viridans† | <i>S. mutans</i> , <i>S. sanguis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. mitis</i> (anciennement <i>S. mitior</i>), <i>S. anginosus</i> (anciennement <i>S. milleri</i>), <i>S. constellatus</i> , <i>S. intermedius</i> | Alpha ou gamma | Endocardite, bactériémie, méningite, infection localisée, abcès (en particulier <i>S. anginosus</i>) | Pénicilline, ampicilline, vancomycine (associée à un aminoside en cas d'infection sévère), d'autres antibiotiques en fonction de la sensibilité in vitro |
| | <i>S. suis</i> | | Méningite, parfois syndrome de choc toxique | |
| | <i>S. iniae</i> | | Cellulite, infections invasives provenant de poissons | Pénicilline |

➤ *Streptococcus pyogenes* :

Le *Streptococcus pyogenes* (streptocoque du groupe A de Lancefield), est parmi les pathogènes bactériens humains les plus répandus. Il provoque un large éventail d'infections purulentes des voies respiratoires et de la peau et certains types de réactions associés aux toxines.

Pathogenèse :

Facteurs de virulence : les souches de *Streptococcus pyogenes* expriment un large arsenal de facteurs de virulence et, par conséquent, leur pouvoir pathogène et les signes cliniques qu'ils induisent sont très divers. Les facteurs de virulence sont impliqués dans l'adhérence, l'évasion de l'immunité de l'hôte et les lésions tissulaires.

- Adhésion : l'interaction avec la fibronectine de l'hôte, une protéine matricielle sur les cellules eucaryotes, est considérée comme le principal mécanisme par lequel le *Streptococcus pyogenes* se lie aux cellules épithéliales du pharynx et de la peau.
- Protéine M : la capacité du *Streptococcus pyogenes* à résister à la phagocytose est dans une large mesure due à la protéine M exposée à sa surface cellulaire.
- Capsule : comme les capsules d'autres bactéries, elle a un effet antiphagocytaire.
- C5a peptidase : elle clive spécifiquement, et donc inactive, la C5a humaine, l'un des principaux chimioattractants des cellules phagocytaires.
- Streptolysines : le *Streptococcus pyogenes* produit deux hémolysines distinctes : les streptolysines O (oxygène-labiles) et S (sérum-solubles). Toutes les deux lysent les érythrocytes, les leucocytes polymorphonucléaires et les plaquettes.
- Exotoxines pyrogènes : Présentes chez la plupart des souches de *Streptococcus pyogenes*, elles ont la capacité d'induire de la fièvre.
- Hyaluronidase : les streptocoques utilisent une hyaluronidase sécrétée pour dégrader l'acide hyaluronique, substance fondamentale du tissu conjonctif de l'hôte.

- Streptokinase : la streptokinase, également connue sous le nom de fibrinolysine, est un autre facteur de propagation. Une fois que le plasminogène de l'hôte est lié à la surface bactérienne, il est activé en plasmine par la streptokinase. En conséquence, les infections des tissus mous dues au *Streptococcus pyogenes* sont plus diffuses et se propagent souvent rapidement, contrairement aux abcès bien localisés qui caractérisent les infections staphylococciques.
- Désoxyribonucléases (DNAases) : ces enzymes hydrolysent les acides nucléiques et peuvent jouer un rôle de facteurs de propagation en liquéfiant les exsudats visqueux.

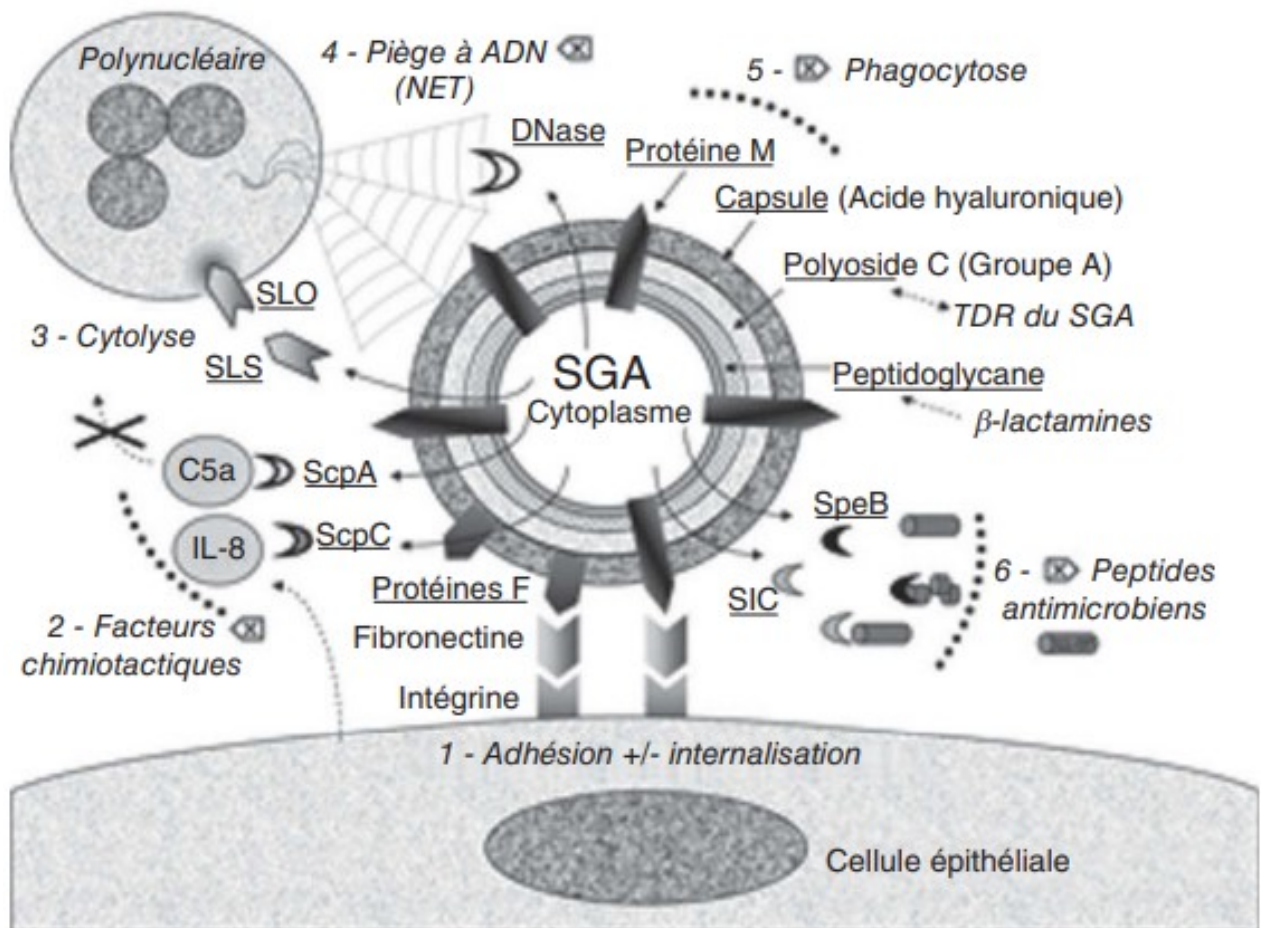


Figure 5 : Représentation schématique du streptocoque β -hémolytique du groupe A (SGA) et de son interaction avec l'environnement. [12]

Caractéristiques cliniques :

La voie d'entrée la plus courante du *Streptococcus pyogenes* est le tractus respiratoire supérieur. La propagation d'une personne à l'autre se fait par des gouttelettes respiratoires ou par contact direct avec des plaies infectées.

- Maladies streptococciques non invasives :

Les infections les plus courantes causées par *Streptococcus pyogenes* sont des infections relativement bénignes et non invasives des voies respiratoires supérieures (pharyngite) et de la peau (impétigo) :

-Pharyngite : des signes cliniques tels que l'apparition brutale de maux de gorge, de fièvre, de malaise et de maux de tête se développent généralement 2 à 4 jours après l'exposition à l'agent pathogène. La partie postérieure du pharynx est généralement érythémateuse de manière diffuse, avec des amygdales hypertrophiées pouvant présenter des plaques d'exsudat gris-blanc à leur surface et, parfois, des accumulations de pus dans les cryptes. L'inflammation locale entraîne un gonflement des ganglions lymphatiques cervicaux.

-Scarlatine : pharyngite causée par certaines souches pyrogènes productrices d'exotoxines. Elle peut être associée à une éruption érythémateuse diffuse de la peau et des muqueuses.

-Infections cutanées : le *Streptococcus pyogenes* peut provoquer plusieurs types d'infections cutanées, parfois en association avec le *Staphylococcus aureus*. Elle affecte principalement les zones exposées du visage, des bras ou des jambes. La peau se colonise après un contact avec une personne infectée. Initialement, des vésicules claires se développent, qui en quelques jours se remplissent de pus.

- Infections invasives des tissus mous :

-Fasciite nécrosante : cette infection progresse très rapidement en détruisant les graisses et les fascias. L'état de choc et la détérioration générale surviennent très rapidement.

-Syndrome de choc toxique streptococcique : les patients atteints d'infections invasives et bactériémiques par le *Streptococcus pyogenes*, et en particulier au cours de la fasciite nécrosante, peuvent développer un syndrome de choc toxique streptococcique. Une caractéristique frappante de cette maladie fulminante aiguë est une douleur intense au site de l'infection initiale, généralement les tissus mous. Les signes cliniques supplémentaires ressemblent à ceux du syndrome de choc toxique staphylococcique et comprennent de la fièvre, des malaises, des nausées, des vomissements, de la diarrhée, des étourdissements, de la confusion et une éruption cutanée plane sur de grandes parties du corps.

-Fièvre rhumatismale : elle se manifeste par une inflammation des articulations (arthrite), du cœur (cardite), du système nerveux central (chorée), de la peau (érythème marginal) et/ou de nodules sous-cutanés. L'arthrite polyarticulaire est la manifestation la plus fréquente, tandis que la cardite est la plus grave car elle entraîne des lésions permanentes, en particulier des valves cardiaques. La maladie est de nature auto-immune et résulte de la production d'anticorps autoréactifs et de lymphocytes T induits par des composants à réaction croisée de la bactérie et du tissu hôte.

-Glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique : les manifestations cliniques comprennent une urine couleur café causée par une hématurie, un œdème du visage et des extrémités ainsi qu'une congestion circulatoire causée par l'insuffisance rénale.

Traitement :

Le traitement de première intention est la pénicilline (soit pénicilline G à usage parentéral, soit pénicilline V à usage oral). Les macrolides sont uniquement indiqués chez les personnes allergiques à la pénicilline. La vancomycine est utilisée en seconde intention.

➤ ***Streptococcus agalactiae*** :

Le *Streptococcus agalactiae* (streptocoque du groupe B de Lancefield) est un colonisateur principal du côlon humain. Il peut être trouvé au niveau de la gorge et chez 10 à 40 % des femmes dans la flore vaginale. Il est devenu la principale cause d'infections néonatales dans les pays industrialisés et est également une cause importante de morbidité chez les femmes en péripartum. Parmi les streptocoques β -hémolytiques, le *Streptococcus agalactiae* est l'isolat le plus fréquemment trouvé dans les hémocultures.

Facteurs de virulence :

Le *Streptococcus agalactiae* produit plusieurs facteurs de virulence, notamment les hémolysines, les polysaccharides de la capsule, la peptidase C5a, la hyaluronidase et diverses protéines de surface qui se lient aux IgA humaines et servent d'adhésines.

Caractéristiques cliniques :

- Infection du nouveau-né : deux entités différentes sont reconnues ; la symptomatologie d'apparition précoce, dont la plupart des cas se présentent dans les 12 heures suivant la naissance et la symptomatologie d'apparition tardive, se présentant plus de 7 jours et jusqu'à 3 mois après la naissance.

La maladie à début précoce résulte de la propagation ascendante du *Streptococcus agalactiae* du vagin vers le liquide amniotique, qui est ensuite aspiré par le nourrisson et entraîne une septicémie chez le nourrisson ou la mère ou les deux. Les nourrissons portés par des mères portant le *Streptococcus agalactiae* peuvent également être colonisés lors du passage dans le vagin. Les symptômes cliniques comprennent la léthargie, la cyanose et un état de choc lorsque la septicémie progresse. Une méningite et une infection pulmonaire peuvent être associées. Les facteurs de risque de colonisation néonatale et d'infection sont la rupture prématurée des membranes, un travail prolongé, un accouchement prématuré et une fièvre en intrapartum.

La maladie à début tardif peut prendre la forme d'une méningite purulente, une arthrite septique, une ostéomyélite, une conjonctivite, une sinusite, une otite moyenne, une endocardite ou encore une péritonite. De nombreux cas sont contractés à l'hôpital. La mammite chez la mère a également été décrite comme une source d'infection.

- Infections chez l'adulte : la maladie peut se manifester par une septicémie, une pneumonie, des infections des tissus mous et des articulations comme la cellulite et l'arthrite, ainsi que des infections des voies urinaires compliquées par une bactériémie. Les facteurs de risque chez ces patients sont le diabète sucré, la cirrhose du foie, l'insuffisance rénale, les accidents vasculaires cérébraux et le cancer.

Traitement :

Le *Streptococcus agalactiae* est sensible à la pénicilline et à l'ampicilline.

➤ *Streptococcus pneumoniae* :

Le *Streptococcus pneumoniae*, communément appelé pneumocoque, fait partie de la flore oropharyngée de 5 à 70 % de la population. Ce sont des Cocci Gram positif encapsulés. Le *Streptococcus pneumoniae* se présente généralement sous la forme de diplocoques caractéristiques. C'est un agent pathogène important qui provoque principalement des maladies de l'oreille moyenne, des sinus paranasaux, des mastoïdes et du parenchyme pulmonaire. Il peut se propager à d'autres sites, tels que les articulations, le péritoine, l'endocarde, les voies biliaires et les méninges.

Facteurs de virulence :

- **Capsule** : la capsule est antiphagocytaire, inhibant le dépôt de complément et la phagocytose.
- **IgA1 protéase** : les pneumocoques produisent une protéase extracellulaire qui clive spécifiquement l'AgA1 humain dans la région charnière. Cette protéase permet à ces pathogènes d'échapper aux fonctions protectrices de l'isotype principal des immunoglobulines des voies respiratoires supérieures.

- **Pneumolysine** : les pneumocoques produisent une toxine endommageant la membrane intracellulaire appelée pneumolysine, qui est libérée par autolyse. La pneumolysine inhibe la chimiotaxie des neutrophiles, la phagocytose, la prolifération lymphocytaire et la synthèse d'immunoglobulines.
- **Autolysine** : l'autolyse permet la libération de pneumolysine et, en plus, de grandes quantités de fragments de paroi cellulaire. La réponse inflammatoire massive à ces fragments de peptidoglycane est un élément important de la pathogenèse de la pneumonie et de la méningite à pneumocoque.

Caractéristiques cliniques :

La transmission interhumaine est courante. La pneumonie résulte de l'aspiration de pneumocoques contenus dans les sécrétions des voies respiratoires supérieures vers les voies respiratoires inférieures. Ceci est dû lorsque les mécanismes normaux de piégeage et d'expulsion du mucus sont altérés. L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine comporte un risque accru d'infections bactériennes, y compris celles causées par le pneumocoque.

Le *Streptococcus pneumoniae* est la cause la plus fréquente de pneumonie. La propagation contiguë entraîne généralement une atteinte inflammatoire de la plèvre. La péricardite est une autre complication rare mais bien connue. D'autre part, un tiers des infections de l'oreille moyenne est causée par le *Streptococcus pneumoniae*. La maladie survient après l'acquisition d'une nouvelle souche contre laquelle il n'y a pas d'immunité préexistante. Ce germe est aussi l'une des principales causes de méningite bactérienne.

Traitement :

La pénicilline est le traitement de premier choix. Lorsqu'une résistance à la pénicilline est développée, la vancomycine est utilisée. Les vaccins VPP (vaccin antipneumococcique polysaccharidique) chez les sujets à risque de plus de 2 ans et PCV (vaccin antipneumococcique conjugué) chez les nourrissons ont montré leur efficacité.

3. Les entérocoques :

Ce sont des Cocci à Gram positif, présents par paires ou en chaînes. Le test de la catalase est négatif. Les entérocoques ont pour habitat naturel le tube digestif humain et animal. Les espèces les plus couramment associées aux maladies humaines sont *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*. Les maladies auxquelles ils sont associés sont l'infection urinaire, l'endocardite infectieuse, les infections des voies biliaires, les lésions abdominales suppurées et la péritonite. Ils sont sensibles à la pénicilline en association avec les aminoglycosides.

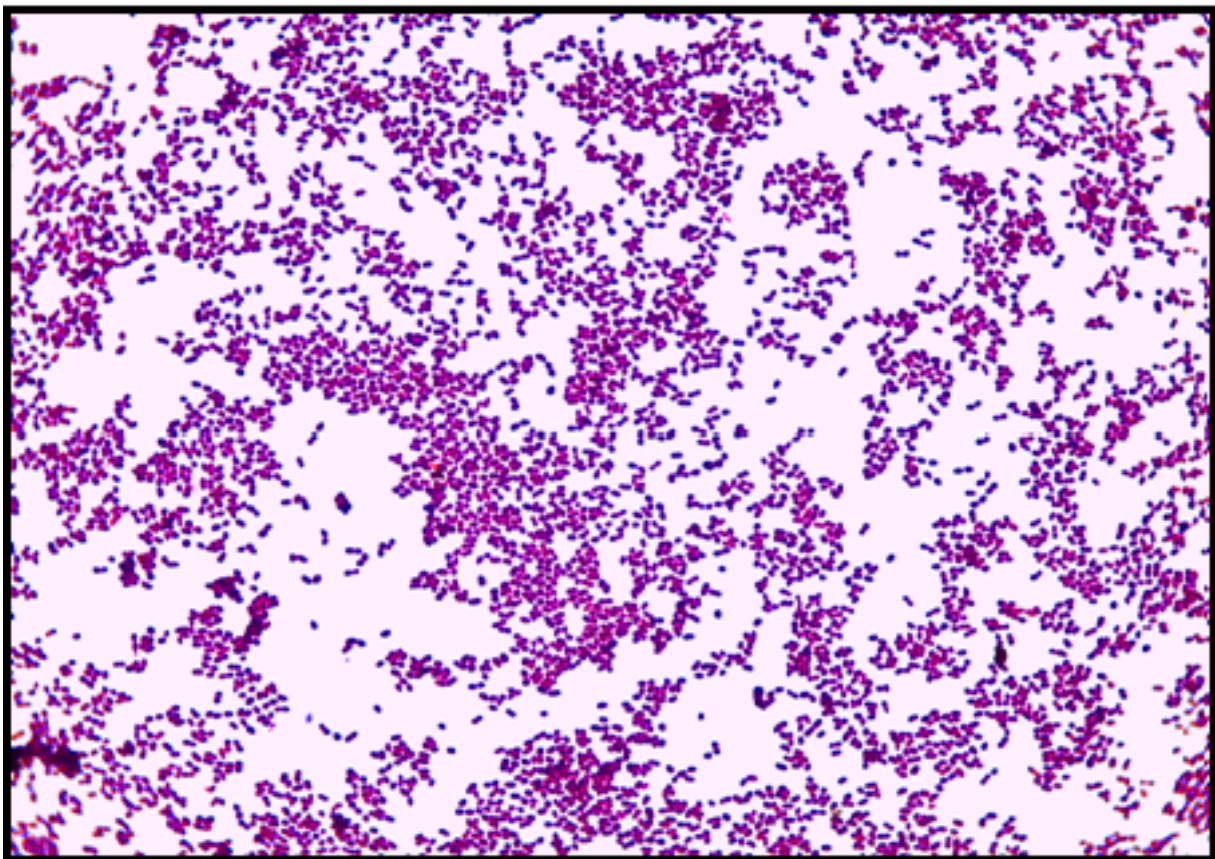


Figure 6 : Les entérocoques apparaissent sous la forme de diplocoques à Gram positif et de chaînes courtes. [13]



III. LES TOXINES :

Les toxines sont des substances synthétisées par un organisme capables de perturber le fonctionnement de certaines cellules à distance du foyer d'infection. Elles peuvent également induire une réponse immunitaire.

A. Les streptocoques :

1. La streptolysine O (SLO) :

L'exotoxine SLO est codée par le gène *slo* hautement conservé et sécrétée par presque tous les isolats de streptocoques de groupe A pendant les phases de croissance précoces [14]. Les patients infectés par les streptocoques du groupe A développent l'antistreptolysine O. C'est un anticorps qui reflète la production de cette toxine chez le patient. La SLO est une cytolysine dépendante du cholestérol qui perturbe l'intégrité de la membrane cytoplasmique de nombreux types de cellules eucaryotes, y compris les érythrocytes, les leucocytes, les macrophages, les plaquettes, les cellules épithéliales et diverses lignées cellulaires de culture tissulaire. La SLO contribue à l'activité β -hémolytique visible dans un milieu de gélose au sang.

Le gène *slo* est co-transcrit avec le gène *nga* codant pour la NAD-glycohydrolase (NADase), également connue sous le nom de *Streptococcus pyogenes* NADase, qui est activement transloquée dans le cytosol des cellules épithéliales humaines par la SLO pour épuiser les réserves d'énergie et favoriser les lésions de la cellule hôte [14]. Il a été démontré que le peptide antimicrobien cathélicidine LL-37 régule l'expression de la SLO et la capsule hyaluronique, ce qui favorise la résistance du streptocoque à la destruction par les cellules épithéliales humaines, les neutrophiles et les macrophages [14].

La SLO induit l'apoptose des kératinocytes par la dérégulation de la signalisation calcique. L'expression de la SLO contribue également à l'inhibition de la maturation des cellules dendritiques en induisant leur apoptose. Lors de la phagocytose des macrophages, la SLO endommage la membrane du phagolysosome, empêchant l'acidification du phagolysosome et entraînant la translocation de la NADase dans le cytosol du macrophage. La SLO et la NADase inhibent également la destruction autophagique du streptocoque dans les kératinocytes pharyngés.

2. La pneumolysine (PLY) :

La PLY est une toxine porogène dépendante du cholestérol de 53 kDa (471 acides aminés) avec quatre domaines fonctionnels. La liaison du domaine 4 de la PLY au récepteur cellulaire glycolipidique sialyl Lewis X à la surface des érythrocytes humains s'est avérée être une étape essentielle avant la formation de pores [14]. La PLY est une toxine cytoplasmique avec des propriétés cytolytiques et activatrices du complément. Elle est principalement localisée dans la paroi cellulaire en l'absence de lyse cellulaire détectable. Cependant, contrairement aux autres cytolysines se liant au cholestérol, la PLY est dépourvue de séquences de signal de sécrétion et n'est donc pas activement sécrétée dans le milieu extracellulaire [14]. La PLY est libérée dans le compartiment alvéolaire lors de la lyse bactérienne induite par l'autolyse ou par un traitement antibiotique de patients atteints de pneumonie à pneumocoques. Cependant, en l'absence de lyse cellulaire, la PLY est exportée du cytoplasme et fixée à la paroi cellulaire. Elle est directement toxique pour une grande variété de cellules et de tissus hôtes et provoque également de fortes réponses inflammatoires au site de l'infection, déclenchant une signalisation via le récepteur TLR4. La PLY circulante induit également des lésions myocardiques. Dans la méningite à pneumocoque, la majorité des dommages à la barrière hémato-encéphalique ont été attribués à cette hémolysine [14]. L'homologie structurelle avec la région Fc de l'immunoglobuline G (IgG) permet également à la PLY d'activer la voie classique du complément loin des bactéries pour épuiser les niveaux de complément sérique de l'hôte et favoriser la survie et la propagation du germe. Récemment, il a également été démontré que la PLY contribue à l'assemblage de biofilms pneumococques [14]. Les streptocoques mutants déficients en PLY ont une prolifération réduite dans le sang total, une capacité réduite à coloniser le nasopharynx, induisent moins d'inflammation pulmonaire et sont rapidement éliminés du poumon.

