

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

ANNEE: 2012

THESE N°: 252

STAPHYLOCOQUE AUREUS PRODUCTEUR
DE LEUCOCIDINE DE PANTON ET VALENTINE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Khalid GHARBI

Né le 26 Juin 1986 à Marrakech

De l'École Royale du Service de Santé Militaire – Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Staphylocoque aureus – Leucocidine de Panton et Valentine – Infections cutanées –
Pneumopathie nécrosante

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

Mme. F. JABOURIK

Professeur de Pédiatrie

Mme. N. CHERKAOU

Professeur de Pharmacie Galénique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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

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 ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur AbdelmajidBELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur NajiaHAJJAJ - HASSOUNI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

Mai et Octobre 1981

2. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
4. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

5. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
6. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
7. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
8. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
9. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI Physiologie

Novembre 1983

10. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* Pneumo-phtisiologie
11. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
12. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 13. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 14. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 15. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 16. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 17. | Pr. NAJI M' Barek * | Immuno-Hématologie |
| 18. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 19. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 20. | Pr. BENSALID Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 21. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 22. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 23. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|--------------------------------------|------------------------------|
| 24. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 25. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 26. | Pr. CHAHED OUAZZANI Houriaép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 27. | Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 28. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 29. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 30. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 31. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 32. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 33. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 34. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 35. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 36. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 37. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 38. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 39. | Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 40. | Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 41. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 42. | Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 43. | Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 44. | Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 45. | Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 46. | Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 47. | Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |

48. Pr. SEDRATI Omar* Dermatologie
 49. Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

50. Pr. AL HAMANY Zaïtounia Anatomie-Pathologique
 51. Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation
 52. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM Néphrologie
 53. Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
 54. Pr. BENABDELLAH Chahrazad Hématologie
 55. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif Chirurgie Générale
 56. Pr. BENSOUDA Yahia Pharmacie galénique
 57. Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
 58. Pr. BEZZAD Rachid Gynécologie Obstétrique
 59. Pr. CHABRAOUI Layachi Biochimie et Chimie
 60. Pr. CHANA El Houssaine* Ophtalmologie
 61. Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie
 62. Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie
 63. Pr. JANATI Idrissi Mohamed* Chirurgie Générale
 64. Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie
 65. Pr. OUAALINE Mohammed* Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 66. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH Pharmacologie
 67. Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique

Décembre 1992

68. Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale
 69. Pr. BENOUDA Amina Microbiologie
 70. Pr. BENSOUDA Adil Anesthésie Réanimation
 71. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib Radiologie
 72. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza Gastro-Entérologie
 73. Pr. CHRAIBI Chafiq Gynécologie Obstétrique
 74. Pr. DAOUDI Rajae Ophtalmologie
 75. Pr. DEHAYNI Mohamed* Gynécologie Obstétrique
 76. Pr. EL HADDOURY Mohamed Anesthésie Réanimation
 77. Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie
 78. Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie
 79. Pr. GHAFIR Driss* Médecine Interne
 80. Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie
 81. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine Gynécologie Obstétrique
 82. Pr. TAGHY Ahmed Chirurgie Générale
 83. Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

Mars 1994

84. Pr. AGNAOU Lahcen Ophtalmologie
 85. Pr. AL BAROUDI Saad Chirurgie Générale

86. Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
87. Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
88. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
89. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
90. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
91. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
92. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
93. Pr. EL AOUIAD Rajae	Immunologie
94. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
95. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
96. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
97. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
98. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
99. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
100. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
101. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
102. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
103. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
104. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
105. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
106. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
107. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
108. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
109. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

110. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
111. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
112. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
113. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
114. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
115. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
116. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
117. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
118. Pr. CHERKAOUI LallaOuafae	Ophtalmologie
119. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
120. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
121. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
122. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
123. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

124. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
125. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale

126. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
127. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
128. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
129. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
130. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
131. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
132. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
133. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
134. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
135. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
136. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
137. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
138. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
139. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
140. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
141. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
142. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
143. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

144. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
145. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
146. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
147. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
148. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
149. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
150. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
151. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
152. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
153. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
154. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
155. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
156. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

157. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
158. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
159. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
160. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
161. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
162. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
163. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
164. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
165. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie

166. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
167. Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie Pédiatrique
168. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
169. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
170. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
171. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
172. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
173. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
174. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
175. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

176. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
177. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
178. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
179. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
180. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
181. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
182. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
183. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
184. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

185. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
186. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
187. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

188. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
189. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
190. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
191. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
192. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
193. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
194. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
195. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
196. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
197. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
198. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
199. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
200. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
201. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
202. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
203. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie

204. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 205. Pr. TACHINANTE Rajae
 206. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

207. Pr. AIDI Saadia
 208. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 209. Pr. AJANA Fatima Zohra
 210. Pr. BENAMR Said
 211. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
 212. Pr. CHERTI Mohammed
 213. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 214. Pr. EL HASSANI Amine
 215. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 216. Pr. EL KHADER Khalid
 217. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 218. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 219. Pr. HSSAIDA Rachid*
 220. Pr. LACHKAR Azzouz
 221. Pr. LAHLOU Abdou
 222. Pr. MAFTAH Mohamed*
 223. Pr. MAHASSINI Najat
 224. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 225. Pr. NASSIH Mohamed*
 226. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

227. Pr. ABABOU Adil
 228. Pr. BALKHI Hicham*
 229. Pr. BELMEKKI Mohammed
 230. Pr. BENABDELJLIL Maria
 231. Pr. BENAMAR Loubna
 232. Pr. BENAMOR Jouada
 233. Pr. BENELBARHDADI Imane
 234. Pr. BENNANI Rajae
 235. Pr. BENOUACHANE Thami
 236. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 237. Pr. BERRADA Rachid
 238. Pr. BEZZA Ahmed*
 239. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 240. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 241. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 242. Pr. CHAT Latifa
 243. Pr. CHELLAOUI Mounia

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie

244. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
245. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
246. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
248. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
249. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
250. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
251. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
252. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
253. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
254. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
255. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
256. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
257. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
258. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
259. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
260. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
261. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
262. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
263. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
264. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
265. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
266. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
267. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

268. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
269. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
270. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
271. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
272. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
273. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
274. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
275. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
276. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
277. Pr. BICHTA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
278. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
279. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
280. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
281. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
282. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
283. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
284. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
285. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique

286. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
287. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
288. Pr. IKEN Ali	Urologie
289. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
290. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
291. Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
292. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
293. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
294. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
295. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
296. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
297. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
298. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
299. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
300. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
301. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
302. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
303. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
304. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

305. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
306. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
307. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
308. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
309. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
310. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
311. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
312. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
313. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
314. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
315. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
316. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
317. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
318. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
319. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
320. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
321. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
322. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
323. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
324. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
325. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire

- | | |
|---------------------------|--------------------|
| 326. Pr. NAOUMI Asmae* | Ophtalmologie |
| 327. Pr. SASSENOU ISMAIL* | Gastro-Entérologie |
| 328. Pr. TARIB Abdelilah* | Pharmacie Clinique |
| 329. Pr. TIJAMI Fouad | Chirurgie Générale |
| 330. Pr. ZARZUR Jamila | Cardiologie |