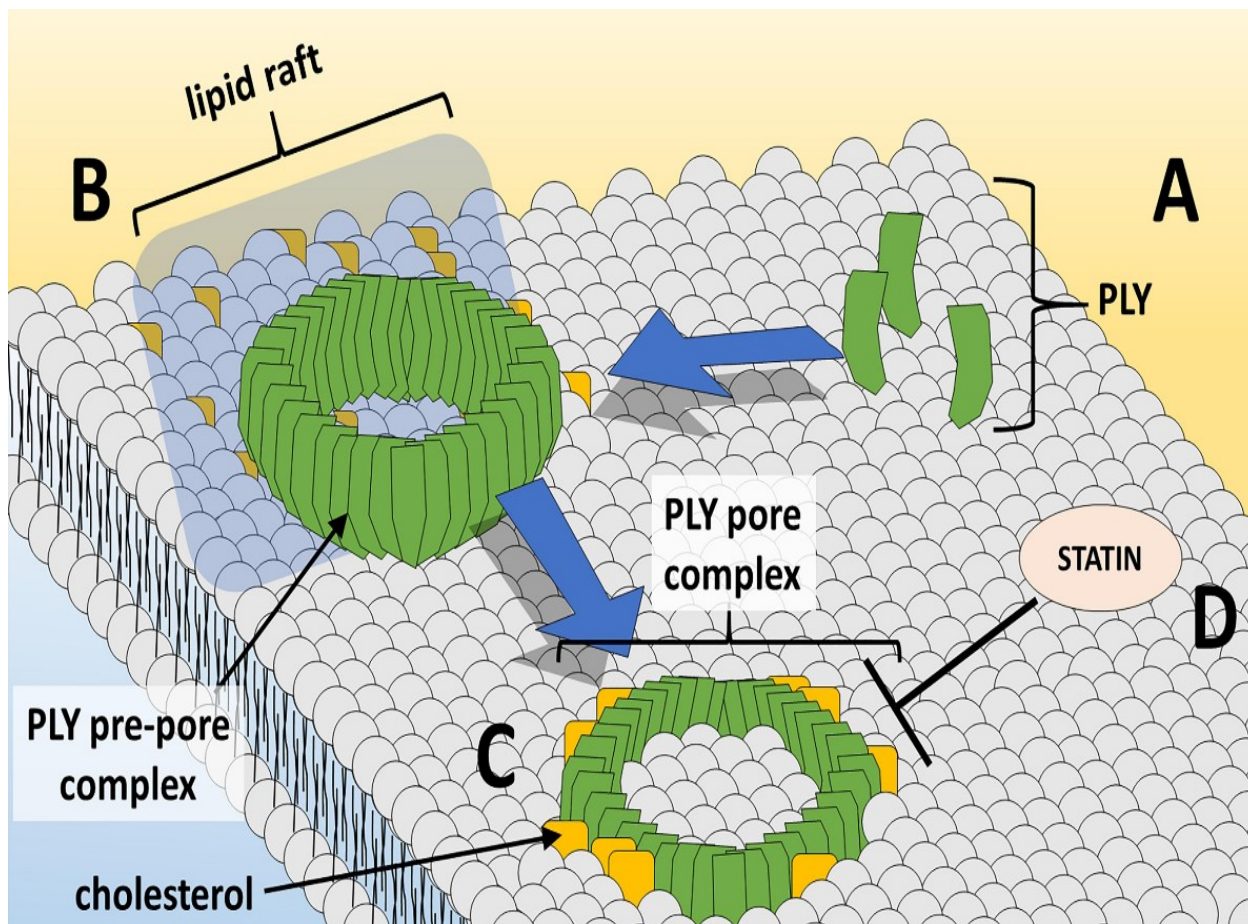


Figure 7 : Formation de pores PLY au niveau de la membrane de la cellule hôte. [15]

(A) Les monomères PLY se rassemblent au niveau des radeaux lipidiques riches en cholestérol au niveau de la membrane cellulaire et (B) s'assemblent dans le complexe pré-pore en forme d'anneau. (C) L'insertion du complexe porogène PLY dans la bicouche lipidique entraîne une perte d'intégrité de la membrane et des dommages cellulaires. (D) Les statines s'opposent à la formation de pores induite par le PLY au niveau de la membrane cellulaire.

3. La streptokinase :

La streptokinase (ou fibrolysine) est un activateur bactérien du plasminogène. Le plasminogène contient plusieurs domaines structuraux suivis de cinq domaines kringle (K1-K5) et du domaine catalytique de la sérine protéase [16]. Les sites de liaison à la lysine présents dans K1, K4 et K5 sont responsables de l'interaction du plasminogène avec un certain nombre d'autres molécules tels que la fibrine et d'autres surfaces cellulaires [16]. Un groupe d'agents pathogènes bactériens sont capables d'interagir avec le plasminogène humain [17, 18]. Cette interaction peut contribuer à l'évolution d'une infection directement par la dégradation médiée par la protéase des barrières tissulaires ou en affectant la réponse immunitaire générée par l'hôte.

La streptokinase est une protéine activatrice du plasminogène sécrétée par de nombreuses espèces de streptocoques β -hémolytiques [19]. Elle est composée de trois domaines : α (aa 1 à 150), β (aa 151 à 287) et γ (aa 288 à 414) [20]. Contrairement aux activateurs du plasminogène humains, u-PA et t-PA, qui possèdent une protéase activatrice du plasminogène (liaison Arg561-Val562) pour générer de la plasmine, la streptokinase manque d'une activité protéase intrinsèque. Au lieu de cela, la streptokinase forme un complexe avec le plasminogène et par des mécanismes non protéolytiques, génère un site actif dans sa liaison avec le plasminogène pour produire un complexe activateur [21, 22]. Lors de sa liaison au plasminogène, un réarrangement conformationnel de la streptokinase se produit là où le résidu N-terminal Ile1 est inséré dans la fente de liaison N-terminale du plasminogène, permettant à ce résidu de former un pont salin avec Asp740 du plasminogène et déclenchant la formation du site actif [23, 24]. Contrairement à la plasmine formée par activation protéolytique du plasminogène, le complexe activateur peut se lier au plasminogène et cliver la liaison d'activation pour produire de la plasmine [25]. Comme la streptokinase a une affinité plus élevée pour la plasmine, le plasminogène présent dans le complexe activateur sera facilement échangé avec la plasmine libre produisant un complexe qui activera facilement d'autres molécules de plasminogène libre [26]. L'activité affichée à la fois par le plasminogène et la plasmine contenant des complexes activateurs n'est pas inhibée par l' α 2-antiplasmine et l' α 2-macroglobuline [22, 27].

Les allèles de streptokinase des isolats du *Streptococcus pyogenes* présentent une diversité génétique considérable. Les variantes de streptokinase produites par des isolats différents peuvent présenter alors des capacités d'activation du plasminogène différentes [28]. La streptokinase codée par les allèles *ska* du groupe 1 forme facilement un complexe actif avec le plasminogène soluble tandis que la streptokinase du groupe 2 doit former un complexe trimoléculaire avec le plasminogène et le fibrinogène pour afficher la capacité d'activation du plasminogène [28]. Les différences phénotypiques présentées par les variants de la streptokinase suggèrent que ces protéines peuvent avoir des rôles différents dans la pathogenèse des streptocoques. D'autre part, les récepteurs du plasminogène interagissent avec différentes régions du plasminogène. La protéine PAM se lie au plasminogène via une interaction avec K2, alors que le fibrinogène et d'autres récepteurs streptococciques du plasminogène (SEN et GAPDH) se lient via des interactions dépendantes de la lysine avec K1, K4 et K5 [16, 29]. Par conséquent, dans les souches du groupe 2, le complexe trimoléculaire actif ne peut être lié à la surface cellulaire que via la protéine PAM ou des récepteurs de liaison au fibrinogène (FgR) tels que le récepteur M1. Alternativement, les souches qui expriment la streptokinase du groupe 1 ne nécessitent pas de fibrinogène pour former un complexe actif avec le plasminogène et peut donc lier le complexe activateur directement à la surface de la cellule bactérienne via les récepteurs du plasminogène [28]. Il est donc nécessaire de prendre en compte le polymorphisme de la streptokinase et ses différences fonctionnelles lors de la conception d'inhibiteurs ciblant la streptokinase à des fins thérapeutiques.

4. Les exotoxines streptococciques pyrogènes et superantigènes :

Plusieurs facteurs de virulence des streptocoques sont susceptibles d'être impliqués dans la pathogenèse du choc toxique, de l'envahissement des tissus mous et de la fasciite nécrosante. Ces facteurs de virulence sont les exotoxines pyrogènes extracellulaires A, B et C ainsi que les exotoxines et superantigènes nouvellement découverts tels que l'exotoxine F (facteur mitogène) et le superantigène streptococcique (SSA) [30]. Toutes ces toxines agissent comme des superantigènes qui interagissent avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II et un nombre limité de régions V β du récepteur des

lymphocytes T pour activer un nombre massif de cellules T de manière non spécifique [30]. L'activation libère de grandes quantités d'interleukines ainsi que d'autres cytokines inflammatoires telles que le facteur de nécrose tumorale et l'interféron gamma.

5. La streptodornase :

La streptodornase ou désoxyribonucléase est une enzyme qui hydrolyse les acides nucléiques pour produire des oligonucléotides. Elle est impliquée dans la croissance bactérienne et la maturation du biofilm, ainsi que dans la capacité des bactéries à échapper au système immunitaire [31–33]. La streptodornase est hautement immunogène et est impliquée dans la dégradation des neutrophiles.

B. Les staphylocoques :

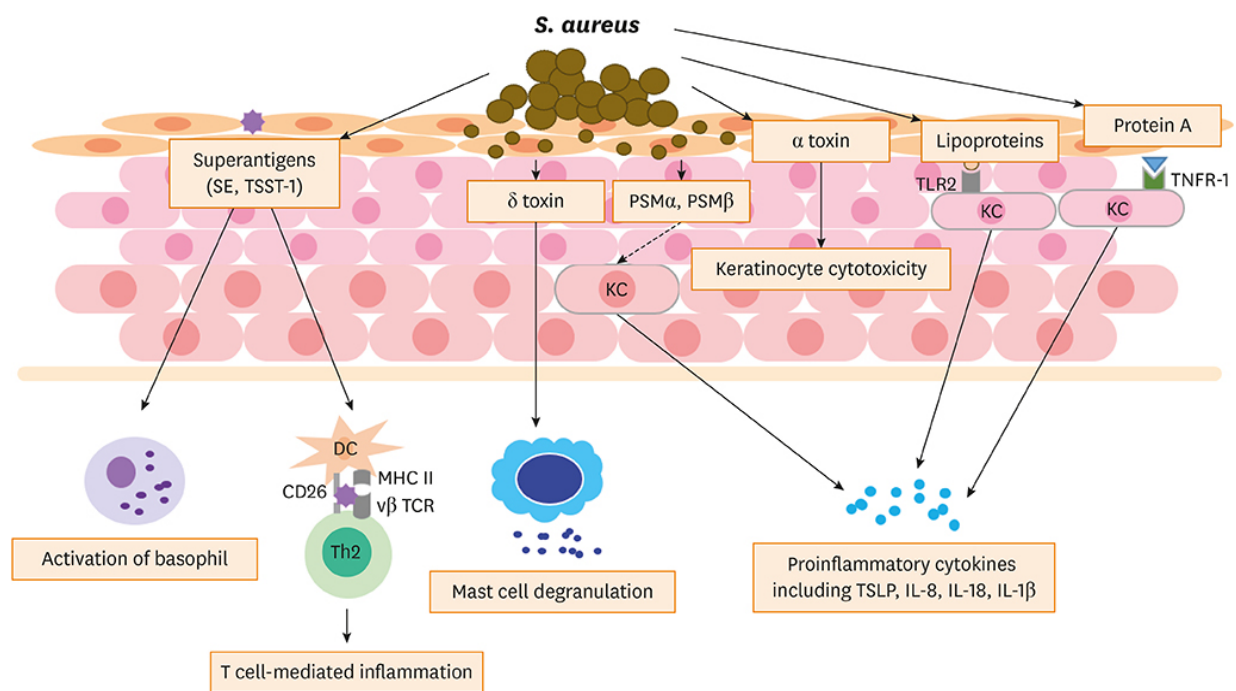


Figure 8 : Les effets pathogènes des toxines staphylococciques. [34]

Le *Staphylococcus aureus* exprime des superantigènes qui activent les basophiles et provoquent une inflammation médiée par les lymphocytes T. Les familles PSM α et PSM β stimulent la libération de cytokines pro-inflammatoires à partir des kératinocytes. L' α -toxine et la δ -toxine induisent respectivement la cytotoxicité des kératinocytes et la dégranulation des mastocytes.

Tableau II: Les toxines staphylococciques. [35]

| Toxin | Biological Properties and Function | Associated Disease |
|---|---|---|
| α -hemolysin | <ul style="list-style-type: none"> - Pore-forming activity - Lysis of erythrocytes, leukocytes, epithelial cells, and fibroblasts - Pro-inflammatory properties | <ul style="list-style-type: none"> - Pneumonia - Sepsis |
| Panton-Valentine Leukocidin (PVL) | <ul style="list-style-type: none"> - Pore-forming activity - Lysis of neutrophils, monocytes, macrophages - Pro-inflammatory properties | <ul style="list-style-type: none"> - Pneumonia - Bacteremia - Necrotizing fasciitis - Skin and soft tissue infections |
| Phenol-Soluble Modulins (PSMs) | <ul style="list-style-type: none"> - Pore-forming activity - Lysis of erythrocytes, neutrophils, monocytes, bacterial protoplasts, spheroplasts - Pro-inflammatory properties - Promote biofilm formation | <ul style="list-style-type: none"> - Bacteremia - Skin infection |
| Epidermal Cell Differentiation Inhibitor (EDIN) | <ul style="list-style-type: none"> - Transcellular tunnel activity - Breaches in endothelial cells | <ul style="list-style-type: none"> - Pneumonia - Bacteremia - Diabetic foot ulcer |
| Exfoliative Toxins (ETs) | <ul style="list-style-type: none"> - Serine protease activity - Disruption of the cell-cell adhesions and junctions of the epidermis cells | <ul style="list-style-type: none"> - Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS) |
| Staphylococcal Enterotoxins (SEs) | <ul style="list-style-type: none"> - Superantigen activity - Pro-inflammatory activity | <ul style="list-style-type: none"> - Staphylococcal food poisoning - Toxic shock syndrome |
| Toxic Shock Syndrome Toxin 1 (TSST-1) | <ul style="list-style-type: none"> - Superantigen activity - Pro-inflammatory activity | <ul style="list-style-type: none"> - Toxic shock syndrome |

1. Les toxines staphylococciques porogènes :

Les toxines staphylococciques porogènes (PFT) sont un type de facteur de virulence bactérienne présent dans un large éventail de maladies humaines, y compris lors des infections à *Staphylococcus aureus*, qui utilise une variété de cytotoxines porogènes (c'est-à-dire des hémolysines, des leucotoxines et des modulines solubles dans le phénol) pour créer des pores dans la membrane cellulaire des cellules de l'hôte. Ceci conduit à la lyse cellulaire ou à la perturbation du cytosquelette d'actine de la cellule hôte, créant ainsi des brèches dans les cellules endothéliales.

a. Les hémolysines :

Le *Staphylococcus aureus* est capable de coder pour les hémolysines α , β , γ et δ . Celles-ci sont contrôlées par le régulateur du gène accessoire (Agr) et lysent les érythrocytes en créant des pores dans les membranes des cellules hôtes ou en dissolvant les composants de la paroi cellulaire [36]. Le facteur de virulence le mieux étudié du *Staphylococcus aureus* est l' α -hémolysine. Elle est codée par le gène *hla* et cause des dommages à une grande variété de cellules hôtes, telles que les cellules épithéliales, les cellules endothéliales, les érythrocytes, les monocytes et les kératinocytes, entraînant des lésions membranaires et l'apoptose cellulaire [36]. Ces cytotoxines porogènes sont sécrétées sous la forme d'un monomère soluble de 33 kDa qui forme un pré-pore en s'assemblant en un homoheptamère. Ensuite, ce pré-pore se transforme en un canal aqueux transmembranaire [37]. Enfin, la liaison de l' α -hémolysine à son récepteur hôte ADAM10 stimule l'activité métalloprotéase de ce dernier, lui permettant de cliver la cadhérine endothéliale et compromettant ainsi la fonction de barrière endothéliale [38]. Les réactions cellulaires, y compris la libération de puissants médiateurs lipidiques, sont ensuite activés par le transport d'ions tels que Ca^{2+} à travers le pore, entraînant l'apoptose des cellules cibles [39].

La grande majorité des souches de *Staphylococcus aureus* (95 %) possèdent le gène *hla*, quelle que soit leur résistance à la méthicilline, sans montrer une répartition spécifique dans les clones ou une prévalence plus élevée dans certaines régions du monde [40]. Le rôle de la toxine α -hémolysine dans le développement d'infections sévères, telles que la pneumonie,

l'ostéomyélite et la bactériémie, a été établi dans différentes études [41, 42]. Ainsi, de par son rôle crucial dans la virulence, l' α -hémolysine est une cible idéale pour le développement de traitements contre le *Staphylococcus aureus*.

b. Les modulines solubles dans le phénol :

Les modulines solubles dans le phénol (PSM) sont l'un des facteurs de virulence les plus importants et les plus agressifs chez le *Staphylococcus aureus*. Elles sont impliquées dans la lyse des globules rouges et des globules blancs, l'induction de la réponse inflammatoire et les activités antimicrobiennes [43–45]. De plus, alors que les PSM sont signalés comme étant les facteurs de modulation les plus cytolytiques et immunologiques, elles ont également été associés à la structuration et au détachement des biofilms [46, 47]. Le *Staphylococcus aureus* produit une variété de PSM, chacune avec des caractéristiques cytolytiques et antibactériennes uniques [43]. Ces toxines sont une classe de petits peptides avec une structure amphipathique α -hélicoïdale [43]. Elles sont classés en deux sous-familles : d'une part les peptides PSM α qui ont une longueur de 20 à 26 acides aminés et contiennent les PSM α 1-PSM α 4 et la δ -toxine, et d'autre part les peptides PSM β qui ont une longueur de 43 à 44 acides aminés et contiennent les PSM β 1 et PSM β 2 [45].

Les PSM se fixent au récepteur 2 du formyl peptide (FPR2) qui attire les cellules immunitaires, telles que les neutrophiles, les macrophages et les cellules dendritiques [48, 49]. En conséquence, les trous formés dans la membrane de la cellule hôte provoquent une instabilité osmotique et une lyse cellulaire. Les peptides PSM α ont montré leur grande capacité à lyser les leucocytes et les érythrocytes humains, le PSM α 3 ayant l'activité la plus importante. La δ -toxine, en revanche, a une activité cytolytique légère, tandis que les peptides PSM β sont non cytolytiques [44].

Les PSM sont principalement présents dans les *Staphylococcus aureus* hautement virulents, notamment le SARM communautaire. In vitro, ces souches montrent une plus grande expression des PSM, en particulier des peptides PSM α cytolytiques, que celle des souches de SARM nosocomial [50]. Par conséquent, cibler les PSM pour le traitement anti-staphylococcique et le développement de médicaments serait bénéfique puisque l'élimination de toutes les activités cytolytiques et pro-inflammatoires des PSM réduirait leur action contre les cellules hôtes et éventuellement leur contribution globale à l'évolution de la maladie.

c. La leucocidine de Panton-Valentine :

Les leucotoxines ciblent les leucocytes, tels que les neutrophiles, les monocytes ou les macrophages [51]. La leucocidine de Panton-Valentine (LPV), la LukDE et la LukAB (parfois appelée LukGH) sont tous des membres de la famille des toxines Luk à deux composants. Cependant la LPV présente une activité leucocytotique 100 fois plus élevée que les autres. Cette famille de toxines Luk comprend des leucotoxines de 32 à 35 kDa qui sont codées sur le génome central et subissent une oligomérisation pour former une structure en forme de pores [52]. L'activité leucocytotique des leucotoxines est basée sur leur interaction avec les récepteurs : le récepteur CCR5 sur les cellules immunitaires est le récepteur de la LukDE, tandis que les récepteurs C5aR, C5L2 et CD11b sont les récepteurs de la LPV et la LukAB [49, 53, 54]. La LPV est une toxine composée de deux parties : LukS-PV et LukF-PV. Ces deux composants sont excrétés avant de s'assembler en un heptamère porogène sur les membranes des neutrophiles, entraînant leur lyse [3].

La LPV est principalement liée aux maladies de la peau et des tissus mous. Les autres types de maladies invasives, telles que la pneumonie, les maladies musculo-squelettiques et la bactériémie sont beaucoup moins courantes [55]. L'infection par une souche LPV positive ne semble pas prédire un mauvais résultat clinique pour la pneumonie staphylococcique, les maladies musculo-squelettiques ou la bactériémie chez l'adulte. Cependant, les patients atteints d'une maladie de la peau et des tissus mous à *Staphylococcus aureus* LPV positif semblent être plus susceptibles de nécessiter une intervention chirurgicale [56]. La LPV est liée aux infections de la peau et des tissus mous quel que soit le type de souche (SARM ou SASM) [56–58].

Par conséquent, de nouveaux traitements sont nécessaires car la probabilité d'infection par des souches de *Staphylococcus aureus* LPV positives augmente, et certaines de ces souches sont des SARM qui ont déjà des options de traitement limitées.

d. L'exotoxine inhibitrice de la différenciation des cellules épidermiques :

Trois formes d'exotoxine inhibitrice de la différenciation des cellules épidermiques (EDIN) ont été identifiées : EDIN-A, EDIN-B et EDIN-C [59, 60]. Les EDIN pénètrent dans les cellules hôtes et induisent des macro-ouvertures, qui sont de grands tunnels transcellulaires temporaires dans les cellules endothéliales, compromettant ainsi l'intégrité de la barrière endothéliale, puis ciblent et inhibent la protéine hôte RhoA [61, 62]. Cette petite GTPase est un régulateur essentiel du cytosquelette d'actine dans la cellule hôte [63]. L'inhibition de la protéine RhoA a été montrée dans plusieurs études comme ayant un effet négatif sur la cohésion de la barrière épithéliale et endothéliale, favorisant ainsi la propagation bactérienne [61, 64]. De plus, son inhibition empêche la phagocytose médiée par le complément [65]. Dans l'ensemble, un nombre important de recherches explorant les effets de l'inhibition de la protéine RhoA indiquent que les facteurs sécrétés par les EDIN jouent un rôle important dans la colonisation par le *Staphylococcus aureus* et l'invasion bactérienne des tissus hôtes [66, 67].

De manière intéressante, l'association entre la LPV et les exotoxines EDIN chez les SARM a été observée avec une prévalence variant entre 12 et 100 % [68]. Les exotoxines EDIN sont donc des facteurs de virulence importants dans la promotion de la colonisation bactérienne et de l'invasion des tissus de l'hôte, comme dans les infections du pied diabétique, la bactériémie et la pneumonie [60, 69, 70].

2. Les superantigènes :

Le mécanisme d'action des superantigènes (SAg) diffère de celui des antigènes peptidiques traditionnels. Les lymphocytes T sont capables d'identifier un peptide antigénique restreint au CMH de classe II exposé sur les surfaces des présentatrices d'antigène en utilisant des régions hypervariables des chaînes α et β du récepteur des lymphocytes T (TCR) [71]. Cependant, les SAg peuvent directement se lier aux domaines β du TCR en exploitant les structures conservées du CMH de classe II affichées sur ces cellules, puis déclencher l'activation et la prolifération des lymphocytes T [72]. Cela provoque une hyperactivité et une libération des cytokines pro-inflammatoires, notamment IL-2, IFN- γ et TNF- α , entraînant une multitude d'effets secondaires et de symptômes, y compris la possibilité d'une défaillance multiviscérale spécifique à chaque superantigène [72]. Les SAg comprennent les entérotoxines staphylococciques et la toxine du syndrome de choc toxique 1 [73].

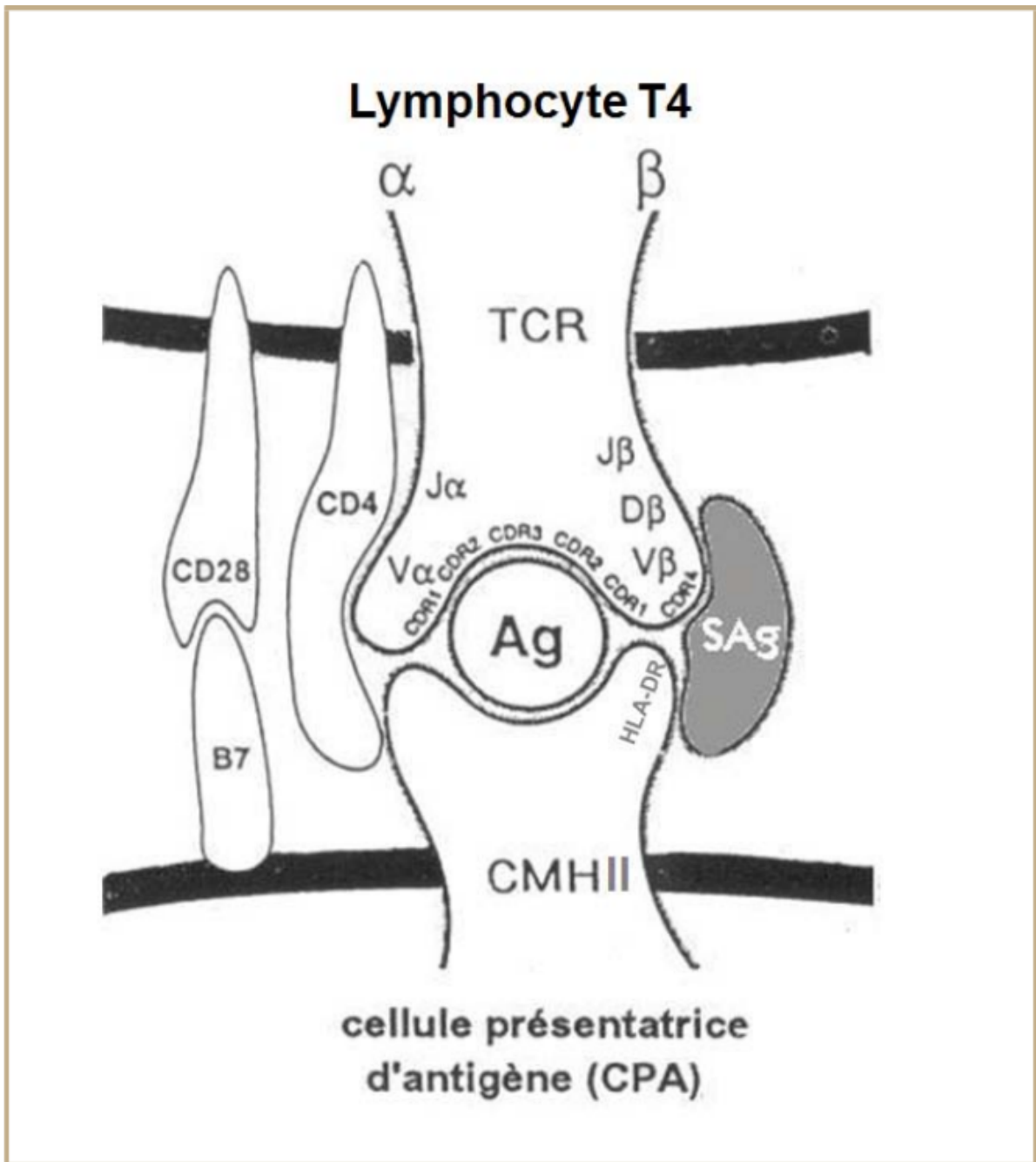


Figure 9 : Mode d'action des superantigènes (TSST-1 et entérotoxines) du *Staphylococcus aureus*. [9]

a. Les entérotoxines staphylococciques :

Les entérotoxines staphylococciques sont des toxines de 20 à 30 kDa qui perturbent l'activité intestinale et induisent une intoxication alimentaire staphylococcique caractérisée par des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et une diarrhée sans signes d'effets toxiques tels que la fièvre ou l'hypotension [74–76]. Sur la base de l'hétérogénéité antigénique, plus de 20 entérotoxines staphylococciques ont été découvertes [74, 77, 78]. Les signes cliniques d'une intoxication alimentaire staphylococcique sont liés à des médiateurs inflammatoires, tels que le leucotriène B4 et la prostaglandine E2, tous deux produits en réponse aux entérotoxines staphylococciques [79, 80]. L'estomac et la partie supérieure de l'intestin grêle présentent les lésions muqueuses les plus importantes et sont associées à des infiltrats de neutrophiles dans l'épithélium et la lamina propria, tandis que le jéjunum présente des limites en brosse brisées et des cryptes élargies [81]. Dans certaines infections staphylococciques, la septicémie mortelle, l'endocardite infectieuse et les infections rénales dépendent de manière critique d'un niveau élevé d'entérotoxine C staphylococcique [82].

b. La toxine du syndrome de choc toxique 1 :

Contrairement aux entérotoxines staphylococciques, la toxine du syndrome de choc toxique 1 (TSST-1) ne déclenche pas de vomissements mais stimule la libération de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires par les lymphocytes T hôtes et les macrophages [83]. Cette explosion de cytokines provoque des symptômes du syndrome de choc toxique tels qu'une forte fièvre, une éruption cutanée, une desquamation, une hypotension et un choc hypovolémique, qui peuvent évoluer vers une défaillance multiviscérale [84].

Compte tenu du développement croissant des infections à SARM associées à l'expression de TSST-1, il devient plus difficile de traiter cette affection potentiellement mortelle.

3. Les toxines exfoliatives :

Les toxines exfoliatives (ET) staphylococciques sont responsables du syndrome de la peau échaudée staphylococcique, également connu sous le nom de maladie de Ritter, et caractérisé par une déshydratation, la perte des couches superficielles de la peau et des infections secondaires [85]. L'impétigo bulleux est une maladie de la peau causée par la même toxine exfoliative qui cause ce syndrome. Elle affecte le plus souvent le visage, les mains, le tronc et les fesses. Les pustules et les cloques se développent près du site d'origine de l'infection dans l'impétigo bulleux mais pas ailleurs sur le corps comme dans le syndrome de la peau échaudée staphylococcique. Les cloques et les pustules se perforent ensuite et s'étendent à la frontière, où se développent des croûtes suintantes et jaunes. L'infection peut se propager après à la peau environnante lorsque les patients frottent l'éruption cutanée [86]. Par conséquent, la seule différence entre les deux troubles est le niveau de dommages cutanés. L'impétigo bulleux affecte généralement les jeunes enfants et les nourrissons car les enfants plus âgés et les adultes possèdent des anticorps neutralisants qui inhibent la toxine [86]. Le syndrome de la peau échaudée staphylococcique affecte également principalement les nouveau-nés et les nourrissons, bien qu'il puisse également affecter les adultes souffrant d'insuffisance rénale ou de déficiences immunologiques [85].

Les toxines exfoliatives ETA, ETB, ETC et ETD sont les plus courantes. Cependant, les toxines ETA et ETB ont reçu la plus grande attention en raison de leur lien avec le syndrome de la peau échaudée staphylococcique [85]. Les ET sont codés par divers éléments génétiques et leur expression est contrôlée par le gène régulateur accessoire (Agr) [52, 87]. Les ET présentent une activité sérine protéase spécifique du glutamate et ciblent la desmogléine 1 (Dsg1), une protéine d'adhésion intercellulaire des kératinocytes [88]. Elles se lient à la Dsg1, détruisant les attaches des cellules desmosomales et provoquant une dissociation épidermique [89]. La rupture des couches épidermiques permet aux bactéries de pénétrer dans la peau et d'induire des troubles bulleux, tels que l'impétigo bulleux et le syndrome de la peau échaudée staphylococcique [90].

Tableau III: Les manifestations cutanées staphylococciques et les toxines responsables. [91]

| Manifestations cutanées | Toxines responsables* |
|---|---|
| Syndrome d'exfoliation généralisée et impétigo bulleux | Exfoliatines |
| Choc toxique staphylococcique et scarlatine staphylococcique | Toxine du choc toxique staphylococcique ou entérotoxine |
| Infections cutanées primitives | Leucocidine de Panton Valentine |
| * après l'isolement d'une souche de <i>S. aureus</i> , il est possible de rechercher les gènes codant les toxines produites par cette souche à l'aide de techniques de PCR. | |

Tableau IV: Stratégie du traitement antitoxinique antistaphylococcique. [35]

| Treatment | Name | Target |
|----------------------------|--|--|
| Antibodies | MEDI4893 (suvaratoxumab) | α -hemolysin |
| | AR-301 | α -hemolysin |
| | ASN100 | α -hemolysin, Fantom-Valentine leukocidin (PVL), LukAB, γ -hemolysin AB (HlgAB), γ -hemolysin CB (HlgCB), leukocidin ED (LukED) |
| | LTM14 | α -hemolysin |
| | IV1g | α -hemolysin, PVL |
| | HuMAb-154 | Staphylococcal enterotoxin B (SEB) |
| | 20B1 | Staphylococcal enterotoxin B (SEB) |
| Nanoparticles | Sphingomyelin liposomes | Phenol-soluble modulins (PSMs) |
| | Cholesterol-containing sphingomyelin liposomes | α -hemolysin |
| | Poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA)-based nanoparticles covered with natural human erythrocyte membranes | α -hemolysin |
| RNAIII-inhibiting peptides | RNAIII-inhibiting peptides (RIP) | <i>agr</i> RNA transcripts |
| Antimicrobial peptides | HNP3 | PVL |
| Natural compounds | Cyclodextrin IB201 | α -hemolysin |
| | Alco-emodin | α -hemolysin |
| | Apigenin | α -hemolysin |
| | Morin hydrate (2',3,4',5,7-pentahydroxyflavone) | α -hemolysin |
| | Oroxylin glycosides (oroxin A (ORA), oroxin B (ORB), and oroxylin A 7-O-glucuronide (OLG)) | α -hemolysin |
| | 4-hydroxytyrosol Hidrox-12 | Staphylococcal enterotoxin A (SEA) |
| | Solomonamide B | Quorum-sensing peptide (AIP) |
| | Isohammetin (3'-methoxy-3,4',5,7-tetrahydroxyflavone) | α -hemolysin |
| | Chrysin (5, 7-dihydroxyflavone) | α -hemolysin |
| | Puerarin | α -hemolysin |
| | Naringenin | <i>agrA</i> and <i>bla</i> expression |
| | 224C-F2 (<i>Castanea sativa</i> leaf) | <i>agr</i> expression |
| | 430D-F5 (<i>Schinus terebinthifolia</i> berry) | <i>agr</i> expression |
| | Ambuic acid | AgrB activity, RNAIII expression |
| | Omega-hydroxyemodin (OHM) | AgrA |
| Vaccines | H35L | α -hemolysin |
| | IBT-VO2 | α -hemolysin, PVL, enterotoxins A and B, toxic shock syndrome toxin 1 (TSST-1) |
| | StaphVax | PVL |
| | STEBVax | SEB |
| | Attenuated TSST-1 vaccine | TSST-1 |
| Others | Extracellular vesicles (EVs) | α -hemolysin, LukE |
| | Yeast display technology to create a soluble T-cell receptor | SEC, SEB |

IV. LA LEUCOCIDINE DE PANTON-VALENTINE :

A. Historique :

L'histoire de la leucocidine de Panton Valentine, l'une des toxines du *Staphylococcus aureus*, a commencé en 1894, 24 ans après que Sir Alexander Ogston et Louis Pasteur aient reproduit des infections humaines chez des souris et des lapins en inoculant du pus ou des cultures dérivées de pus [92]. Les connaissances ont ensuite progressé par à-coups, notamment avec l'avènement de nouveaux outils de recherche.

Les premières études se sont concentrées sur les effets du *Staphylococcus aureus* sur les leucocytes, tandis que les dernières, 100 ans plus tard, concernent la caractérisation génétique de la leucocidine. En outre, ses souches hautement épidémiques LPV-positives et résistantes à la méthicilline sont récemment apparues comme un problème de santé mondial, entraînant un regain d'intérêt pour la PVL.

- **1894** : Van de Velde utilise le terme "leucocidine" devant le potentiel leucotoxique de certaines souches du *Staphylococcus aureus*.

Le premier chapitre de l'histoire de la leucocidine staphylococcique a été écrit par le Dr Honoré Van de Velde, médecin travaillant au département de pathologie et de médecine expérimentale de l'Université de Louvain, en Belgique. En 1894, Van de Velde travaillait sur les déterminants de la virulence chez le *Staphylococcus aureus* et sur l'effet protecteur potentiel des leucocytes. La plupart de ses expériences ont été publiées en 1894 et 1895 [92]. Pour étudier la virulence du *Staphylococcus aureus*, Van de Velde a développé un modèle d'infection pleurale chez les lapins et les chiens. Chez les lapins, il a constaté que les leucocytes arrivaient dans la cavité pleurale une heure ou deux après l'injection locale de la souche de *Staphylococcus aureus*. Avec le premier isolat qu'il a injecté, le nombre de leucocytes a augmenté progressivement dans la cavité pleurale et les cellules avaient un aspect parfaitement normal. En revanche, un autre isolat a semblé tuer les leucocytes recrutés dans la cavité pleurale. Van de Velde a écrit que les leucocytes avaient été « abattus ». Lorsque les leucocytes ont été examinés, ils étaient totalement immobiles et ne présentaient aucune diapédèse.

Cette activité leucocide était associée à une létalité animale 20 fois plus élevée et à un nombre de bactéries 1000 fois plus élevé dans la cavité pleurale. Van de Velde en a déduit que les bactéries à activité leucocide étaient moins facilement détruites par les leucocytes. Puis, en co-cultivant des leucocytes avec le *Staphylococcus aureus*, il a montré que seul l'isolat à activité leucocide était capable de croître lorsque les leucocytes étaient ajoutés 2 heures après le début de l'incubation. En revanche, l'isolat sans activité leucocide a été détruit dans les 24 heures après l'ajout de leucocytes. Van de Velde a alors postulé que l'isolat leucotoxique était capable de produire un poison capable de détruire les leucocytes. Comme ce poison était inactivé par chauffage pendant 10 minutes à 58°C, il appartenait à la famille des ferments et était une molécule albuminoïde (protéine). Il a proposé d'appeler ce poison substance leucocide, ou leucocidine. Il soupçonnait que la leucocidine était un produit sécrété car, après centrifugation, les surnageants staphylococciques étaient encore très toxiques pour les globules blancs. Van de Velde a pu montrer que la toxine était non seulement produite chez les animaux mais aussi in vitro, en utilisant du sang, du sérum et des bouillons de culture.

➤ **1894** : Van de Velde montre que les leucocytes de chien sont résistants.

Van de Velde a également examiné l'effet de ses isolats sur les chiens [92]. Contrairement aux leucocytes de lapin, les leucocytes de chien étaient assez résistants à la leucocidine, ce qui suggère que la sensibilité à la leucocidine des globules blancs dépendait de l'espèce.

➤ **1895** : Premières tentatives de vaccination à la leucocidine et de sérothérapie par Van de Velde.

Enfin, Van de Velde a vacciné des lapins avec un surnageant filtré, un bouillon de culture et un bouillon de culture inactivé par la chaleur de *Staphylococcus aureus* leucotoxique [92]. Une cachexie et une infection cutanée sont survenues après la vaccination avec le bouillon de culture. Cependant, aucun des animaux vaccinés n'est mort lorsqu'il a été inoculé par des isolats leucotoxiques de *Staphylococcus aureus* en intra-pleurale sauf à des doses très élevées. Des leucocytes récupérés de la cavité pleurale de vaccinés étaient parfaitement normaux. Cependant, lorsqu'ils étaient séparés de l'exsudat pleural par

sédimentation et traités avec la leucocidine, ils étaient détruits. L'ajout de sérum de lapins normaux n'avait pas d'effet protecteur. En revanche, lorsque les leucocytes étaient provoqués par un mélange de leucocidine et de sérum de lapins vaccinés, les leucocytes étaient parfaitement normaux. Par analogie avec les travaux de Behring et Kitasato sur une antitoxine diphtérique, Van de Velde a conclu que tout lapin vacciné avait acquis un sérum aux propriétés anti-leucocidine, l'anti-leucocidine neutralisant probablement la leucocidine en formant des complexes inactifs [92].

- **1901** : Neisser et Wechsberg démontrent clairement que la leucocidine est une toxine sécrétée.

En 1901, Neisser et Wechsberg montrèrent qu'un filtrat stérile de *Staphylococcus aureus* leucotoxique était toxique pour les globules blancs [92]. Ces auteurs ont également été les premiers à quantifier l'activité leucotoxique des surnageants staphylococciques.

- **1922** : Julianelle fait la distinction entre les activités leucotoxiques et hémolytiques.

Les staphylocoques se sont rapidement révélés toxiques non seulement pour les leucocytes mais aussi pour d'autres cellules telles que les érythrocytes (la toxine correspondante était appelée « hématoxine ») et les cellules de la peau (dermatotoxine ou nécrotoxine). Dans les manuscrits de Van de Velde, il n'y avait pas de distinction claire entre les activités leucotoxiques et hémolytiques. Lorsqu'il a incubé l'isolat leucotoxique du *Staphylococcus aureus* avec du sang frais de lapins et de chiens, il a noté que le sang devenait de plus en plus foncé et finalement les globules rouges se dissolvaient. Cependant, il a attribué cela à l'utilisation d'oxygène par les bactéries et non à l'hémolyse. Dans sa deuxième publication, il rapporta que les globules rouges étaient altérés par la leucocidine : les globules rouges gonflent puis se dissolvent. Les travaux ultérieurs se sont concentrés sur ces substances extracellulaires staphylococciques possédant à la fois des effets toxiques spécifiques et non spécifiques sur les leucocytes [92]. Il est apparu que certaines hémolysines staphylococciques étaient également capables de perturber la structure et la fonction des membranes leucocytaires. Des relations ont été établies entre la létalité animale, l'hémotoxine et la nécrotoxine [92]. Rétrospectivement, les propriétés leucotoxiques des hémolysines staphylococciques ont entravé la caractérisation de la véritable leucocidine staphylococcique, et les substances décrites comme leucocidine, telles que la leucocidine de Neisser-Weschberg, se sont finalement révélées être des hémolysines [92].

Ce n'est qu'en 1922 que Louis A Juliannelle fut capable de faire la distinction entre l'activité leucocide et hémolytique [92]. Lorsqu'il a testé les propriétés biologiques de quatre souches différentes de *Staphylococcus aureus* cultivées en bouillon, il a découvert que les surnageants de seulement deux souches induisent une réduction du bleu de méthylène par les leucocytes de cobaye, reflétant leur leucotoxicité. L'une de ces souches ne produisait pas d'hémolysine et une troisième souche, qui produisait la plupart des hémolysines, ne produisait pas de leucocidines.

- **1932** : Panton et Valentine confirment que la leucocidine n'est pas associée à une activité hémolytique et est produite par des souches provoquant des infections graves.

Dix ans plus tard, Philip Panton et Francis Valentine ont sélectionné 22 souches de *Staphylococcus aureus* isolées d'une variété d'infections humaines plus ou moins graves et ont comparé leurs propriétés toxiques [92]. L'activité hémolytique a été testée sur les globules rouges de lapin, la leucotoxicité sur les leucocytes humains, la nécrose par injection intradermique chez le lapin et la létalité par injection intraveineuse chez le jeune lapin. Les auteurs n'ont observé aucune corrélation entre les activités hémolytiques et leucotoxiques, indiquant que la leucocidine était distincte des hémolysines. Sept des 22 isolats produisaient une activité élevée de leucocidine et une faible activité d'hémolysine, ce qui indique qu'au moins 30 % des isolats sélectionnés produisaient une véritable leucocidine. En outre, lorsque les auteurs ont examiné la production de toxines en fonction de l'infection humaine correspondante, ils ont noté que les souches à forte leucocidine et faible activité d'hémolysine étaient généralement associées à des infections aiguës sévères. Ainsi, ils ont démontré que la vraie leucocidine ne correspondait pas à une hémolysine et qu'elle était couramment associée à une infection sévère à *Staphylococcus aureus*.

- **1936** : Valentine caractérise les cellules sensibles à la leucocidine et montre une augmentation du titre sérique d'anticorps anti-leucocidine lors d'une infection humaine.

En 1936, dans une seconde publication, Valentine montra que l' α -hémolysine était toxique pour les globules rouges et les globules blancs du lapin, alors que la vraie leucocidine était capable de détruire toutes les leucocytes phagocytaires à la fois dans le sang humain et de lapin, sans affecter les lymphocytes ou les globules rouges [92]. De plus, il a noté que les

leucocytes de lapin détruits par l' α -hémolysine semblaient généralement différents des cellules humaines ou de lapin détruites par la vraie leucocidine. Ces spécificités ont ensuite été confirmées par d'autres auteurs [92]. Valentine a également constaté une augmentation significative de l'activité anti-leucocidine sérique au cours des infections chroniques staphylococciques superficielles ou profondes.

➤ **1936** : Wright invente le terme leucocidine de Panton-Valentine.

Cette vraie leucocidine staphylococcique a été nommée leucocidine de Panton-Valentine en 1936 par J. Wright, qui la distinguait des autres produits staphylococciques à activité leucotoxique [92].

➤ **1957** : Détection de la LPV dans une infection pyogénique.

D'autres investigations à la Sir William Dunn School of Pathology de l'Université d'Oxford, par G.P. Gladstone et W.E. van Heyningen, ont confirmé l'action sélective de la leucocidine de Panton Valentine sur les granulocytes et les macrophages, alors que les α - et δ -hémolysines staphylococciques avaient de multiples activités cytotoxiques, dont la leucotoxicité [92]. Ils ont examiné la production de LPV par une collection d'isolats cliniques positifs à la coagulase staphylococcique, en testant les surnageants de culture et les effets neutralisants de l'antisérum de la LPV. Trente et un des 61 isolats provenant d'infections pyogènes ont produit une LPV, comparativement à seulement deux des 10 isolats de colonisation nasale. En revanche, aucune souche saprophyte de staphylocoque à coagulase négative n'a produit de LPV. Ainsi il a été conclu que la production de LPC par le *Staphylococcus aureus* était assez fréquente. Cependant, la façon dont ces isolats ont été sélectionnés n'est pas claire.

➤ **1959** : Purification de la LPV et caractérisation de ses deux composants.

En 1959, A.M. Woodin, de la même université, a été le premier à combiner la chimie moderne aux tests leucocides et l'immunologie pour caractériser la LPV [93]. Il a pu purifier partiellement la LPV par fractionnement du surnageant avec du sulfate d'ammonium et de l'hydroxyapatite. Il a observé que sur les colonnes de résines échangeuses de cations, la leucocidine se séparait en deux fractions principales, qu'il a appelées fraction rapide (F) et

fraction lente (S). Woodin a confirmé que les composants F et S purifiés se comportaient immunologiquement comme une seule substance [94]. En utilisant des composants purifiés de LPV, Woodin a pu archiver une énorme quantité de données sur les interactions LPV-leucocytes.

- **1962** : Détection d'anticorps anti-LPV chez des patients et développement d'une antitoxine anti-leucocidine.

Gladstone et son équipe ont développé une anatoxine de leucocidine en traitant par formol chaque composant purifié pendant 10 jours, puis en précipitant et en solubilisant les deux composants dans une solution saline apyrogène. L'anatoxine de leucocidine a provoqué la production d'anticorps spécifiques chez des sujets sains après une seule injection intradermique. Cette anatoxine de leucocidine a été administrée à titre thérapeutique à des patients atteints d'ostéomyélite staphylococcique chronique et d'infections des tissus mous. Des augmentations hautement significatives des titres d'anticorps anti-F et anti-S de leucocidine ont été obtenues en deux semaines, et les titres ont atteint un plateau après 3 ou 4 semaines. Les auteurs ont émis l'hypothèse que les patients, même avec des lésions suppurées chroniques, n'avaient pas de réponse immunitaire optimale contre la LPV et qu'une réponse augmentée pouvait être provoquée par des inoculations appropriées [95].

- **A partir de 1972** : L'ère génétique avec l'identification des phages codant pour la LPV et caractérisation de ses gènes codants.

En 1972, Van der Vijver et son équipe ont rapporté des preuves de conversion lysogénique chez le *Staphylococcus aureus* par un phage du groupe A, entraînant une augmentation de la production de leucocidines. Cependant, le système de dosage qu'ils ont utilisé n'a pas permis d'identifier le type précis de leucocidine [96]. D'autres auteurs ont finalement confirmé que le gène LPV était porté par deux phages, phiPVL et phiSLT, et ont pu décrire les gènes codant pour les composants F et S de la leucocidine [97–100]. Les gènes LPV consistent en deux cadres de lecture ouverts co-transcrits, LukS-PV et LukF-PV, codant pour les composants de classe S et de classe F de la LPV.

- **1995** : Distribution des gènes LPV dans les isolats cliniques du *Staphylococcus aureus*.

En utilisant des anticorps de lapin dirigés contre des composants purifiés de la LPV, des auteurs ont utilisé l'immunoprécipitation pour déterminer la fréquence de production de la LPV par des isolats humains [6]. Seuls 5 des 309 isolats de *Staphylococcus aureus* ont produit une LPV : deux à partir d'échantillons trachéaux et trois à partir de lésions cutanées inhabituellement graves. Lorsqu'ils ont analysé la distribution des souches productrices de LPV chez les patients atteints d'infections cutanées ou de septicémie et chez les porteurs nasaux asymptomatiques, ils ont constaté que la production de LPV était associée à des infections cutanées en particulier des furoncles [6]. En 1999, une étude a utilisé la PCR pour dépister 172 isolats de *Staphylococcus aureus* pour le Luk-PV et ont confirmé la forte association de *Staphylococcus aureus* LPV-positifs avec la furonculose et la pneumonie d'origine communautaire [5].

- **2002** : Description de la pneumonie nécrosante associée aux isolats de *Staphylococcus aureus* LPV-positifs et détection des gènes LPV dans les isolats de *Staphylococcus aureus* communautaires.

La pneumonie due aux souches de *Staphylococcus aureus* LPV-positives a été étudiée en comparaison avec la pneumonie à *Staphylococcus aureus* LPV-négatifs (3). Les souches de *Staphylococcus aureus* productrices de LPV ont provoqué une pneumonie hémorragique nécrosante qui a rapidement évolué vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë avec hémoptysie et leucopénie, généralement chez des enfants et de jeunes adultes par ailleurs en bonne santé. Elle était souvent précédée d'un syndrome grippal et tuait les trois quarts de ses victimes. L'autopsie a montré une hémorragie pulmonaire bilatérale et une nécrose. De nombreux autres cas ont depuis été signalés dans le monde.

En 2002, Dufour et son équipe ont détecté des gènes LPV dans des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline isolées chez des patients atteints d'infections communautaires [101]. Cette découverte de gènes LPV dans des clones hautement épidémiques circulant dans la communauté a davantage focalisé l'attention de la communauté scientifique sur cette toxine dévastatrice.

B. Épidémiologie :

1. Répartition géographique :

Aux États-Unis, la maladie staphylococcique d'origine communautaire est endémique, est principalement résistante à la méticilline et est associée à un clone producteur de LPV: le ST8/USA300 [102]. Tous les isolats USA300 sont de séquence de type 8 (ST8), mais seul un sous-ensemble d'isolats ST8 sont USA300. Jusqu'en 2003, ces infections étaient principalement communautaires, affectant des personnes sans facteurs de risque d'infection nosocomiale, mais USA300 est devenu une cause fréquente d'infection nosocomiale [103]. En Europe, USA300 est rare, et les SARM communautaires sont épidémiologiquement et clonalement diversifiés [104]. De nombreuses souches de LPV sont des SARM et le clone de SARM positif à la LPV le plus courant est le ST80 [105–108]. Les souches de SARM d'origine communautaire positives à la LPV sont par contre rarement signalées en Angleterre et en Irlande, mais sont courantes dans d'autres parties de l'Europe, comme la Grèce où le SARM positif pour la LPV circule à la fois dans les milieux communautaires et hospitaliers [105, 109, 110]. Différents clones prédominent en Australie où le USA300 est rare et les clones communautaires de SARM et SARM ont tous les deux des gènes LPV [111].

Au Maroc, il n'existe pas d'études portant sur la LPV à notre jour, mais un travail réalisé à l'hôpital Cheikh Zaid et à l'hôpital militaire Mohamed V basée sur les micro-organismes isolées au laboratoire de bactériologie de ces 2 hôpitaux respectifs a confirmé que la fréquence des SARM restait faible au Maroc [112]. Cependant, cette étude a aussi démontré une résistance des SARM à d'autres antibiotiques, et s'est révélé être tout autant un problème de santé publique : 185 souches ont été isolées sur les deux établissements réunis dont 13,5 % se sont révélés résistantes à la méticilline [112].

Lorsque le SARM communautaire est apparu pour la première fois au début des années 1990, une définition épidémiologique de l'acquisition communautaire a été développée sur la base des facteurs de risque de recours aux soins pour faire la distinction entre le SARM d'origine hospitalière et le SARM d'origine communautaire [113]. Les souches communautaires ont alors commencé à entrer dans les hôpitaux aux États-Unis, brouillant la distinction entre l'acquisition hospitalière et communautaire et limitant l'utilité d'une

définition basée sur le contact avec les soins de santé [103]. Les définitions génotypiques axées sur des marqueurs moléculaires tels que la LPV ou la sensibilité à des antibiotiques spécifiques pourrait partager entre l'origine hospitalière ou communautaire de la souche mais les techniques de séquençage de l'ADN sont nécessaires pour comparer de manière fiable les souches selon les régions [57, 109, 114–116]. De plus en plus, les souches dites communautaires provoquent un spectre de maladies nosocomiales et les définitions génotypiques ne peuvent donc plus prédire de manière fiable la présentation clinique [117–119].

Une grande partie du travail reliant les gènes LPV à la maladie staphylococcique invasive provient des États-Unis où la plupart des maladies staphylococciques d'origine communautaire et même certaines souches nosocomiales sont résistants à la méticilline (souche USA300) [102, 103]. Cette situation contraste avec l'Europe où USA300 est rare et une forte proportion de souches LPV positives sont sensibles à la méticilline et l'Australie où la moitié des souches communautaires de SARM sont LPV positives et où les souches SASM contribuent à une charge importante de maladies à LPV positives [57, 105, 111, 120, 121].

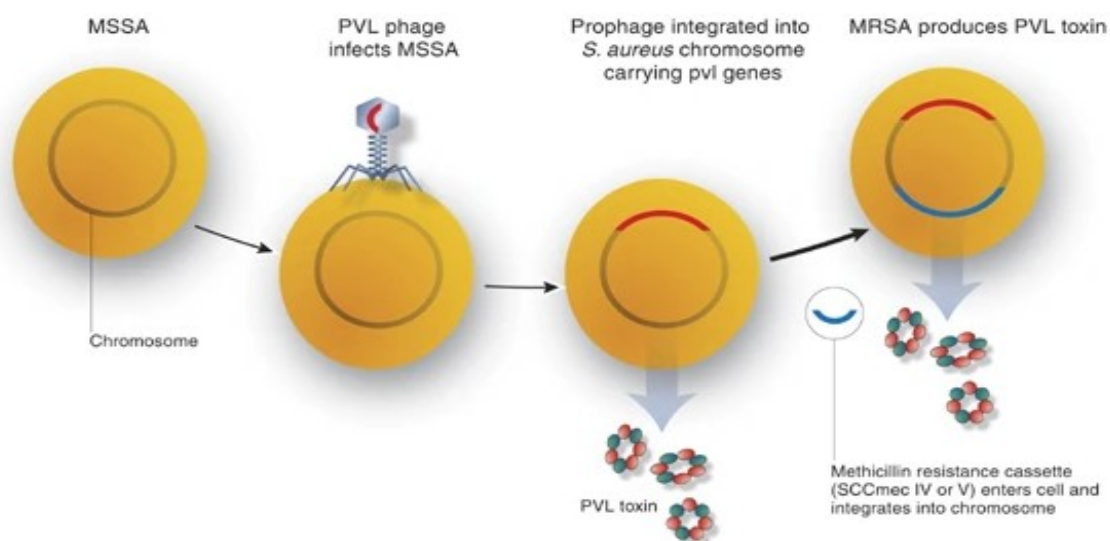


Figure 10 Modèle d'émergence de CA-MRSA producteur de PVL. [122]

Une souche SASM est infectée et par un phage (phiSLT) qui héberge les gènes lukS-PV et lukF-PV codant pour la LPV. Une cassette de résistance à la méticilline (SCCmec IV ou V) portant le gène mecA est transférée horizontalement dans la souche SASM LPV positive et s'intègre dans le génome.

2. Toxine :

➤ Structure :

La LPV est une protéine composée de 2 sous-unités : LukS-PV et LukF-PV possédant respectivement 284 et 301 acides aminés. Ces deux sous-unités agissent conjointement et ciblent les membranes. Séparées, elles ont une activité faible. Elles sont codées à partir de 2 gènes éponymes provenant du génome de bactériophages (phiPVL et phiSLT). Elles sont sécrétées sous forme soluble par la bactérie. Chacune des sous-unités se fixe sur la membrane de la cellule cible par liaison à des récepteurs spécifiques. Elles s'associent après un changement conformationnel puis s'assemblent ensuite en un pore oligomérique.

Les sous-unités LukF-PV et LukS-PV ont des formes elliptiques oblongues. Les deux sont riches en feuillets de type β et présentent un domaine β -sandwich qui est formé de deux feuillets β antiparallèles. La même partie du monomère comprend également une région dite « pré-cellulaire » qui contient une structure en épingle à cheveux incorporée à travers la membrane cellulaire au cours du processus de formation des pores. De plus, le domaine β -sandwich contient la région triangle qui fonctionne comme une transition entre la coiffe et les domaines de la tige dans la forme des pores. La partie inférieure de ces deux structures comprend un plus petit domaine de jante caractérisé par des résidus hydrophobes qui ancrent la toxine dans l'intérieur hydrophobe de la bicouche lipidique. LukF-PV et LukS-PV sont très différents dans la conformation des régions de jante, et cela détermine probablement aussi leur diversité fonctionnelle.

Les monomères LukF-PV et LukS-PV hydrosolubles sécrétés se lient à la surface membranaire. Ils s'assemblent en hétérodimères puis oligomérisent en hétérotétramères caractérisés par l'alternance des sous-unités LukF-PV et LukS-PV. Ces hétérotétramères s'assemblent en une structure pré-pore octamérique en forme de disque composé de sous-unités alternées LukS-PV et LukF-PV. D'importants changements conformationnels aboutissent à la formation d'un seul pore transmembranaire permettant l'afflux d'ions calcium, entraînant la mort cellulaire.

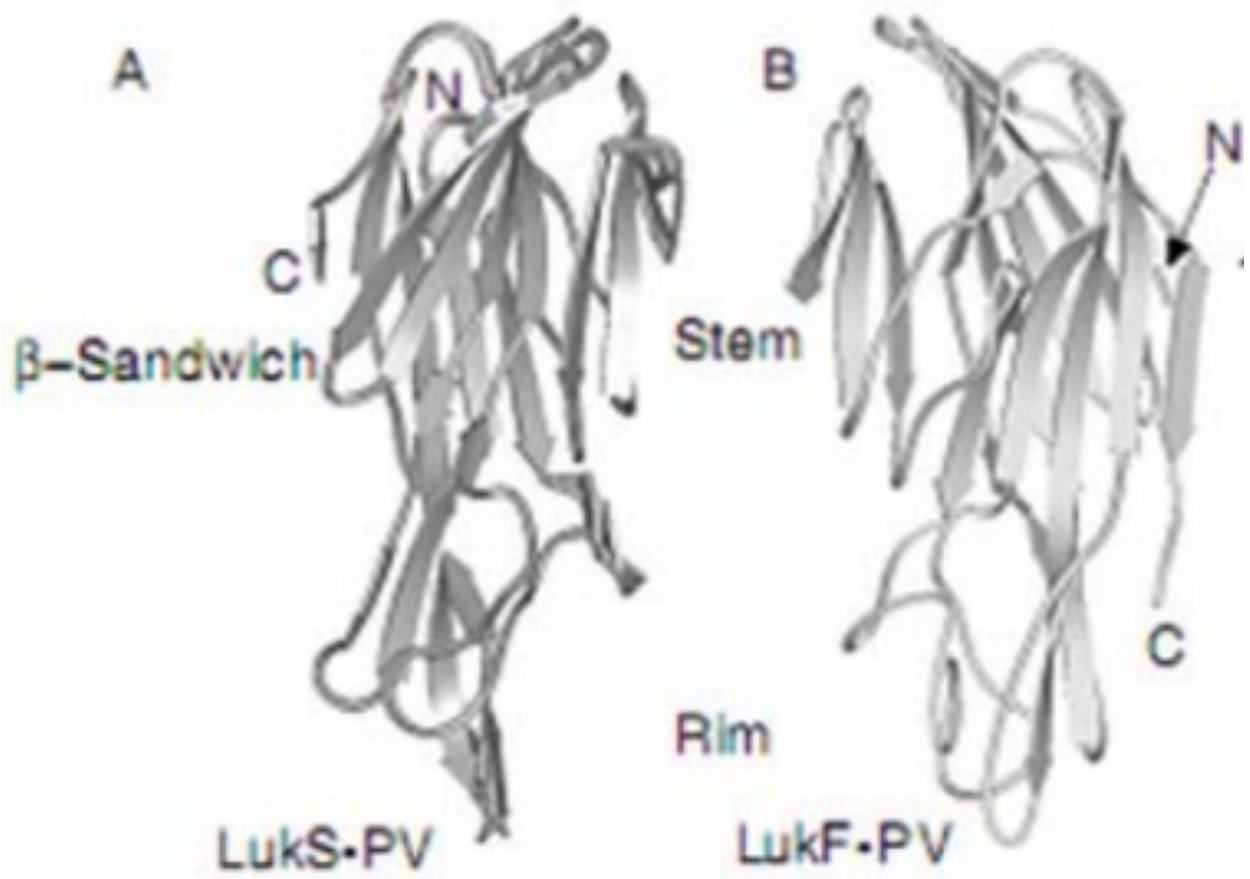


Figure 11 : Structure des toxines de *Staphylococcus aureus* formant des pores à feuillets bêta. [9]

➤ Toxicité :

Les deux composants de la LPV, les protéines LukS-PV et LukF-PV, sont sécrétés avant de s'assembler en un heptamère porogène sur les membranes des leucocytes polymorphonucléaires (PMN), entraînant leur lyse [3]. Contrairement à d'autres leucocidines porogènes, la LPV n'est pas hémolytique [3]. La protéine LukS-PV initie la liaison à un récepteur non identifié sur les PMN où il se dimérise ensuite avec LukF-PV. S'ensuit une liaison en série alternée des composants LukF-PV et LukS-PV jusqu'à ce que l'heptamère soit assemblé. Une protéine kinase hôte (A ou C) phosphoryle la protéine LukS-PV après que celle-ci se lie aux PMN. Ceci cause une induction des canaux ioniques Ca^{++} et d'un signal d'événements de transduction pouvant déclencher la production d'interleukines et de médiateurs inflammatoires. Selon la concentration de LPV, il peut provoquer soit la lyse des PMN, soit l'apoptose. Cette dernière se fait via une voie qui implique la formation de pores médiée par le LPV dans la membrane mitochondriale [123]. Conformément à l'activité cytolytique de la LPV, la neutropénie est une découverte clinique fréquente associée à la pneumonie nécrosante à *Staphylococcus aureus* LPV positif [4, 124]. Le phénomène de lyse et d'apoptose des PMN médiées par la LPV est primordial dans la pathogénèse des infections à *Staphylococcus aureus* LPV positif, mais la voie menant à la nécrose tissulaire et à la septicémie sévère n'est pas encore claire. L'observation que les cellules épithéliales ne sont pas affectées par le LPV purifié suggère qu'elle n'est pas directement responsable de la nécrose des tissus [125]. Ainsi, la LPV médie probablement indirectement la nécrose tissulaire et la septicémie soit par la libération du contenu des granules lysosomiques cytotoxiques des PMN lysés, soit par une cascade inflammatoire déclenchée par la lyse ou l'apoptose des PMN [3].

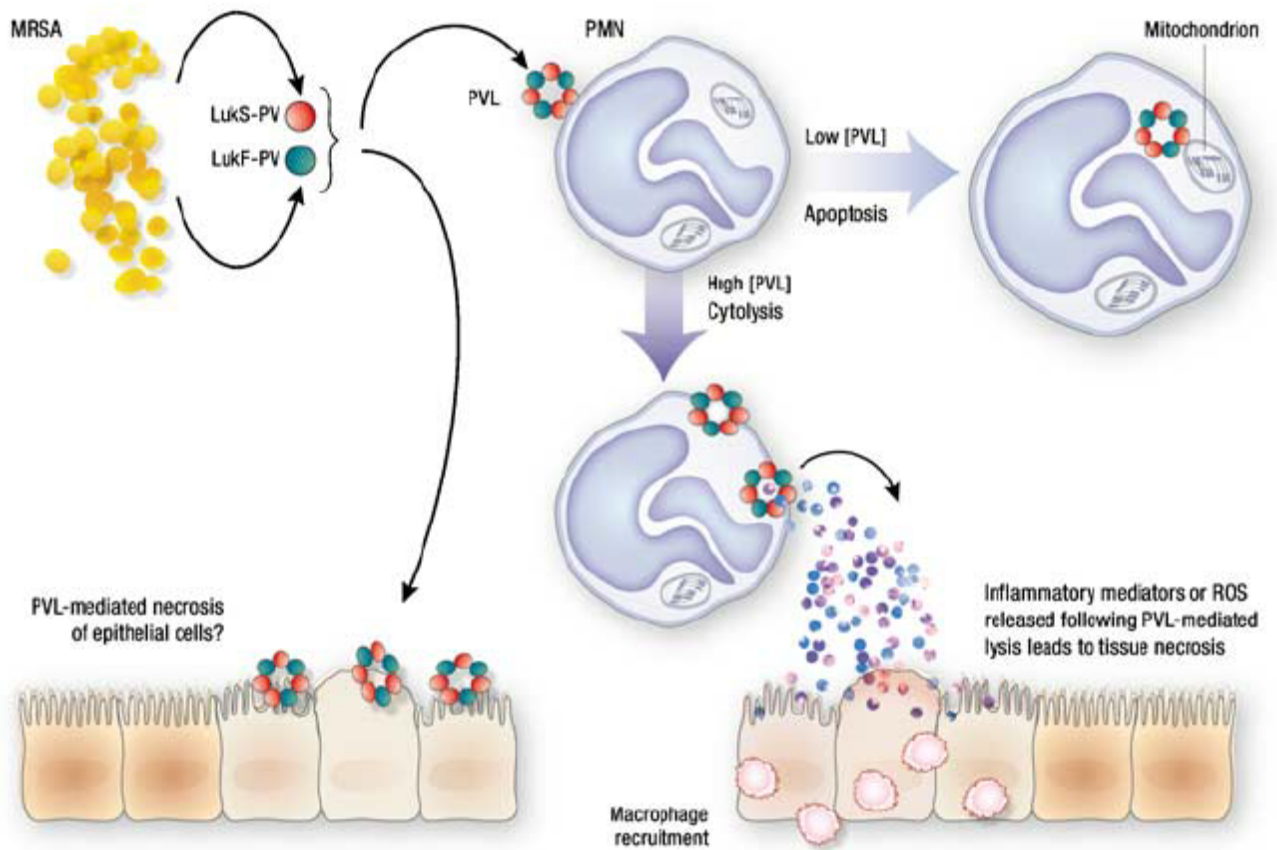


Figure 12 : Processus de nécrose tissulaire médié par la LPV. [122]

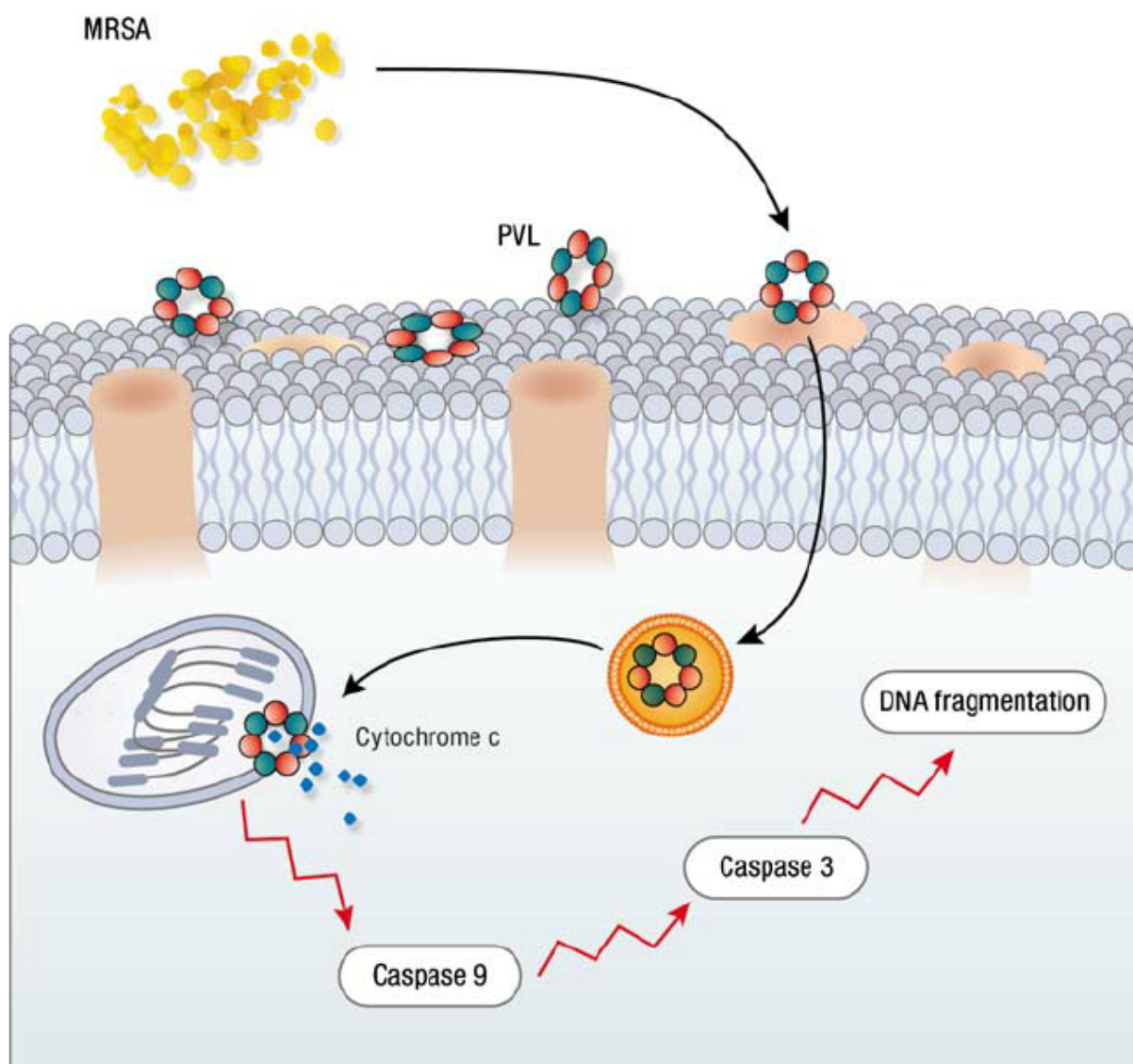


Figure 13 : Apoptose des PMN induite par la LPV. [122]

3. Mode de transmission et facteurs favorisants :

La transmission interhumaine se fait par contact direct ou indirect (manuportée) avec une lésion purulente, un porteur, une surface, du linge ou des objets contaminés. Le manque d'hygiène et la promiscuité accroissent le risque de contamination par le *Staphylococcus aureus*. La bactérie est transmissible tant qu'une lésion purulente est présente et non couverte.

Les facteurs favorisants la transmission sont socioéconomique (populations défavorisées, promiscuité, carence de l'accès aux soins, conditions d'hygiène insuffisantes) et comportementaux (usage de drogues injectables, défaut d'hygiène, sports avec contacts cutanés, rapports sexuels multiples). Dans certains cas des épidémies d'infection à *Staphylococcus aureus* peuvent se produire dans les collectivités dites « à risque » : promiscuité, activités à risque de transmission, partage de matériels et niveau d'hygiène personnel et collectif bas.

Le risque de transmission d'une personne à une autre dépend du niveau d'hygiène général, la fréquence des contacts de personne à personne, le partage d'objets éventuellement contaminés, l'étendue et la localisation de la lésion, les caractéristiques de la souche et le statut immunitaire des personnes en contact proche.

Les souches productrices de LPV sont principalement associées à la maladie plutôt qu'à la colonisation [56]. Étant donné que le *Staphylococcus aureus* colonise un tiers de la population en bonne santé, des taux élevés de colonisation par des souches productrices de LPV peuvent être attendus dans les régions où la maladie est répandue [1]. Cette théorie n'est par contre pas étayée par des données provenant des États-Unis, où l'infection à SARM communautaire positif à la LPV est courante, mais la plupart des individus étant colonisés par des souches de SASM négatif à la LPV [1].

Les résultats d'une vaste étude sur la transmission des *Staphylococcus aureus* suggèrent que le rapport entre la colonisation et les isolats pouvant causer une infection est complexe et dépendrait de la souche bactérienne [126]. Dans cette étude, seulement 12 % des patients ont été colonisés par une souche concordante à leur isolat. La relation entre la souche bactérienne et le potentiel de maladie a été étudiée plus en détail dans une étude menée en Chine, dans

laquelle des chercheurs ont séquencé des isolats de portage et de maladie chez des enfants, concluant que le potentiel de maladie d'une souche porteuse de gènes LPV dépendait en partie du fond génétique bactérien [127]. Le dépistage des patients porteurs de LPV n'évaluerait pas donc avec précision leur risque de maladie [126].

C. Physiopathologie :

La LPV fait partie des toxines staphylococciques porogènes. Elle est formée des sous-unités LukS-PV et LukF-PV qui agissent en synergie pour lyser la membrane cellulaire des leucocytes. La libération d'enzymes et de médiateurs de l'inflammation contribue à la mort cellulaire, objectivée macroscopiquement par une nécrose tissulaire. A faible concentration, la LPV a un effet pro-apoptotique alors qu'à une concentration plus élevée, l'effet principal est la nécrose.

La leucocidine forme des pores dans la membrane des cellules. Elle cible plus particulièrement les polynucléaires neutrophiles, les monocytes et les macrophages. Quand la concentration membranaire de pores est élevée, la cellule entre en apoptose via la voie mitochondriale (ou intrinsèque). La LPV active la voie apoptotique mitochondriale en agissant en particulier sur la caspase 9. Elle est également responsable de sécrétion de substances pro-inflammatoires (cytokines, interleukines). De plus, elle active les polynucléaires neutrophiles qui produisent alors des enzymes et des espèces réactives de l'oxygène (ERO) comme l'anion superoxyde. Ces substances sont des éléments aggravant les lésions tissulaires. La nécrose est susceptible alors de s'auto-amplifier. Les leucocytes attirés vers l'inflammation par chimiotactisme sont lysés à leur tour, relarguent leur contenu ce qui induit l'entretien de la réaction inflammatoire et la nécrose de l'environnement tissulaire. Ceci se voit notamment au niveau du parenchyme pulmonaire dans le cas d'une pneumopathie nécrotique. 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 est responsable de nécrose tissulaire. La réaction pourrait alors s'auto amplifier grâce aux médiateurs de l'inflammation libérés (leucotriène B4, IL8 et histamine) qui attirent par chimiotactisme les polynucléaires neutrophiles et favorisent l'infiltration tissulaire des cellules inflammatoires.

L'atteinte pulmonaire se fait soit par voie aéro-gène (primaire), soit par voie hémato-gène (secondaire). Dans la forme aéro-gène, 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. L'infection virale préalable pourrait servir de porte d'entrée au *Staphylococcus aureus* en mettant à nu la membrane basale des cellules ciliées qui permettrait au *Staphylococcus aureus* de coloniser l'épithélium respiratoire. Les souches productrices de LPV auraient une affinité particulière pour cet épithélium lésé.

La LPV régule aussi l'expression de protéines bactériennes comme la protéine A (SpA), une adhésine qui est un autre facteur de virulence important du *Staphylococcus aureus*. Cette protéine gêne la phagocytose des cellules immunitaires et a un effet pro-inflammatoire sur les pneumopathies via le TNF α . Le TNF α a deux types de récepteurs : TNF α type 1 (TNFR1 ou p55) et TNF α type 2 (TNFR2 ou p75). Ces récepteurs peuvent activer des complexes de signalisation sous-membranaires, comme les protéines kinases (MAP kinases), ou encore les caspases. En se fixant au récepteur TNFR1 des cellules épithéliales respiratoires, la SpA active la voie pro-inflammatoire et oxydative majorant l'inflammation locale tout en attirant les polynucléaires neutrophiles non activés dans le parenchyme pulmonaire.

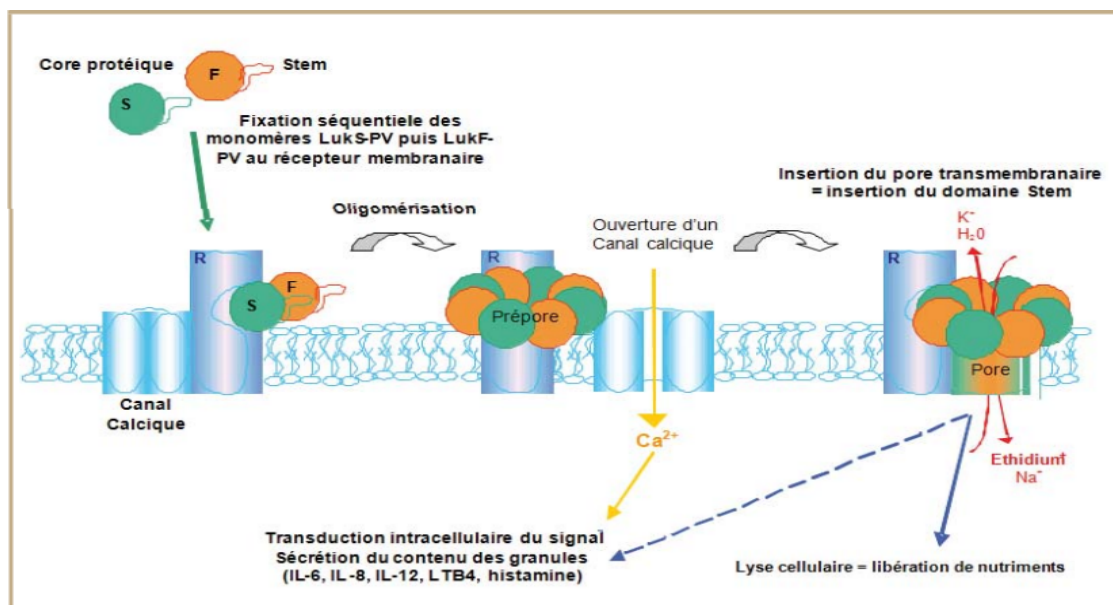


Figure 14 : Mode d'action des leucotoxines à deux composés de *Staphylococcus aureus*. [9]

D. Diagnostic :

➤ Suspicion clinique :

La première étape est l'identification clinique de l'infection associée à la LPV, suivie de l'identification de la souche productrice de LPV. Les preuves que la LPV est associée aux infections de la peau et des tissus mous sont solides et indépendantes du type de souche parmi les SARM et les SASM [57, 58, 105, 120]. Comparées aux souches LPV négatives, les souches LPV positives sont plus susceptibles d'être communautaire [120, 121]. Les syndromes cliniques associés à la maladie staphylococcique d'apparition communautaire sont constants dans toutes les régions. Les infections de la peau et des tissus mous sont courantes et se présentent souvent sous forme d'abcès, de furoncles et d'anthrax [5]. Quelques patients peuvent développer une pneumonie nécrosante, un syndrome septique, une fasciite nécrosante ou encore une maladie musculo-squelettique [108, 124, 128–131]. La maladie a été décrite dans diverses populations, y compris les enfants, les athlètes, les militaires et les prisonniers [56, 130, 132–134]. Une caractéristique commune est le contact étroit prolongé, qui jouerait un rôle important dans la transmission de la maladie [56].

Dans les zones où l'incidence des bactéries sécrétant des LPV est faible à modérée, l'infection à LPV doit être diagnostiquée sur une base clinique individuelle et confirmée par des tests de laboratoire. La plupart des cas surviennent chez de jeunes patients immunocompétents sans maladie sous-jacente ou autres conditions favorisant l'infection staphylococcique. Les facteurs de risque d'acquisition incluent une intégrité cutanée compromise, les situations de contact peau à peau y compris les sports de contact et le partage d'articles contaminés (serviettes) [135–137]. Vivre dans des communautés proches et surpeuplées est également un facteur de risque. A titre d'exemple, des épidémies se sont produites dans des prisons, des camps militaires et des collèges [137].

Tableau V: Présentation clinique des pneumonies a SARM LPV positif. [138]

| |
|--|
| Terrain Sujet jeune sans antécédent, sans comorbidité Épisode viral des voies aériennes supérieures précédant le tableau clinique |
| Présentation clinique Fièvre > 39 °C Tachycardie >140/mn Hémoptysie Hypotension Leucopénie Atteinte multilobaire, épanchement pleural |

Les symptômes cliniques sont généralement caractérisés par leur gravité (présence de nécrose, d'abcès et de destruction tissulaire) et sont marqués par des symptômes inflammatoires locaux et généraux. Les lésions sont toujours douloureuses et les réactions générales comme la fièvre et l'asthénie sont fréquentes, même lorsque l'infection est localisée. Dans les infections profondes sévères, une leuconéutropénie peut être observée [4, 139]. La discordance entre des taux élevés de marqueurs biologiques de l'inflammation (protéine C-réactive ou procalcitonine) et un nombre normal ou faible de leucocytes est très évocatrice d'infection à *Staphylococcus aureus* à LPV positive [131].

L'infection cutanée primaire du follicule pileux est la maladie associée à la LPV la plus fréquente et se présente généralement sous la forme de gros abcès cutanés et de furoncles avec un érythème important sans plaie d'inoculation. Les plaies sont souvent multiples, ce qui peut se produire par auto-inoculation [140, 140, 141]. Des nécroses allant de la fasciite locale à la fasciite nécrosante ont été observées, et les localisations profondes secondaires semblent fréquentes. Les abcès profonds peuvent être localisés dans les tissus sous-cutanés, les muscles ou dans divers organes tels que les reins, les poumons ou les os. Ils peuvent souvent se compliquer par une thrombose veineuse profonde.



Figure 15 : Abcès cutané primitif à *Staphylococcus aureus*. [91]



Figure 16 : Exanthème de scarlatine staphylococcique. [91]



Figure 17 : Impétigo bulleux staphylococcique. [91]



Figure 18 : Syndrome d'exfoliation généralisée staphylococcique. [91]



Figure 19 : Impétigo staphylococcique de la jambe. [91]

L'infection associée à la LPV doit être considérée comme la cause de maladie musculo-squelettique dans les cas graves présentant une forte fièvre, des lésions douloureuses et des signes de septicémie [131, 142]. Des sites infectieux multiples à l'admission et une aggravation, malgré une antibiothérapie appropriée, entraînant une extension locale (abcès sous-périostés et/ou extensions des tissus mous) et des abcès métastatiques peuvent indiquer une infection par des souches LPV positives.



Figure 20 : Pandiaphysite tibiale développée au cours d'une ostéomyélite à *Staphylococcus aureus* producteur de LPV. [91]

Les symptômes graves telles que le choc septique ou le purpura fulminans peuvent être confondues avec d'autres infections bactériennes, et la LPV ne peut être alors suspectée que s'il existe un contexte de furonculose préalable chez le patient ou ses proches et si des cultures bactériologiques identifient le *Staphylococcus aureus* [143–148].

Tableau VI: Critères du choc toxique staphylococcique : il faut les 3 critères majeurs et au moins 3 critères mineurs. [91]

| Critères majeurs | Critères mineurs |
|--|---|
| Hypotension : TA < 5 ^e percentile Hypotension artérielle orthostatique | Diarrhée, vomissements |
| Température > 38 C° | Myalgies, CPK > N |
| Eruption maculeuse généralisée + desquamation (tardive) | Hyperhémie vaginale, pharyngée ou conjonctivale |
| | Urée ou créatininémie > 2N leucocyturie abactérienne |
| | Hyperbilirubinémie > 2N, ALAT > 2N |
| | Thrombopénie < 100 G/L |
| | Désorientation, troubles de la conscience |

La pneumonie staphylococcique nécrosante doit être évoquée devant une pneumonie étendue sévère. Elle est le plus souvent multilobaire et précédée d'un syndrome pseudo-grippal [4]. Elle évolue rapidement vers un choc septique avec syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Une leucopénie initiale et des signes d'hémorragie des voies respiratoires sont très évocateurs d'une infection par une souche LPV positive et sont fortement associés à un pronostic vital défavorable [108]. Par conséquent, une prise en charge spécifique et agressive doit être mise en place dès la suspicion du diagnostic, avant même la confirmation de la présence de la LPV.

Tableau VII: Principales différences entre pneumonie nécrosante à SARM LPV positif et une pneumonie communautaire. [138]

| | Pneumonie nécrosante à SA LPV + | Pneumonie communautaire |
|------------------------|---|---|
| Terrain | Sujets jeunes sans antécédent ni comorbidité | Sujets plus âgés avec antécédent et comorbidité |
| Prodromes | Syndrome pseudogrippal, épisode viral des voies aériennes supérieures | |
| Présentation clinique | Fièvre > 39 °C, tachycardie > 140/min, hypotension artérielle (choc d'apparition rapide) Hémoptysie Lésions nécrotiques laryngées | Fièvre variable, absence d'état de choc d'emblée Expectorations purulentes Absence de lésions nécrotiques |
| NFS | Leucopénie | Hyperleucocytose |
| Radiographie de thorax | Atteinte multilobaire Pleurésie ± purulente | Atteinte unilobaire Pleurésie peu fréquente |
| Évolution | Recours très fréquent à la ventilation mécanique (75 %) Mortalité élevée (> 75 %) | Ventilation mécanique moins fréquente Mortalité plus faible |

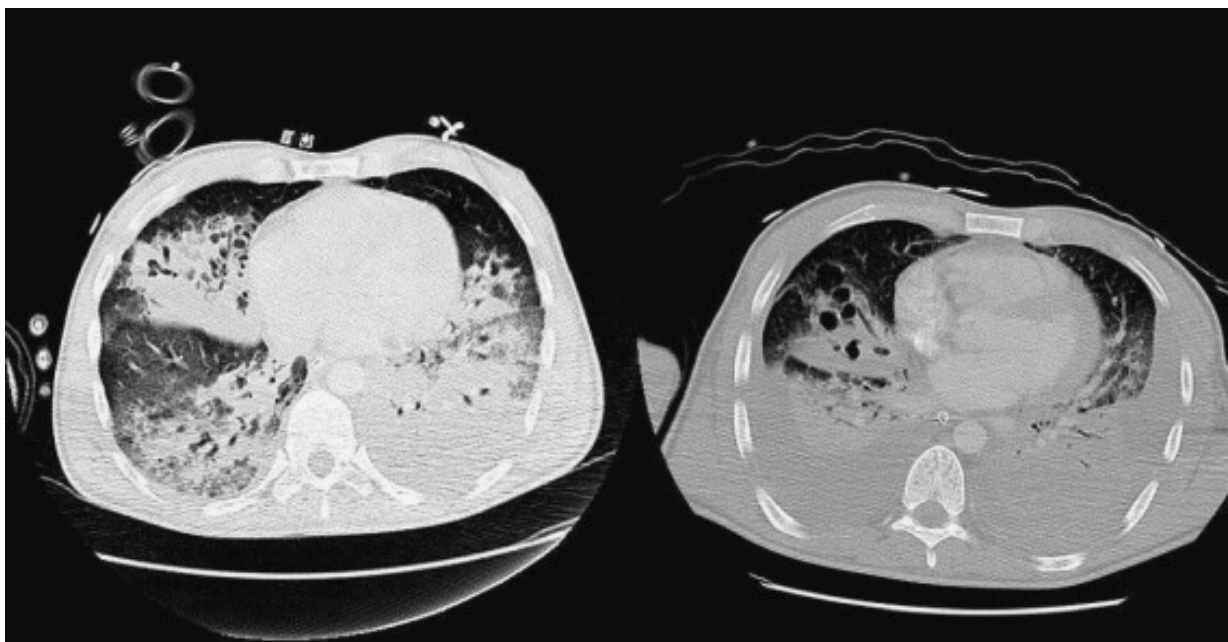


Figure 21 : Le scanner thoracique d'un patient atteint de pneumopathie nécrosante à *Staphylococcus aureus* montre une atteinte parenchymateuse importante (infiltration, nécrose diffuse et épanchement pleural). [149]

➤ Confirmation microbiologique :

À ce jour, la détection des souches de *Staphylococcus aureus* productrices de LPV est principalement réalisée avec une réaction en chaîne par polymérase (PCR) à partir de l'ADN de colonies bactériennes. Parmi les 13 ensembles d'amorces qui ont été décrits, 8 ensembles ciblent des gènes dans la région non polymorphe [5, 150–155]. Les kits moléculaires fabriqués pour la détection des gènes LPV comprennent le test GenoType® (Biocentric) et la puce à ADN *Staphylococcus aureus* (ARLE). Le problème avec les méthodes moléculaires est qu'elles ne reflètent pas la production de LPV. La production de LPV peut être détectée par des tests expérimentaux d'agglutination au latex, des tests immuno-enzymatiques (ELISA) et des tests immunochromatographiques [156, 157]. Ces deux derniers tests peuvent même être effectués directement sur des échantillons cliniques.

➤ LPV et pronostic :

La LPV est fortement associée aux maladies de la peau et des tissus mous et est comparativement moins fréquente dans d'autres formes de maladies invasives, telles que la pneumonie, les maladies musculo-squelettiques et la bactériémie. Les résultats d'études observationnelles suggèrent que l'infection par une souche LPV positive ne prédit pas de mauvais résultats cliniques pour la pneumonie staphylococcique, les maladies musculo-squelettiques ou la bactériémie chez les adultes, mais les patients atteints d'une souche LPV positive dans le cadre d'une maladie de la peau et des tissus mous sont plus susceptibles de nécessiter un traitement chirurgical [56]. Chez les enfants atteints de maladies musculo-squelettiques, il a été prouvé que l'infection par une souche LPV positive est associée à une indication d'un traitement chirurgical, un long séjour à l'hôpital et à une ostéomyélite chronique [56].

Bien que les souches porteuses de gènes LPV soient couramment identifiées dans la maladie staphylococcique invasive, des preuves directes suggèrent de plus en plus que la LPV n'est pas le principal déterminant de la gravité ou de l'issue. Des études cliniques australiennes ont comparé les résultats pour les souches LPV positives et LPV négatives pour une gamme d'infections invasives, signalant systématiquement que les résultats sont indépendants de la présence de la LPV, à l'exception d'un traitement chirurgical accru pour les infections de la

peau et des tissus mous [121, 158, 159]. D'autre part, deux autres études portant sur des patients atteints de pneumonie nosocomiale ont montré des résultats cliniques et une mortalité similaires indépendamment de la LPV [160, 161]. En effet, les études in vitro n'ont pas réussi à corréler la quantité de toxine LPV produite par différentes souches de *Staphylococcus aureus* à la gravité de la maladie clinique, et les études expérimentales sur des animaux ayant une infection de la peau et des tissus mous ou une pneumonie n'ont pas démontré de manière convaincante que la LPV avait un effet sur le développement de l'infection indépendamment de la souche bactérienne [41, 161–165].

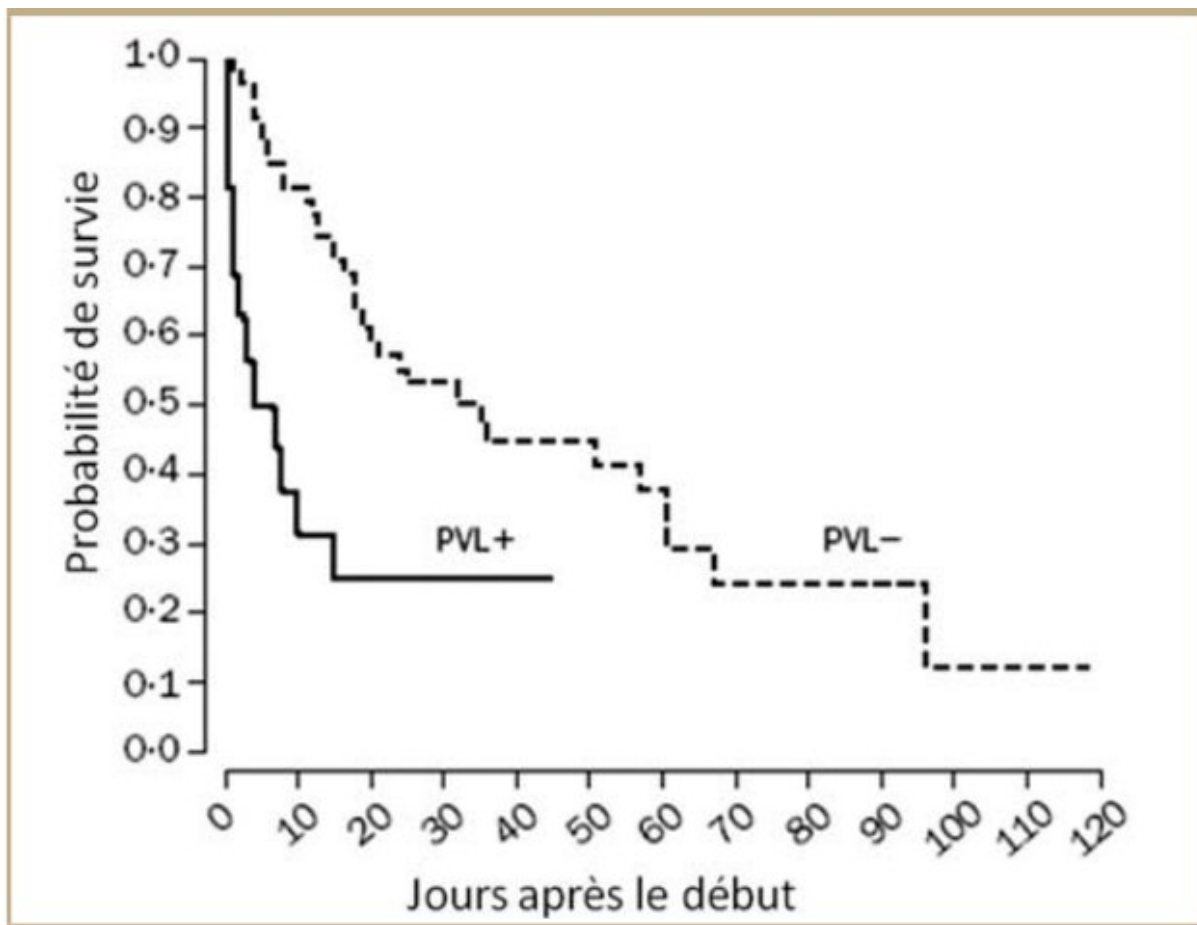


Figure 22 : La survie de patients en fonction du génotype LPV des souches de *Staphylococcus aureus* isolées dans les pneumopathies staphylococciques. [4]

E. Prise en charge thérapeutique :

1. But :

L'objectif principal du traitement doit être non seulement d'éradiquer le *Staphylococcus aureus* producteur de LPV, mais également de diminuer les effets de la LPV en l'éliminant de la circulation, inhibant sa production et bloquant ses effets toxiques après sa production.

2. Moyens :

L'élimination de la LPV ne peut être obtenue que par un drainage complet, chirurgical ou spontané, de toute suppuration contenant de la LPV [166]. Par conséquent, l'une des règles clés de la prise en charge de la maladie associée à la LPV devrait être d'effectuer un drainage chirurgical chaque fois que possible et dès que possible.

L'inhibition de la production de LPV peut être rapidement obtenue avec tous les antibiotiques antistaphylococciques, mais seulement si la concentration du médicament est bien supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) au site de l'infection. Cela peut être très difficile dans les infections associées à la LPV car une nécrose intense conduit à une très faible concentration d'antibiotiques dans le pus. Des études expérimentales in vitro ont montré que si la concentration de β -lactamines et, dans une moindre mesure, de vancomycine est inférieure à la CMI, la sécrétion de LPV peut être augmentée, ce qui peut aggraver les symptômes [167, 168]. Ainsi, un traitement ciblant la LPV devrait inclure des molécules capables de réduire la synthèse protéique bactérienne du LPV, même à des concentrations sous-optimales. La clindamycine, le linézolide et la rifampicine se sont avérés capables d'atteindre cet objectif [168].

Tableau VIII: Activité anti-SARM et anti-LPV des principaux antibiotiques utilisables. [138]

| | Activité anti-SARM | Activité anti-LPV |
|------------------|--------------------|-------------------|
| Linézolide | Oui | Oui |
| Bactrim | Variable | Non |
| Rifampicine | Oui | Oui |
| Fluoroquinolones | Non | Non |
| Acide fucidique | Oui | Oui |
| Clindamycine | Variable | Oui |

La neutralisation de l'effet LPV in vivo nécessite des anticorps spécifiques. Il a été prouvé qu'une infection profonde par un *Staphylococcus aureus* LPV positif induit la production d'une quantité significative d'anticorps neutralisants [169]. Par ailleurs, des auteurs ont démontré que l'immunoglobuline intraveineuse humaine polyvalente (IgIV) peut inhiber la cytotoxicité de la LPV sur les cellules polymorphonucléaires de manière concentration-dépendante [170]. Cette inhibition commence à une concentration supérieure à 2 mg/L et est complète à 10 mg/L. Ces concentrations sont facilement atteintes en utilisant un régime à forte dose d'IgIV (2g/kg/jour) chez l'homme. Plusieurs rapports ont montré une amélioration spectaculaire des infections graves associées au LPV après l'utilisation des IgIV [171–173].

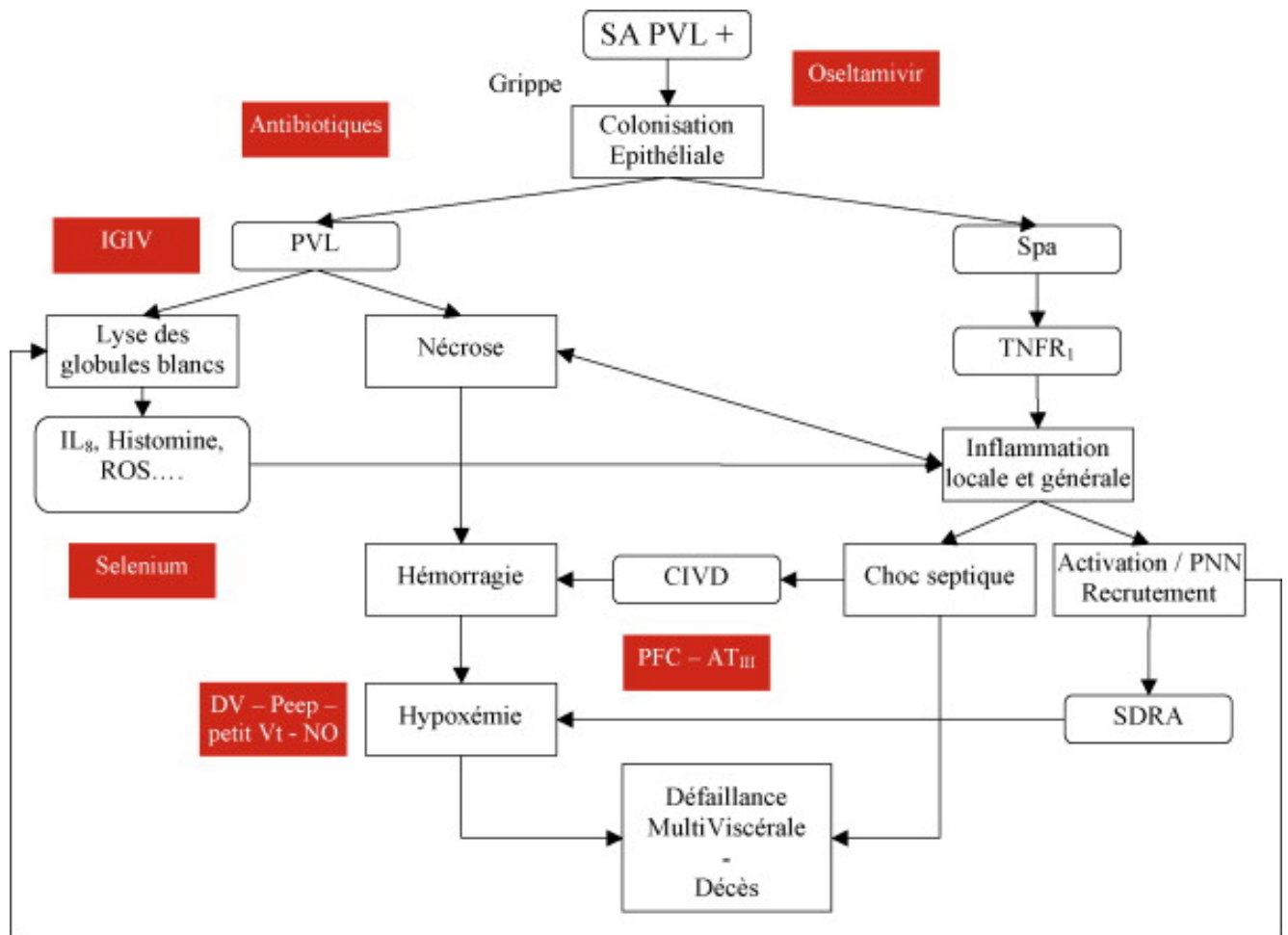


Figure 23 : Voies physiopathologiques des *Staphylococcus aureus* LPV positifs et principales armes thérapeutiques. [149]

3. Indications :

➤ Les infections non compliquées de la peau et des tissus mous :

Les infections de la peau et des tissus mous sont les maladies associées à la LPV les plus fréquentes, mais dans les cas non compliqués, une prise en charge spécifique à la LPV n'est probablement pas nécessaire car les études n'ont pas démontré de lien entre la LPV et une aggravation de l'évolution [174]. Dans la plupart des cas, ce type d'infection entraîne une accumulation de pus. Dans de telles situations, un drainage chirurgical est recommandé. Dans une large série de 422 cas d'infections non compliquées de la peau et des tissus mous, il a été constaté que l'évolution était généralement favorable dans plus de 90 % des cas, même si les antibiotiques étaient inappropriés (c'est-à-dire les β -lactamines pour le SARM) tant que le drainage était effectué [102]. La plupart des recommandations publiées ne recommandent pas l'utilisation d'antibiotiques systémiques en cas d'abcès cutané ou de furoncles et il n'y a pas de données suggérant que la présence de LPV puisse modifier ces recommandations. Néanmoins, les antibiotiques sont recommandés à la fois par la UK Health Protection Agency (HPA) et la Infectious Disease Society of America (IDSA) dans des conditions particulières [102, 137, 175, 176]. L'HPA envisage une antibiothérapie si le diamètre de l'abcès est supérieur à 5 cm, en cas de cellulite associée et en cas de maladie étendue sévère avec symptômes systémiques. Dans ce dernier cas, le patient doit être immédiatement référé à un hôpital [137]. Les recommandations de l'IDSA sont les mêmes, mais quelques indications supplémentaires sont incluses dans la recommandation d'antibiothérapie : des comorbidités associées ou un état d'immunodépression, un âge extrême, un abcès dans des zones difficiles à drainer (par exemple visage, mains et organes génitaux), une phlébite septique associée ou encore l'absence de réponse à l'incision et au drainage [176].

En raison de l'émergence du SARM communautaire, le traitement empirique doit être adapté en fonction de la culture bactériologique des éventuels exsudats cutanés ou des hémocultures en cas de symptômes systémiques [136, 177]. Le choix de la molécule, s'il est indiqué, est basé sur l'incidence du SARM dans la communauté. Dans les zones à incidence faible à modérée, les β -lactamines antistaphylococciques (flucloxacilline) restent le premier choix, mais lorsqu'elles sont disponibles, la combinaison d'amoxicilline et d'acide

clavulanique peut être préférable en raison d'une couverture accrue des streptocoques β -hémolytiques en particulier en cas d'association (cellulite) [175, 178]. Dans les zones à forte incidence, comme l'Amérique du Nord, le SARM communautaire doit être systématiquement couvert en cas de lésion purulente. Pour la couverture empirique en ambulatoire de cette souche de *Staphylococcus aureus* résistante chez les patients avec une infection de la peau et des tissus mous, les options d'antibiotiques oraux comprennent : la clindamycine, le triméthoprim/sulfaméthoxazole, une tétracycline (doxycycline ou minocycline) et le linézolide. Si la couverture des streptocoques β -hémolytiques et du SARM communautaire est souhaitée, les options incluent : la clindamycine seule, le triméthoprim/sulfaméthoxazole, une tétracycline en association avec une β -lactamine (par exemple l'amoxicilline) ou le linézolide seul [137, 176]. Il n'y a pas d'études soutenant des différences significatives entre ces molécules ou une recommandation pour l'utilisation de traitements spécifiques pour une activité anti-toxinique, même en cas d'infection documentée associée au LPV [137].

➤ **Les infections graves de la peau et des tissus mous :**

La sévérité des infections de la peau et des tissus mous associées à la LPV peut être due à une extension locale, à des localisations métastatiques ou à une association avec un syndrome de choc septique ou toxique. Les extensions locales sévères entraînent une nécrose des tissus cutanés et sous-cutanés profonds et sont cliniquement indiscernables de la fasciite nécrosante streptococcique avant documentation bactériologique. De plus, des infections cutanées nécrosantes monomicrobiennes ou polymicrobiennes contenant des *Staphylococcus aureus* producteurs de LPV peuvent exister. Dans ce cas, le rôle de la LPV peut être moins important et une prise en charge ciblée par la LPV n'est probablement pas nécessaire. En raison de sa rareté, la prise en charge optimale de la fasciite nécrosante staphylococcique monomicrobienne est inconnue et il n'y a pas de données soutenant des différences majeures dans la prise en charge par rapport aux cas streptococciques, à l'exception de l'adaptation des antibiotiques. Ainsi, la pénicilline et l'ampicilline, qui sont les β -lactamines de premier choix pour les infections streptococciques, devraient être remplacées par la pénicilline semi-synthétique résistante à la pénicillinase dans les cas de SASM [175]. Si le SARM est trouvé ou fortement suspecté en raison de l'épidémiologie locale, les options thérapeutiques

recommandées par l'IDSA et la HPA comprennent la vancomycine en intraveineuse, le linézolide en intraveineuse ou par voie orale, la daptomycine en intraveineuse, la telavancine en intraveineuse ou la clindamycine en intraveineuse. Comme pour les infections de la peau et des tissus mous non compliquées, il n'y a pas de données concernant les différences significatives entre les résultats lorsque les patients sont traités avec ces molécules [137]. Néanmoins, l'utilité d'un traitement par antitoxines a été démontrée dans la fasciite nécrosante streptococcique, notamment avec la clindamycine [179–182]. Un tel traitement peut être envisagé pour les infections graves à *Staphylococcus aureus* de la peau et des tissus mous. Si la clindamycine est utilisée, le clinicien doit être conscient de la divergence possible entre l'efficacité clinique et les tests de sensibilité, qui est due à une résistance inductible lorsque la souche n'est pas sensible à l'érythromycine. Dans de tels cas, l'application du test de d-zone est justifiée [183]. Compte tenu du risque de résistance inductible et de la nécessité d'une activité bactéricide, une association de clindamycine et de β -lactamine est recommandée pour le SASM ou de vancomycine pour le SARM. Le linézolide seul est approuvé pour le traitement des infections graves de la peau et des tissus mous mais à notre connaissance, il n'existe aucune étude concernant ses effets sur la fasciite nécrosante.

En dehors du traitement antibiotique standard, la plupart des recommandations pour la fasciite nécrosante streptococcique peuvent être considérées comme utiles pour les infections associées à la LPV. L'intervention chirurgicale est recommandée comme principale modalité thérapeutique. Un débridement chirurgical agressif est indiqué en cas d'échec de l'antibiothérapie et d'aggravation de l'infection. Compte tenu du rôle de la LPV dans la nécrose et de la difficulté d'atteindre des concentrations actives d'antibiotiques dans les tissus nécrosés, il est raisonnable d'appliquer ces recommandations aux infections de la peau et des tissus mous nécrosantes staphylococciques.

L'utilité des IgIV pour le traitement de la fasciite nécrosante reste controversée, malgré les preuves que la toxine joue un rôle dans le choc, la défaillance d'organe et la nécrose tissulaire et que des quantités variables d'anticorps neutralisants sont observées après le traitement par les IgIV. Même si les données in vitro sont prometteuses, il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander l'utilisation systématique des IgIV dans les

infections sévères de la peau et des tissus mous associées à la LPV [137]. Néanmoins, en cas d'échec thérapeutique, comprenant un drainage chirurgical, une antibiothérapie appropriée avec au moins une molécule antitoxine et une prise en charge optimale du choc septique, les IgIV doivent être considérées comme une option thérapeutique.

➤ **Les infections compliquées de la peau et des tissus mous :**

Les complications les plus courantes des infections de la peau et des tissus mous sont les abcès profonds associés à une thrombose veineuse profonde causés par des souches LPV positives. La prise en charge de ces complications dépend du nombre, de la taille et de la localisation des abcès. Comme dans toute collection purulente, les antibiotiques seuls sont souvent insuffisants et, par conséquent, le drainage chirurgical est la première option thérapeutique. En cas d'abcès multiples non accessibles chirurgicalement et évoluant malgré une antibiothérapie adaptée, deux cas publiés rapportent une amélioration spectaculaire après traitement par IgIV [172, 184].

Compte tenu du risque de développer une thrombose veineuse profonde, une prophylaxie est généralement recommandée et un traitement curatif doit être envisagé pour la thrombose acquise. Néanmoins, le risque hémorragique doit être pris en compte en cas de localisation pulmonaire car les hémorragies respiratoires sévères sont fréquentes dans les pneumonies nécrosantes associées à la LPV [4, 108].

➤ **Les infections osseuses et articulaires :**

Le *Staphylococcus aureus* est la cause la plus fréquente d'infections osseuses et articulaires. Une prise en charge spécifique des infections osseuses et articulaires associées à la LPV est nécessaire vu la probabilité d'échec thérapeutique, comme peut l'indiquer l'extension des lésions chez 85 % des patients [137]. L'extension est généralement locale, avec la formation d'abcès au niveau des structures osseuses infectées et des tissus mous locaux, ainsi que des métastases bactériennes secondaires dans divers organes. Dans 71 % des cas, une chirurgie complémentaire est nécessaire après l'acte initial (drainage pour arthrose ou ponction pour ostéomyélite), avec une moyenne de trois actes opératoires par patient [137]. Cette évolution défavorable est observée dans les zones où le SARM est dominant [142]. Cependant, aucune conclusion définitive ne peut être tirée concernant la thérapie optimale

pour les infections osseuses et articulaires associés à la LPV. L'utilisation de la clindamycine ou du linézolide comme traitement de première intention semble être rationnelle, car les deux médicaments sont approuvés pour le traitement des infections osseuses et articulaires et ont des propriétés antitoxines. Étant donné que la clindamycine n'est que bactériostatique, il existe certaines limites à son utilisation seule. Il est recommandé d'associer la clindamycine à la cloxacilline (ou équivalent) lorsque l'incidence du SARM communautaire est faible [137]. En cas de suspicion d'une souche SARM LPV positive (dans une zone à forte incidence) ou avéré, la clindamycine pourrait être associée à la vancomycine (malgré la faible pénétration osseuse associée à ce médicament) ou à la daptomycine [176, 185]. Les schémas thérapeutiques alternatifs pour le traitement du SARM sont le linézolide seul, une combinaison de triméthoprim/sulfaméthoxazole et rifampicine ou vancomycine et rifampicine [137]. Comme la clindamycine et le linézolide, la rifampicine a montré des propriétés antitoxines intéressantes contre le LPV in vitro, mais son utilisation comme traitement de première intention suscite certaines inquiétudes en raison du risque de sélection d'isolats résistants à fort inoculum. Il existe des données limitées sur l'utilisation du linézolide seul, qui semble être efficace, mais peut être limité par sa toxicité, en particulier dans la moelle osseuse. Une surveillance hebdomadaire de la numération globulaire complète est recommandée si le traitement dépasse 2 semaines, et un examen ophtalmologique doit être effectué 1 mois après le début du traitement, car une névrite optique peut survenir après un traitement prolongé (qui est généralement requis pour les infections osseuses et articulaires).

Comme dans les autres maladies associées à la LPV, la fréquence des abcès est importante. Le drainage de tout abcès osseux ou sous-périosté et le débridement chirurgical associés doit être effectué chaque fois que possible [131, 137, 142, 176].

➤ **Pneumonie nécrosante :**

La pneumonie staphylococcique nécrosante est de loin la présentation la plus sévère des infections associées à la LPV et nécessite donc une prise en charge particulière. Bien que la létalité ait diminué depuis sa description initiale en 2002, la mortalité globale reste élevée (42,9 à 56 %) et la survie moyenne n'est que de 4 jours [4, 108, 139, 186, 187]. Environ la moitié des décès surviennent avant l'identification de la LPV et, dans certains cas, même

avant la documentation bactérienne. La pneumonie nécrosante est une maladie rare, néanmoins des recommandations de prise en charge spécifique sont nécessaires compte tenu de la gravité et du fait que les schémas antibiotiques standards n'ont pas d'impact sur la mortalité. Le drainage chirurgical des lésions infectées n'est presque jamais réalisable pendant les premiers stades de la pneumonie nécrosante. Dans la plupart des cas, il existe une nécrose globale de l'épithélium bronchique et alvéolaire avec des lésions alvéolaires diffuses, ainsi le débridement chirurgical n'est pas possible. Des abcès pulmonaires bien délimités peuvent apparaître secondairement si le patient survit et doivent être drainés si la situation clinique ne s'améliore pas. Le drainage de l'épanchement pleural doit être effectué chaque fois qu'un épanchement important est présent, mais cela a peu d'influence sur l'évolution de l'infection pulmonaire.

La plupart des pneumonies nécrosantes provoquent des symptômes comparables à ceux d'une septicémie sévère ou un choc septique. Par conséquent, il est recommandé de référer systématiquement les patients chez qui une pneumonie nécrosante est suspectée à l'unité de soins intensifs. Une prise en charge agressive non spécifique est nécessaire, suivant les recommandations de la Surviving Sepsis Campaign [188]. La progression vers le SDRA est courante et l'assistance respiratoire doit suivre les recommandations standards pour le SDRA [189]. Une ventilation artificielle est nécessaire dans 60% des cas.

Concernant l'antibiothérapie, l'IDSA recommande l'utilisation de la vancomycine, le linézolide ou la clindamycine par voie intraveineuse, alors que la HPA recommande l'association de la clindamycine et du linézolide [137, 176]. Par ailleurs, une étude rétrospective récente a montré que l'utilisation de thérapies qui inhibent la production de toxines est associée à de meilleurs résultats et à une diminution du taux de mortalité [186]. Il est donc recommandé que l'antibiothérapie initiale associe au moins une molécule à effet antitoxine à un antibiotique bactéricide [137]. Certains auteurs recommandent d'éviter les β -lactamines en cas de suspicion de maladie associée à la LPV, arguant que les β -lactamines à une concentration sous-optimale augmentent la production de LPV in vitro [137, 188]. Cependant, il a été démontré que, dans les mêmes conditions expérimentales, la surproduction de LPV induite par les β -lactamines est complètement inversée lors de l'association à la

clindamycine ou au linézolide, ce qui entraîne une inhibition comparable à l'utilisation de clindamycine ou linézolide seul [167]. De plus, il est important de considérer qu'au moment du traitement, la bactérie n'a souvent pas été identifiée et la possibilité d'une pneumonie nécrosante sévère due à d'autres bactéries, telles que *Streptococcus pyogenes* ou *Streptococcus pneumoniae*, ne peut être exclue. Par conséquent, une céphalosporine de troisième génération pourrait être ajoutée au régime antibiotique initial pour obtenir une couverture complète pour les *Streptococcus pyogenes* et les pneumocoques résistants à la pénicilline [137]. Le choix de couvrir systématiquement le SARM est évident dans les zones à forte incidence, mais compte tenu de la gravité et du risque de dégradation rapide, la couverture du SARM doit être envisagée pendant le traitement de première intention même dans les zones à faible incidence.

Compte tenu de tous ces points, devant la suspicion d'une pneumonie nécrosante, il serait recommandé pour le traitement antibiotique de première intention d'associer une céphalosporine de troisième génération à la vancomycine et à la clindamycine ou au linézolide par voie intraveineuse [137]. Le traitement doit être adapté après à l'antibiogramme et doit toujours être associé à un antibiotique bactéricide (cloxacilline pour le SASM et vancomycine pour le SARM) et des molécules pouvant inhiber la production de toxines. Comme alternative, le linézolide pourrait être utilisé seul pour le traitement de l'infection à SARM car la concentration de linézolide dans la muqueuse épithéliale du liquide pulmonaire est supérieure à sa concentration dans le plasma [190]. L'ajout de la rifampicine au schéma thérapeutique a été proposé pour optimiser la diffusion dans le tissu pulmonaire nécrotique et pour obtenir une clairance optimale des staphylocoques intracellulaires, mais ses limites en cas d'inoculum élevé peuvent le limiter à un traitement secondaire après la fin du sepsis initial [171].

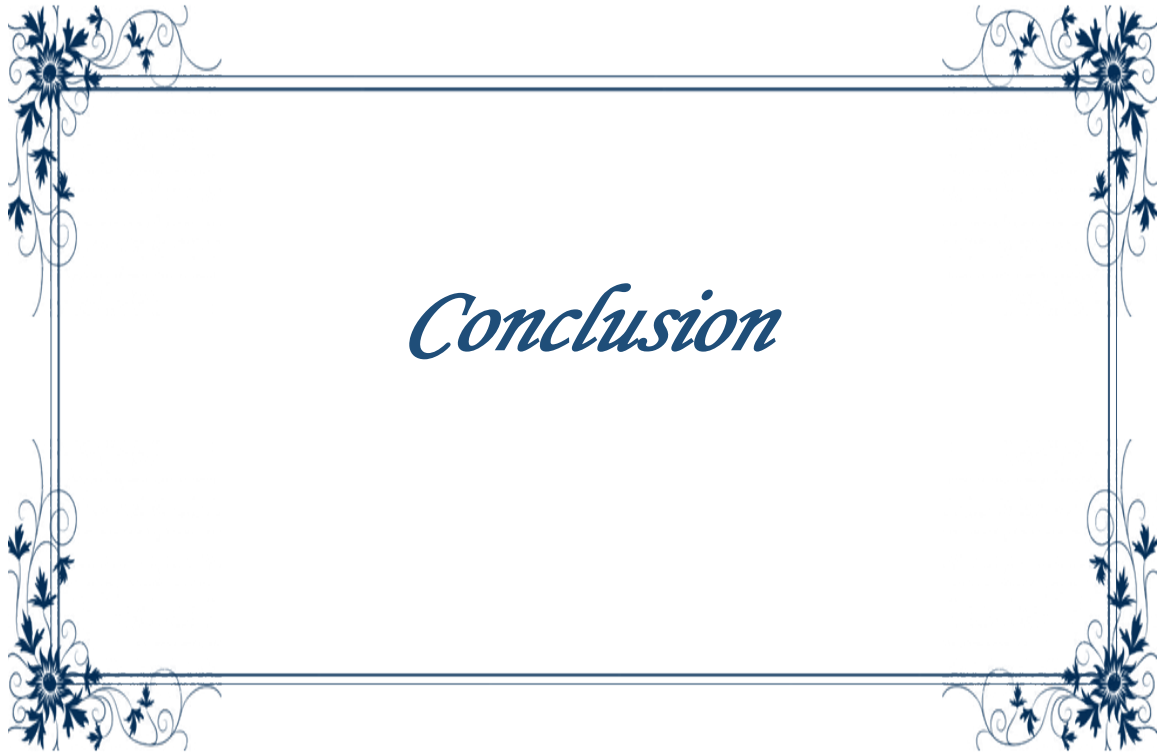
Concernant les IgIV, ceux-ci ont rarement été étudiés dans la pneumonie nécrosante, et les preuves d'efficacité ou de dosage optimal font défaut [137]. La comparaison avec d'autres maladies graves médiées par la toxine staphylococcique est tentante mais n'est pas appropriée car la LPV n'a pas d'activité superantigénique, et bien que le choc soit souvent présent, seul un petit nombre de patients ont un syndrome de choc toxique. Il est donc difficile de

recommander l'utilisation systématique des IgIV. Cependant, lorsque des symptômes de syndrome de choc toxique sont présents, en particulier une éruption cutanée (même si l'éruption est probablement due à d'autres toxines), des IgIV peuvent être utilisées, même si l'effet des IgIV sur le syndrome de choc toxique staphylococcique n'est pas entièrement prouvé [191, 192].

4. Prévention et mesures de santé publique :

Les patients atteints d'infections de la peau et des tissus mous sont informés de mesures d'hygiène simples pour limiter la propagation de l'infection et des mesures de santé publique. Les contacts familiaux peuvent se voir proposer un dépistage ou une décolonisation, ou les deux, après évaluation des risques. Sachant que le traitement risque d'éliminer une souche colonisatrice rarement associée à la maladie, la décolonisation pourrait être plus justifiable si la maladie à LPV est rare et grave que si elle est courante et non associée à la gravité ou à l'invasion [56, 126].

En effet, la décision de tester la toxine LPV est déclenchée par la présence d'une maladie invasive ou récurrente (principalement cutanée), en tant qu'instrument pour guider les mesures cliniques et de santé publique [56]. Si la LPV est supposée être rare et principalement associée à une maladie invasive, alors un traitement antibiotique agressif associé à un seuil bas d'intervention chirurgicale et à une politique dite de recherche et de destruction autour du patient avec dépistage et décolonisation des contacts proches est potentiellement justifié. Inversement, si l'infection par une souche LPV n'est pas exclusivement associée à une maladie invasive et ne prédit pas de mauvais résultats cliniques, des actions cliniques et de santé publique agressives pourraient faire plus de mal que de bien. Il a été démontré que la décolonisation améliore les résultats cliniques dans les milieux à haut risque tels que les unités de néphrologie, de soins intensifs et de chirurgie [193–196]. Cependant, aucune donnée sur l'efficacité clinique ou économique du dépistage communautaire et de la décolonisation des souches LPV positives n'a été rapportée à notre connaissance à ce jour.



Conclusion

V. CONCLUSION :

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre l'interaction entre les facteurs de l'hôte, la colonisation, la virulence bactérienne et la LPV afin d'identifier les personnes à risque de maladie invasive avec un mauvais pronostic. L'établissement de lignes directrices pour la prise en charge des maladies associées à la LPV est difficile en raison de la diversité des maladies et du manque de connaissances sur les résultats des traitements. La présence de LPV doit être suspectée sur une base clinique individuelle, indépendamment de la résistance à la méticilline, et tous les efforts doivent être faits pour obtenir une confirmation biologique. Le drainage chirurgical de la collection purulente est recommandé lorsque possible. En cas de maladie grave mettant en jeu le pronostic vital, les antibiotiques antitoxiques et les traitements d'appoint tels que les IgIV polyvalentes doivent être systématiquement envisagés. La prise de décision pourrait être facilitée dans de telles situations par la connaissance des facteurs associés à la gravité.



Résumé

Titre : La thérapeutique des infections toxiques à Cocci Gram positif appliquée à la LPV sécrétée par le *Staphylocoque aureus*.

Auteur : Mohammed El Hakim El Fadali

Mots clés : Leucocidine de Panton-Valentine. Toxines. *Staphylococcus aureus*. Cocci Gram Positif. Traitement.

La leucocidine de Panton-Valentine (LPV) est une toxine composée de deux sous-unités : LukS-PV et LukF-PV. Ces deux composants sont sécrétés avant de s'assembler en un heptamère porogène sur les membranes des neutrophiles conduisant à leur lyse. La LPV était initialement associée à des infections nécrotiques et récurrentes de la peau et des tissus mous. Son rôle dans des maladies plus graves, telles que la pneumonie nécrosante staphylococcique associée à la LPV, n'a été décrit qu'au début du XXI^e siècle. Les recherches épidémiologiques et biochimiques ont ensuite toutes incriminé la LPV dans la pathogenèse de l'infection, mais son rôle dans la présentation clinique et la gravité de la maladie reste à définir.

La présence de LPV doit être suspectée sur une base clinique individuelle, indépendamment de la résistance à la méticilline, et tous les efforts doivent être faits pour obtenir une confirmation biologique. Le drainage chirurgical de la collection purulente est recommandé lorsque possible. En cas de maladie grave mettant en jeu le pronostic vital, les antibiotiques antitoxiques et les traitements d'appoint tels que les IgIV polyvalentes doivent être systématiquement envisagés. Il est nécessaire donc d'établir de lignes directrices pour la prise en charge des maladies associées à la LPV.

L'objectif de notre travail est d'évaluer le besoin potentiel d'une prise en charge thérapeutique spécifique basée sur la LPV dans les infections à *Staphylococcus aureus* et les moyens utilisés pour parvenir à une prise en charge optimale.

Abstract

Title: Therapeutics of toxic Gram-positive Cocci infections applied to the PVL secreted by *Staphylococcus aureus*.

Author: Mohammed El Hakim El Fadali

Key words: Panton-Valentine Leucocidin. Toxins. *Staphylococcus aureus*. Gram positive cocci. Treatment.

Panton-Valentine leucocidin (PVL) is a toxin composed of two subunits: LukS-PV and LukF-PV. These two components are secreted before assembling into a pore-forming heptamer on the membranes of neutrophils leading to their lysis. PVL was initially associated with necrotic and recurrent skin and soft tissue infections. Its role in more serious diseases, such as staphylococcal necrotizing pneumonia associated with PVL, was not described until the beginning of the 21st century. Subsequent epidemiological and biochemical research has all implicated the PVL in the pathogenesis of the infection, but its role in the clinical presentation and severity of the disease remains to be defined.

The presence of PVL should be suspected on an individual clinical basis, independent of methicillin resistance, and every effort should be made to obtain laboratory confirmation. Surgical drainage of the purulent collection is recommended when possible. In the event of serious life-threatening illness, antitoxic antibiotics and adjunctive treatments such as polyvalent IVIG should be systematically considered. It is therefore necessary to establish guidelines for the management of diseases associated with PVL.

The objective of our work is to assess the potential need for specific therapeutic management based on PVL in *Staphylococcus aureus* infections and the means used to achieve optimal management.

ملخص

عنوان الأطروحة : علاج العدوى التكسينية الكوكسي الموجب لصبغة غرام، مطبقة للكوسيديين بانتن و فالنتين المفروز

من طرف الكريات العنقودية الذهبية

أطروحة من إنجاز : الفضالي محمد الحكيم

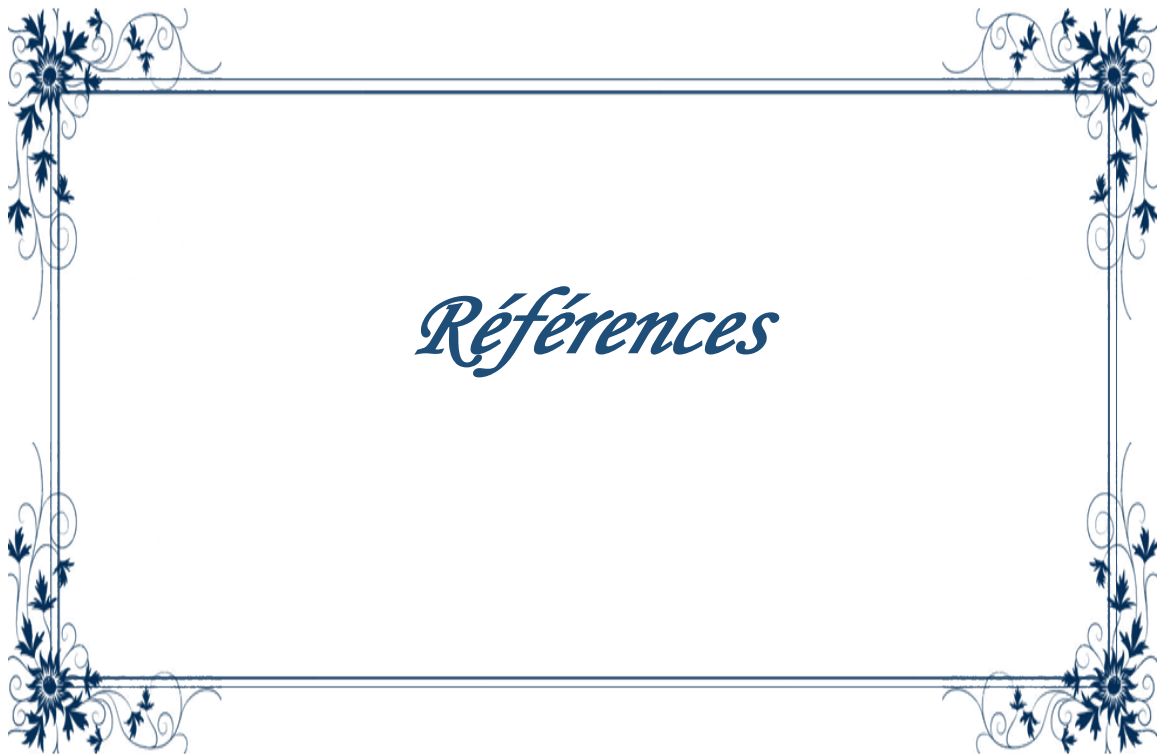
مدير الأطروحة : البروفيسور ياسين سخسوخ

كلمات مفتاحية : لوكوسيديين بانتون فالنتين، توكسين، ستافيلوكوكس اريوس، الكوكسي الموجب لصبغة غرام، علاج.

لوكوسيديين بانتون فالنتين(لبف) هو سم يتكون من وحدتين فرعتين: لوك "س"- "بف" ولوك "ف"- "بف". يتم إفراز هذين المكونين قبل تجميعهما في سباعي مكون للمسار على أغشية العدلات المؤدية إلى تحللها. ارتبط "لبف" في البداية بالجلد النخري والمتكرر والتهابات الأنسجة الرخوة. لم يتم وصف دورها في الأمراض الأكثر خطورة، مثل الالتهاب الرئوي الناخر للمكورات العنقودية المرتبط بـ "لبف"، حتى بداية القرن الحادي والعشرين. تورطت الأبحاث الوبائية والكيميائية الحيوية اللاحقة في "لبف" في التسبب في الإصابة، ولكن لا يزال يتعين تحديد دورها في العرض السريري وشدة المرض.

يجب الاشتباه في وجود "لبف" على أساس سريري فردي، بغض النظر عن مقاومة الميثيسيلين، ويجب بذل كل جهد للحصول على تأكيد مختبري. يوصى بالتصريف الجراحي لمجموعة المواد القبيحة عندما يكون ذلك ممكناً. في حالة وجود مرض خطير يهدد الحياة، يجب النظر بشكل منهجي في المضادات الحيوية المضادة للسموم والعلاجات المساعدة مثل إنموجلبلين "إف" متعددة التكافؤ. ولذلك من الضروري وضع مبادئ توجيهية لإدارة الأمراض المرتبطة بـ "لبف".

الهدف من عملنا هو تقييم الحاجة المحتملة لإدارة علاجية محددة بناءً على "لبف" في عدوى المكورات العنقودية الذهبية والوسائل المستخدمة لتحقيق التكفل بالطريقة الأنجع.



Références

- [1] Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, et al. Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004. *J Infect Dis* 2008; 197: 1226–1234.
- [2] Hayward A, Knott F, Petersen I, et al. Increasing hospitalizations and general practice prescriptions for community-onset staphylococcal disease, England. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 720–726.
- [3] 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.
- [4] Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet Lond Engl* 2002; 359: 753–759.
- [5] Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 1999; 29: 1128–1132.
- [6] Prevost G, Couppie P, Prevost P, et al. Epidemiological data on *Staphylococcus aureus* strains producing synergohymenotropic toxins. *J Med Microbiol* 1995; 42: 237–245.
- [7] Steward K. Gram Positive vs Gram Negative. *Immunology & Microbiology*, 2019.
- [8] JUMAAH N, JOSHI SR, SANDAI D. Prevalence of Bacterial Contamination when using a Diversion Pouch during Blood Collection: A Single Center Study in Malaysia. *Malays J Med Sci MJMS* 2014; 21: 47–53.
- [9] Vincenot F, Saleh M, Prévost G. Les facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus*. *Rev Francoph Lab* 2008; 2008: 61–69.
- [10] Dey R. Platelet Adherence by Oral Streptococci. 2016.
- [11] Table: Classification de Lancefield*. *Édition professionnelle du Manuel MSD*, <https://www.msmanuals.com/fr/professional/multimedia/table/classification-de-lancefield> (accessed 21 October 2022).
- [12] Bidet Ph, Bonacorsi S. Facteurs de pathogénicité de *Streptococcus pyogenes*. *Arch Pédiatrie* 2014; 21: S54–S61.

- [13] Fayed H. Isolation and characterization of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in surgical wards of sohag university hospital. *Egypt J Med Lab Sci* 2012; 21: 101–111.
- [14] Barnett TC, Cole JN, Rivera-Hernandez T, et al. Streptococcal toxins: role in pathogenesis and disease. *Cell Microbiol* 2015; 17: 1721–1741.
- [15] Nishimoto AT, Rosch JW, Tuomanen EI. Pneumolysin: Pathogenesis and Therapeutic Target. *Front Microbiol*; 11, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.01543> (2020, accessed 21 October 2022).
- [16] Khil J, Im M, Heath A, et al. Plasminogen enhances virulence of group A streptococci by streptokinase-dependent and streptokinase-independent mechanisms. *J Infect Dis* 2003; 188: 497–505.
- [17] Cole JN, Sanderson-Smith ML, Cork AJ, et al. *Gene expression and tagging of streptococcal proteins*. Horizon Bioscience.
- [18] Ramakrishnan V, Patthy L, Mangel WF. Conformation of Lys-plasminogen and the kringle 1-3 fragment of plasminogen analyzed by small-angle neutron scattering. *Biochemistry* 1991; 30: 3963–3969.
- [19] Lottenberg R, DesJardin LE, Wang H, et al. Streptokinase-producing streptococci grown in human plasma acquire unregulated cell-associated plasmin activity. *J Infect Dis* 1992; 166: 436–440.
- [20] Ward PN, Leigh JA. Characterization of PauB, a Novel Broad-Spectrum Plasminogen Activator from *Streptococcus uberis*. *J Bacteriol* 2002; 184: 119–125.
- [21] McCoy HE, Broder CC, Lottenberg R. Streptokinases produced by pathogenic group C streptococci demonstrate species-specific plasminogen activation. *J Infect Dis* 1991; 164: 515–521.
- [22] Caballero AR, Lottenberg R, Johnston KH. Cloning, expression, sequence analysis, and characterization of streptokinases secreted by porcine and equine isolates of *Streptococcus equisimilis*. *Infect Immun* 1999; 67: 6478–6486.
- [23] Schroeder B, Boyle MD, Sheerin BR, et al. Species specificity of plasminogen activation and acquisition of surface-associated proteolytic activity by group C streptococci grown in plasma. *Infect Immun* 1999; 67: 6487–6495.

- [24] Gladysheva IP, Turner RB, Sazonova IY, et al. Coevolutionary patterns in plasminogen activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 9168–9172.
- [25] Attali C, Durmort C, Vernet T, et al. The Interaction of *Streptococcus pneumoniae* with Plasmin Mediates Transmigration across Endothelial and Epithelial Monolayers by Intercellular Junction Cleavage. *Infect Immun* 2008; 76: 5350–5356.
- [26] Magalhães V, Veiga-Malta I, Almeida MR, et al. Interaction with human plasminogen system turns on proteolytic activity in *Streptococcus agalactiae* and enhances its virulence in a mouse model. *Microbes Infect* 2007; 9: 1276–1284.
- [27] Wang X, Lin X, Loy JA, et al. Crystal structure of the catalytic domain of human plasmin complexed with streptokinase. *Science* 1998; 281: 1662–1665.
- [28] Boxrud PD, Verhamme IM, Bock PE. Resolution of conformational activation in the kinetic mechanism of plasminogen activation by streptokinase. *J Biol Chem* 2004; 279: 36633–36641.
- [29] Boxrud PD, Fay WP, Bock PE. Streptokinase binds to human plasmin with high affinity, perturbs the plasmin active site, and induces expression of a substrate recognition exosite for plasminogen. *J Biol Chem* 2000; 275: 14579–14589.
- [30] Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 470–511.
- [31] Mulcahy H, Charron-Mazenod L, Lewenza S. *Pseudomonas aeruginosa* produces an extracellular deoxyribonuclease that is required for utilization of DNA as a nutrient source. *Environ Microbiol* 2010; 12: 1621–1629.
- [32] Mann EE, Rice KC, Boles BR, et al. Modulation of eDNA release and degradation affects *Staphylococcus aureus* biofilm maturation. *PloS One* 2009; 4: e5822.
- [33] Berends ETM, Horswill AR, Haste NM, et al. Nuclease expression by *Staphylococcus aureus* facilitates escape from neutrophil extracellular traps. *J Innate Immun* 2010; 2: 576–586.
- [34] Kim J, Kim BE, Ahn K, et al. Interactions Between Atopic Dermatitis and *Staphylococcus aureus* Infection: Clinical Implications. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019; 11: 593–603.
- [35] Ahmad-Mansour N, Loubet P, Pouget C, et al. *Staphylococcus aureus* Toxins: An Update on Their Pathogenic Properties and Potential Treatments. *Toxins* 2021; 13: 677.

- [36] Divyakolu S, Chikkala R, Ratnakar K, et al. Hemolysins of *Staphylococcus aureus* —An Update on Their Biology, Role in Pathogenesis and as Targets for Anti-Virulence Therapy. *Adv Infect Dis* 2019; 09: 80–104.
- [37] Berube BJ, Bubeck Wardenburg J. *Staphylococcus aureus* α -toxin: nearly a century of intrigue. *Toxins* 2013; 5: 1140–1166.
- [38] SI H, M N, Gr S, et al. *Staphylococcus aureus* alpha toxin activates Notch in vascular cells. *Angiogenesis*; 22. Epub ahead of print February 2019. DOI: 10.1007/s10456-018-9650-5.
- [39] Bhakdi S, Tranum-Jensen J. Alpha-toxin of *Staphylococcus aureus*. *Microbiol Rev* 1991; 55: 733–751.
- [40] Pereira-Franchi EPL, Barreira MRN, da Costa N de SLM, et al. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Brazilian primary health care system. *Trop Med Int Health TM IH* 2019; 24: 339–347.
- [41] Bubeck Wardenburg J, Palazzolo-Ballance AM, Otto M, et al. Pantone-Valentine leukocidin is not a virulence determinant in murine models of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease. *J Infect Dis* 2008; 198: 1166–1170.
- [42] Crémieux A-C, Saleh-Mghir A, Danel C, et al. α -Hemolysin, not Pantone-Valentine leukocidin, impacts rabbit mortality from severe sepsis with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *J Infect Dis* 2014; 209: 1773–1780.
- [43] Cheung GYC, Joo H-S, Chatterjee SS, et al. Phenol-soluble modulins--critical determinants of staphylococcal virulence. *FEMS Microbiol Rev* 2014; 38: 698–719.
- [44] Peschel A, Otto M. Phenol-soluble modulins and staphylococcal infection. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11: 667–673.
- [45] Otto M. Phenol-soluble modulins. *Int J Med Microbiol IJMM* 2014; 304: 164–169.
- [46] Baldry M, Bojer MS, Najarzadeh Z, et al. Phenol-Soluble Modulins Modulate Persister Cell Formation in *Staphylococcus aureus*. *Front Microbiol* 2020; 11: 573253.
- [47] Zaman M, Andreasen M. Cross-talk between individual phenol-soluble modulins in *Staphylococcus aureus* biofilm enables rapid and efficient amyloid formation. *eLife* 2020; 9: e59776.

- [48] Kretschmer D, Gleske A-K, Rautenberg M, et al. Human formyl peptide receptor 2 senses highly pathogenic *Staphylococcus aureus*. *Cell Host Microbe* 2010; 7: 463–473.
- [49] Schreiner J, Kretschmer D, Klenk J, et al. *Staphylococcus aureus* phenol-soluble modulins peptides modulate dendritic cell functions and increase in vitro priming of regulatory T cells. *J Immunol Baltim Md 1950* 2013; 190: 3417–3426.
- [50] Wang R, Braughton KR, Kretschmer D, et al. Identification of novel cytolytic peptides as key virulence determinants for community-associated MRSA. *Nat Med* 2007; 13: 1510–1514.
- [51] Spaan AN, van Strijp JAG, Torres VJ. Leukocidins: staphylococcal bi-component pore-forming toxins find their receptors. *Nat Rev Microbiol* 2017; 15: 435–447.
- [52] Grumann D, Nübel U, Bröker BM. *Staphylococcus aureus* toxins--their functions and genetics. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis* 2014; 21: 583–592.
- [53] Alonzo F, Kozhaya L, Rawlings SA, et al. CCR5 is a receptor for *Staphylococcus aureus* leukotoxin ED. *Nature* 2013; 493: 51–55.
- [54] DuMont AL, Yoong P, Day CJ, et al. *Staphylococcus aureus* LukAB cytotoxin kills human neutrophils by targeting the CD11b subunit of the integrin Mac-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 10794–10799.
- [55] N A-M, P L, C P, et al. *Staphylococcus aureus* Toxins: An Update on Their Pathogenic Properties and Potential Treatments. *Toxins*; 13. Epub ahead of print 23 September 2021. DOI: 10.3390/toxins13100677.
- [56] Shallcross LJ, Fragaszy E, Johnson AM, et al. The role of the Pantone-Valentine leucocidin toxin in staphylococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 43–54.
- [57] Otter JA, French GL. Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 227–239.
- [58] Mesrati I, Saïdani M, Ennigrou S, et al. Clinical isolates of Pantone-Valentine leucocidin- and gamma-haemolysin-producing *Staphylococcus aureus*: prevalence and association with clinical infections. *J Hosp Infect* 2010; 75: 265–268.

- [59] Czech A, Yamaguchi T, Bader L, et al. Prevalence of Rho-inactivating epidermal cell differentiation inhibitor toxins in clinical *Staphylococcus aureus* isolates. *J Infect Dis* 2001; 184: 785–788.
- [60] Messad N, Landraud L, Canivet B, et al. Distribution of edin in *Staphylococcus aureus* isolated from diabetic foot ulcers. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 19: 875–880.
- [61] Boyer L, Doye A, Rolando M, et al. Induction of transient macroapertures in endothelial cells through RhoA inhibition by *Staphylococcus aureus* factors. *J Cell Biol* 2006; 173: 809–819.
- [62] Aktories K, Lang AE, Schwan C, et al. Actin as target for modification by bacterial protein toxins. *FEBS J* 2011; 278: 4526–4543.
- [63] Jaffe AB, Hall A. Rho GTPases: biochemistry and biology. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005; 21: 247–269.
- [64] Nusrat A, Giry M, Turner JR, et al. Rho protein regulates tight junctions and perijunctional actin organization in polarized epithelia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 10629–10633.
- [65] Caron E, Hall A. Identification of two distinct mechanisms of phagocytosis controlled by different Rho GTPases. *Science* 1998; 282: 1717–1721.
- [66] Lemichez E, Lecuit M, Nassif X, et al. Breaking the wall: targeting of the endothelium by pathogenic bacteria. *Nat Rev Microbiol* 2010; 8: 93–104.
- [67] Edwards AM, Massey RC. How does *Staphylococcus aureus* escape the bloodstream? *Trends Microbiol* 2011; 19: 184–190.
- [68] Antri K, Rouzic N, Boubekri I, et al. [High prevalence of community- and hospital-acquired infections of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* containing Panton-Valentine leukocidin gene in Algiers]. *Pathol Biol (Paris)* 2010; 58: e15-20.
- [69] J C, P M, Y B, et al. EDIN-B Promotes the Translocation of *Staphylococcus aureus* to the Bloodstream in the Course of Pneumonia. *Toxins*; 7. Epub ahead of print 15 October 2015. DOI: 10.3390/toxins7104131.
- [70] Pérez-Montarelo D, Viedma E, Larrosa N, et al. Molecular Epidemiology of *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Association of Molecular Factors With the Source of Infection. *Front Microbiol* 2018; 9: 2210.

- [71] Wieczorek M, Abualrous ET, Sticht J, et al. Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I and MHC Class II Proteins: Conformational Plasticity in Antigen Presentation. *Front Immunol* 2017; 8: 292.
- [72] Fraser JD, Proft T. The bacterial superantigen and superantigen-like proteins. *Immunol Rev* 2008; 225: 226–243.
- [73] Lina G, Bohach GA, Nair SP, et al. Standard nomenclature for the superantigens expressed by *Staphylococcus*. *J Infect Dis* 2004; 189: 2334–2336.
- [74] Hennekinne J-A, De Buyser M-L, Dragacci S. *Staphylococcus aureus* and its food poisoning toxins: characterization and outbreak investigation. *FEMS Microbiol Rev* 2012; 36: 815–836.
- [75] Otto M. *Staphylococcus aureus* toxins. *Curr Opin Microbiol* 2014; 17: 32–37.
- [76] Hu D-L, Li S, Fang R, et al. Update on molecular diversity and multipathogenicity of staphylococcal superantigen toxins. *Anim Dis*; 1. Epub ahead of print 1 December 2021. DOI: 10.1186/s44149-021-00007-7.
- [77] Fisher EL, Otto M, Cheung GYC. Basis of Virulence in Enterotoxin-Mediated Staphylococcal Food Poisoning. *Front Microbiol* 2018; 9: 436.
- [78] Kong C, Neoh H, Nathan S. Targeting *Staphylococcus aureus* Toxins: A Potential form of Anti-Virulence Therapy. *Toxins* 2016; 8: E72.
- [79] Uchiyama T, Araake M, Yan XJ, et al. Involvement of HLA class II molecules in acquisition of staphylococcal enterotoxin A-binding activity and accessory cell activity in activation of human T cells by related toxins in vascular endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 1992; 87: 322–328.
- [80] Pezato R, Świerczyńska-Krępa M, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. Role of imbalance of eicosanoid pathways and staphylococcal superantigens in chronic rhinosinusitis. *Allergy* 2012; 67: 1347–1356.
- [81] Pinchuk IV, Beswick EJ, Reyes VE. Staphylococcal enterotoxins. *Toxins* 2010; 2: 2177–2197.
- [82] Salgado-Pabón W, Breshears L, Spaulding AR, et al. Superantigens are critical for *Staphylococcus aureus* Infective endocarditis, sepsis, and acute kidney injury. *mBio* 2013; 4: e00494-13.

- [83] Cs S, A H, Pm S. Staphylococcal superantigens interact with multiple host receptors to cause serious diseases. *Immunol Res*; 59. Epub ahead of print August 2014. DOI: 10.1007/s12026-014-8539-7.
- [84] McCormick JK, Yarwood JM, Schlievert PM. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. *Annu Rev Microbiol* 2001; 55: 77–104.
- [85] Bukowski M, Wladyka B, Dubin G. Exfoliative toxins of *Staphylococcus aureus*. *Toxins* 2010; 2: 1148–1165.
- [86] Stanley JR, Amagai M. Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome. *N Engl J Med* 2006; 355: 1800–1810.
- [87] Kato F, Kadomoto N, Iwamoto Y, et al. Regulatory mechanism for exfoliative toxin production in *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun* 2011; 79: 1660–1670.
- [88] Eyre RW, Stanley JR. Human autoantibodies against a desmosomal protein complex with a calcium-sensitive epitope are characteristic of pemphigus foliaceus patients. *J Exp Med* 1987; 165: 1719–1724.
- [89] Hanakawa Y, Schechter NM, Lin C, et al. Molecular mechanisms of blister formation in bullous impetigo and staphylococcal scalded skin syndrome. *J Clin Invest* 2002; 110: 53–60.
- [90] Nishifuji K, Sugai M, Amagai M. Staphylococcal exfoliative toxins: ‘molecular scissors’ of bacteria that attack the cutaneous defense barrier in mammals. *J Dermatol Sci* 2008; 49: 21–31.
- [91] Dumitrescu O, Dauwalder O, Gillet Y, et al. Les infections communautaires à *Staphylococcus aureus* en pédiatrie : émergence des staphylocoques dorés résistants à la méticilline d’origine communautaire. *Rev Francoph Lab* 2008; 2008: 71–80.
- [92] Lina G, Vandenesch F, Etienne J. A brief history of *Staphylococcus aureus* Panton Valentine leucocidin. In: *Antimicrobial therapy and vaccines: microbes*. ESun Technologies, LLC, Pittsburgh, PA.: In V. L. Yu, 2006.
- [93] Woodin AM. Fractionation of a leucocidin from *Staphylococcus aureus*. *Biochem J* 1959; 73: 225–237.
- [94] Woodin AM. Purification of the two components of leucocidin from *Staphylococcus aureus*. *Biochem J* 1960; 75: 158–165.

- [95] Gladstone GP, Mudd S, Hochstein HD, et al. The assay of anti-staphylococcal leucocidal components (F and S) in human serum. *Br J Exp Pathol* 1962; 43: 295–312.
- [96] van der Vijver JC, van Es-Boon M, Michel MF. Lysogenic conversion in *Staphylococcus aureus* to leucocidin production. *J Virol* 1972; 10: 318–319.
- [97] Kaneko J, Kimura T, Narita S, et al. Complete nucleotide sequence and molecular characterization of the temperate staphylococcal bacteriophage phiPVL carrying Panton-Valentine leukocidin genes. *Gene* 1998; 215: 57–67.
- [98] Narita S, Kaneko J, Chiba J, et al. Phage conversion of Panton-Valentine leukocidin in *Staphylococcus aureus*: molecular analysis of a PVL-converting phage, phiSLT. *Gene* 2001; 268: 195–206.
- [99] Rahman A, Izaki K, Kato I, et al. Nucleotide sequence of leukocidin S-component gene (lukS) from methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181: 138–144.
- [100] Rahman A, Nariya H, Izaki K, et al. Molecular cloning and nucleotide sequence of leukocidin F-component gene (lukF) from methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 184: 640–646.
- [101] Dufour P, Gillet Y, Bes M, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2002; 35: 819–824.
- [102] Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006; 355: 666–674.
- [103] Seybold U, Kourbatova EV, Johnson JG, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genotype as a major cause of health care-associated blood stream infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2006; 42: 647–656.
- [104] Otter JA, Havill NL, Boyce JM, et al. Comparison of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from teaching hospitals in London and the USA, 2004-2006: where is USA300 in the UK? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 2009; 28: 835–839.

- [105] Holmes A, Ganner M, McGuane S, et al. Staphylococcus aureus isolates carrying Panton-Valentine leukocidin genes in England and Wales: frequency, characterization, and association with clinical disease. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2384–2390.
- [106] Lj S, K W, S H, et al. Panton-Valentine leukocidin associated staphylococcal disease: a cross-sectional study at a London hospital, England. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*; 16. Epub ahead of print November 2010. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03153.x.
- [107] Vorobieva V, Bazhukova T, Hanssen AM, et al. Clinical isolates of Staphylococcus aureus from the Arkhangelsk region, Russia: antimicrobial susceptibility, molecular epidemiology, and distribution of Panton-Valentine leukocidin genes. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2008; 116: 877–887.
- [108] Gillet Y, Vanhems P, Lina G, et al. Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by Staphylococcus aureus containing Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2007; 45: 315–321.
- [109] Rossney AS, Shore AC, Morgan PM, et al. The emergence and importation of diverse genotypes of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) harboring the Panton-Valentine leukocidin gene (pvl) reveal that pvl is a poor marker for community-acquired MRSA strains in Ireland. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2554–2563.
- [110] Chini V, Petinaki E, Foka A, et al. Spread of Staphylococcus aureus clinical isolates carrying Panton-Valentine leukocidin genes during a 3-year period in Greece. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 12: 29–34.
- [111] Nimmo GR, Coombs GW, Pearson JC, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the Australian community: an evolving epidemic. *Med J Aust* 2006; 184: 384–388.
- [112] Elhamzaoui S, Benouda A, Allali F, et al. Sensibilité aux antibiotiques des souches de Staphylocoques aureus isolées dans deux hôpitaux universitaires à Rabat, Maroc. *Médecine Mal Infect* 2009; 39: 891–895.
- [113] Morrison MA, Hageman JC, Klevens RM. Case definition for community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *J Hosp Infect* 2006; 62: 241.
- [114] Millar BC, Loughrey A, Elborn JS, et al. Proposed definitions of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus (CA-MRSA). *J Hosp Infect* 2007; 67: 109–113.

- [115] Otter JA, French GL. Utility of antimicrobial susceptibility-based algorithms for the presumptive identification of genotypically-defined community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a London teaching hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 2011; 30: 459–463.
- [116] Popovich K, Hota B, Rice T, et al. Phenotypic prediction rule for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2293–2295.
- [117] Benoit SR, Estivariz C, Mogdasy C, et al. Community strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as potential cause of healthcare-associated infections, Uruguay, 2002–2004. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1216–1223.
- [118] Otter JA, French GL. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains as a cause of healthcare-associated infection. *J Hosp Infect* 2011; 79: 189–193.
- [119] Davis SL, Rybak MJ, Amjad M, et al. Characteristics of patients with healthcare-associated infection due to SCCmec type IV methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 1025–1031.
- [120] Shallcross LJ, Williams K, Hopkins S, et al. Panton-Valentine leukocidin associated staphylococcal disease: a cross-sectional study at a London hospital, England. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 16: 1644–1648.
- [121] Tong SYC, Lilliebridge RA, Bishop EJ, et al. Clinical correlates of Panton-Valentine leukocidin (PVL), PVL isoforms, and clonal complex in the *Staphylococcus aureus* population of Northern Australia. *J Infect Dis* 2010; 202: 760–769.
- [122] Boyle-Vavra S, Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the role of Panton–Valentine leukocidin. *Lab Invest* 2007; 87: 3–9.
- [123] Genestier A-L, Michallet M-C, Prévost G, et al. *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin directly targets mitochondria and induces Bax-independent apoptosis of human neutrophils. *J Clin Invest* 2005; 115: 3117–3127.
- [124] Adem PV, Montgomery CP, Husain AN, et al. *Staphylococcus aureus* sepsis and the Waterhouse-Friderichsen syndrome in children. *N Engl J Med* 2005; 353: 1245–1251.
- [125] de Bentzmann S, Tristan A, Etienne J, et al. *Staphylococcus aureus* Isolates Associated with Necrotizing Pneumonia Bind to Basement Membrane Type I and IV Collagens and Laminin. *J Infect Dis* 2004; 190: 1506–1515.

- [126] Miller LG, Eells SJ, Taylor AR, et al. Staphylococcus aureus colonization among household contacts of patients with skin infections: risk factors, strain discordance, and complex ecology. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2012; 54: 1523–1535.
- [127] Fan J, Shu M, Zhang G, et al. Biogeography and virulence of Staphylococcus aureus. *PloS One* 2009; 4: e6216.
- [128] Mongkolrattanothai K, Boyle S, Kahana MD, et al. Severe Staphylococcus aureus infections caused by clonally related community-acquired methicillin-susceptible and methicillin-resistant isolates. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2003; 37: 1050–1058.
- [129] Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, et al. Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Los Angeles. *N Engl J Med* 2005; 352: 1445–1453.
- [130] Ps P, Kg H, Be G, et al. Infective pyomyositis and myositis in children in the era of community-acquired, methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*; 43. Epub ahead of print 15 October 2006. DOI: 10.1086/507637.
- [131] Dohin B, Gillet Y, Kohler R, et al. Pediatric bone and joint infections caused by Pantone-Valentine leukocidin-positive Staphylococcus aureus. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 1042–1048.
- [132] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus — Minnesota and North Dakota, 1997–1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48: 707–710.
- [133] Kazakova SV, Hageman JC, Matava M, et al. A clone of methicillin-resistant Staphylococcus aureus among professional football players. *N Engl J Med* 2005; 352: 468–475.
- [134] Ellis MW, Hospenthal DR, Dooley DP, et al. Natural history of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization and infection in soldiers. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2004; 39: 971–979.
- [135] Hawkes M, Barton M, Conly J, et al. Community-associated MRSA: Superbug at our doorstep. *CMAJ Can Med Assoc J* 2007; 176: 54–56.
- [136] Stryjewski ME, Chambers HF. Skin and soft-tissue infections caused by community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2008; 46 Suppl 5: S368-377.

- [137] Gillet Y, Dumitrescu O, Tristan A, et al. Pragmatic management of Pantone-Valentine leukocidin-associated staphylococcal diseases. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38: 457–464.
- [138] Mortaza S, Zahar J-R, Kouatchet A. Pneumonie à *Staphylococcus aureus* : quand faut-il l'évoquer et comment la traiter ? *Réanimation* 2010; 19: 304–309.
- [139] Kallen AJ, Brunkard J, Moore Z, et al. *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia during the 2006 to 2007 influenza season. *Ann Emerg Med* 2009; 53: 358–365.
- [140] del Giudice P, Blanc V, de Rougemont A, et al. Primary skin abscesses are mainly caused by Pantone-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* strains. *Dermatol Basel Switz* 2009; 219: 299–302.
- [141] Yamasaki O, Kaneko J, Morizane S, et al. The association between *Staphylococcus aureus* strains carrying pantone-valentine leukocidin genes and the development of deep-seated follicular infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2005; 40: 381–385.
- [142] Bocchini CE, Hulten KG, Mason EO, et al. Pantone-Valentine leukocidin genes are associated with enhanced inflammatory response and local disease in acute hematogenous *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in children. *Pediatrics* 2006; 117: 433–440.
- [143] Kravitz GR, Dries DJ, Peterson ML, et al. Purpura fulminans due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2005; 40: 941–947.
- [144] Adam H, McGeer A, Simor A. Fatal case of post-influenza, community-associated MRSA pneumonia in an Ontario teenager with subsequent familial transmission. *Can Commun Dis Rep Relevé Mal Transm Au Can* 2007; 33: 45–48.
- [145] Dickson RP, Martinez SM, Ortiz JR. A case of rapidly progressive necrotizing pneumonia caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Respir Care* 2008; 53: 1223–1226.
- [146] Jones TF, Creech CB, Erwin P, et al. Family outbreaks of invasive community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2006; 42: e76-78.
- [147] Le Thomas I, Mariani-Kurkdjian P, Collignon A, et al. Breast milk transmission of a Pantone-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* strain causing infantile pneumonia. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 728–729.

- [148] A O, G K, L B, et al. Intrafamilial spread of highly virulent staphylococcus aureus strains carrying the gene for Panton-Valentine leukocidin. *Scand J Infect Dis*; 34. Epub ahead of print 2002. DOI: 10.1080/00365540260348554.
- [149] Libert N, Batjom E, Cirodde A, et al. Traitements antitoxiniques et pneumopathies nécrosantes à Staphylococcus aureus sécréteurs de leucocidine de Panton-Valentine. *Médecine Mal Infect* 2009; 39: 14–20.
- [150] Fey PD, Saïd-Salim B, Rupp ME, et al. Comparative molecular analysis of community- or hospital-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 196–203.
- [151] Francois P, Renzi G, Pittet D, et al. A Novel Multiplex Real-Time PCR Assay for Rapid Typing of Major Staphylococcal Cassette Chromosome mec Elements. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3309–3312.
- [152] Jarraud S, Mougel C, Thioulouse J, et al. Relationships between Staphylococcus aureus genetic background, virulence factors, agr groups (alleles), and human disease. *Infect Immun* 2002; 70: 631–641.
- [153] Miyashita T, Shimamoto Y, Nishiya H, et al. Destructive pulmonary embolism in a patient with community-acquired staphylococcal bacteremia. *J Infect Chemother* 2002; 8: 99–102.
- [154] Roberts S, O’Shea K, Morris D, et al. A real-time PCR assay to detect the Panton Valentine Leukocidin toxin in staphylococci: screening Staphylococcus schleiferi subspecies coagulans strains from companion animals. *Vet Microbiol* 2005; 107: 139–144.
- [155] Strommenger B, Kettlitz C, Weniger T, et al. Assignment of Staphylococcus isolates to groups by spa typing, SmaI macrorestriction analysis, and multilocus sequence typing. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2533–2540.
- [156] Badiou C, Dumitrescu O, George N, et al. Rapid detection of Staphylococcus aureus Panton-Valentine leukocidin in clinical specimens by enzyme-linked immunosorbent assay and immunochromatographic tests. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 1384–1390.
- [157] Oishi K, Baba T, Nakatomi Y, et al. A latex agglutination assay for specific detection of Panton-Valentine leukocidin. *J Microbiol Methods* 2008; 75: 411–415.

- [158] Wehrhahn MC, Robinson JO, Pearson JC, et al. Clinical and laboratory features of invasive community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: a prospective case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 2010; 29: 1025–1033.
- [159] Nimmo GR, Schooneveldt JM, Sutherland JL, et al. Epidemiology of non-multiresistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in Queensland, Australia: associations with indigenous populations and Panton-Valentine leukocidin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 2010; 29: 1253–1259.
- [160] Peyrani P, Allen M, Wiemken TL, et al. Severity of disease and clinical outcomes in patients with hospital-acquired pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains not influenced by the presence of the Panton-Valentine leukocidin gene. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2011; 53: 766–771.
- [161] Hamilton SM, Bryant AE, Carroll KC, et al. In vitro production of panton-valentine leukocidin among strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causing diverse infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2007; 45: 1550–1558.
- [162] Sharma-Kuinkel BK, Ahn SH, Rude TH, et al. Presence of genes encoding panton-valentine leukocidin is not the primary determinant of outcome in patients with hospital-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 848–856.
- [163] Diep BA, Palazzolo-Ballance AM, Tattavin P, et al. Contribution of Panton-Valentine leukocidin in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pathogenesis. *PloS One* 2008; 3: e3198.
- [164] Jm V, M O, B M, et al. Is Panton-Valentine leukocidin the major virulence determinant in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease? *J Infect Dis*; 194. Epub ahead of print 15 December 2006. DOI: 10.1086/509506.
- [165] Cp M, Rs D. Transcription of inflammatory genes in the lung after infection with community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a role for panton-valentine leukocidin? *Infect Immun*; 77. Epub ahead of print May 2009. DOI: 10.1128/IAI.00021-09.
- [166] Badiou C, Dumitrescu O, Croze M, et al. Panton-Valentine leukocidin is expressed at toxic levels in human skin abscesses. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 14: 1180–1183.

- [167] Dumitrescu O, Badiou C, Bes M, et al. Effect of antibiotics, alone and in combination, on Panton-Valentine leukocidin production by a Staphylococcus aureus reference strain. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 14: 384–388.
- [168] Dumitrescu O, Boisset S, Badiou C, et al. Effect of antibiotics on Staphylococcus aureus producing Panton-Valentine leukocidin. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1515–1519.
- [169] Croze M, Dauwalder O, Dumitrescu O, et al. Serum antibodies against Panton-Valentine leukocidin in a normal population and during Staphylococcus aureus infection. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 15: 144–148.
- [170] Gauduchon V, Cozon G, Vandenesch F, et al. Neutralization of Staphylococcus aureus Panton Valentine leukocidin by intravenous immunoglobulin in vitro. *J Infect Dis* 2004; 189: 346–353.
- [171] Libert N, Batjom E, Cirodde A, et al. [Antitoxin treatments for necrotizing pneumonia due to Panton-Valentine leukocidin-secreting Staphylococcus aureus]. *Med Mal Infect* 2009; 39: 14–20.
- [172] Lorenz U, Abele-Horn M, Bussen D, et al. Severe pyomyositis caused by Panton-Valentine leucocidin-positive methicillin-sensitive Staphylococcus aureus complicating a pilonidal cyst. *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392: 761–765.
- [173] Rouzic N, Janvier F, Libert N, et al. Prompt and successful toxin-targeting treatment of three patients with necrotizing pneumonia due to Staphylococcus aureus strains carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 1952–1955.
- [174] Bae I-G, Tonthat GT, Stryjewski ME, et al. Presence of genes encoding the panton-valentine leukocidin exotoxin is not the primary determinant of outcome in patients with complicated skin and skin structure infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus: results of a multinational trial. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3952–3957.
- [175] Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2005; 41: 1373–1406.

- [176] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2011; 52: 285–292.
- [177] Grayson M. The Treatment Triangle for Staphylococcal Infections. *N Engl J Med* 2006; 355: 724–7.
- [178] Moulin F, Quinet B, Raymond J, et al. [Managing children skin and soft tissue infections]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr* 2008; 15 Suppl 2: S62-67.
- [179] Mulla ZD. Treatment options in the management of necrotising fasciitis caused by Group A *Streptococcus*. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1695–1700.
- [180] Stevens DL, Madaras-Kelly KJ, Richards DM. In vitro antimicrobial effects of various combinations of penicillin and clindamycin against four strains of *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1266–1268.
- [181] Mulla ZD, Leaverton PE, Wiersma ST. Invasive group A streptococcal infections in Florida. *South Med J* 2003; 96: 968–973.
- [182] Zimbelman J, Palmer A, Todd J. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1096–1100.
- [183] Lewis JS, Jorgensen JH. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococci*: should clinicians and microbiologists be concerned? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2005; 40: 280–285.
- [184] Hampson FG, Hancock SW, Primhak RA. Disseminated sepsis due to a Panton-Valentine leukocidin producing strain of community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and use of intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Dis Child* 2006; 91: 201.
- [185] Dombrowski JC, Winston LG. Clinical failures of appropriately-treated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *J Infect* 2008; 57: 110–115.
- [186] Li H-T, Zhang T-T, Huang J, et al. Factors associated with the outcome of life-threatening necrotizing pneumonia due to community-acquired *Staphylococcus aureus* in adult and adolescent patients. *Respir Int Rev Thorac Dis* 2011; 81: 448–460.

- [187] Morgan MS. Diagnosis and treatment of Panton-Valentine leukocidin (PVL)-associated staphylococcal pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 289–296.
- [188] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296–327.
- [189] Sevransky JE, Levy MM, Marini JJ. Mechanical ventilation in sepsis-induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32: S548-553.
- [190] Je C, Ja G, J K, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother*; 46. Epub ahead of print May 2002. DOI: 10.1128/AAC.46.5.1475-1480.2002.
- [191] J D, B S, Bh N, et al. Differences in potency of intravenous polyspecific immunoglobulin G against streptococcal and staphylococcal superantigens: implications for therapy of toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*; 38. Epub ahead of print 15 March 2004. DOI: 10.1086/381979.
- [192] Pm S. Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of staphylococcal and streptococcal toxic shock syndromes and related illnesses. *J Allergy Clin Immunol*; 108. Epub ahead of print October 2001. DOI: 10.1067/mai.2001.117820.
- [193] Tacconelli E, Carmeli Y, Aizer A, et al. Mupirocin prophylaxis to prevent *Staphylococcus aureus* infection in patients undergoing dialysis: a meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2003; 37: 1629–1638.
- [194] Fraser TG, Fatica C, Scarpelli M, et al. Decrease in *Staphylococcus aureus* colonization and hospital-acquired infection in a medical intensive care unit after institution of an active surveillance and decolonization program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 779–783.
- [195] Ridenour G, Lampen R, Federspiel J, et al. Selective use of intranasal mupirocin and chlorhexidine bathing and the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection among intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 1155–1161.
- [196] Bode LGM, Kluytmans JAJW, Wertheim HFL, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2010; 362: 9–17.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite 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 publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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 méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أجدل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجهد وأبقى دوماً وفيها لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنا أقصر أبداً 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 إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم : 039

سنة : 2023

علاج العدوى التكسينية الكوكسي الموجب لصبغة غرام، مطبقة للوكوسيديين بانتن و فلنتين المفروز من طرف الكريات العنقودية الذهبية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيد الفضالي محمد الحكيم

لنيل دبلوم

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : لوكوسيديين بانتن فالنتين، توكسين، ستافيلوكوكس اريوس، الكوكسي الموجب لصبغة

غرام، علاج

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة
مدير الأطروحة
عضو
عضو
عضو

السيد ميمون الزهدي
أستاذ في علم الأحياء
السيد ياسين سخسوخ
أستاذة في علم علم الأحياء
السيد أحمد كاوزي
أستاذ في طب الأطفال
السيدة مريم الشادلي
أستاذ في علم الأحياء
السيدة سعيدة طلال
أستاذة في الكيمياء