Janvier 2005

- | | |
|-------------------------------------|---|
| 331. Pr. ABBASSI Abdellah | Chirurgie Réparatrice et Plastique |
| 332. Pr. AL KANDRY Sif Eddine* | Chirurgie Générale |
| 333. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid | Microbiologie |
| 334. Pr. ALLALI Fadoua | Rhumatologie |
| 335. Pr. AMAZOUZI Abdellah | Ophtalmologie |
| 336. Pr. AZIZ Noureddine* | Radiologie |
| 337. Pr. BAHIRI Rachid | Rhumatologie |
| 338. Pr. BARKAT Amina | Pédiatrie |
| 339. Pr. BENHALIMA Hanane | Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale |
| 340. Pr. BENHARBIT Mohamed | Ophtalmologie |
| 341. Pr. BENYASS Aatif | Cardiologie |
| 342. Pr. BERNOUSSI Abdelghani | Ophtalmologie |
| 343. Pr. BOUKLATA Salwa | Radiologie |
| 344. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed | Ophtalmologie |
| 345. Pr. DOUDOUH Abderrahim* | Biophysique |
| 346. Pr. EL HAMZAOUI Sakina | Microbiologie |
| 347. Pr. HAJJI Leila | Cardiologie |
| 348. Pr. HESSISSEN Leila | Pédiatrie |
| 349. Pr. JIDAL Mohamed* | Radiologie |
| 350. Pr. KARIM Abdelouahed | Ophtalmologie |
| 351. Pr. KENDOUCI Mohamed* | Cardiologie |
| 352. Pr. LAAROUCI Mohamed | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 353. Pr. LYAGOUBI Mohammed | Parasitologie |
| 354. Pr. NIAMANE Radouane* | Rhumatologie |
| 355. Pr. RAGALA Abdelhak | Gynécologie Obstétrique |
| 356. Pr. SBIHI Souad | Histo-Embryologie Cytogénétique |
| 357. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam | Ophtalmologie |
| 358. Pr. ZERAIDI Najia | Gynécologie Obstétrique |

AVRIL 2006

- | | |
|-----------------------------------|-------------------------|
| 400. Pr. ACHEMLAL Lahsen* | Rhumatologie |
| 401. Pr. AKJOUJ Said* | Radiologie |
| 402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra | Dermatologie |
| 403. Pr. BELMEKKI Abdelkader* | Hématologie |
| 404. Pr. BENCHEIKH Razika | O.R.L |
| 405 Pr. BIYI Abdelhamid* | Biophysique |
| 406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine | Chirurgie - Pédiatrique |

431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
431. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
432. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
434. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
435. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
438. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
439. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
440. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
441. Pr. OUZZIF Ezzohra *	Biochimie
442. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
443. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *	Chirurgie générale

450. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
451. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
452. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
459. Pr. MRANI Saad *	Virologie
460. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
461. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUIFI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
470. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo ptisiologie
471. Pr. MARC Karima	Pneumo ptisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaïb *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
478. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
479. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
480. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
481. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
482. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
483. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Décembre 2008

484. Pr. TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale
485. Pr. ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation

Mars 2009

486. Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
487. Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
488. Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
489. Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
490. Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie

491. Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
492. Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
493. Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
494. Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
495. Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
496. Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
497. Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
498. Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
499. Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
500. Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
501. Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
502. Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
503. Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
504. Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
505. Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
506. Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
507. Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
508. Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
509. Pr. L'kassimiHachemi*	Microbiologie
510. Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
511. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
512. Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
513. Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
514. Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
515. Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
516. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
517. Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
518. Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
519. Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
520. Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
521. Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
522. Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
523. Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

524. Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
525. Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
526. Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
527. Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
528. Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
529. Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
530. Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
531. Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
532. Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie

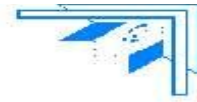
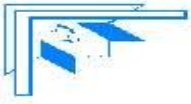
533. Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
534. Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
535. Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
536. Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
537. Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
538. Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
539. Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
540. Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
541. Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
542. Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
543. Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
544. Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
545. Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

** Enseignants Militaires*

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie0
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M ^{ed}	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique



Dédicaces



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A

Ma patrie

A

FEU SA MAJESTE LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A
SA MAJESTE LE ROI

MOHAMED VI



Chef suprême et chef d'état-major général
des forces armées royales.

Que dieu le glorifie et préserve son royaume.

A
SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HERITIER
MOULAY EL HASSAN



Que dieu le garde.

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



*A Monsieur le Médecin Général de Brigade
ALI ABROUQ:*

Professeur d'oto-rhino-laryngologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
MOHAMMED HACHIM :*

Professeur de médecine interne.

Directeur de l'HMIMV –Rabat.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
KHALID LAZRAK:*

Professeur de Traumatologie Orthopédie.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
MOHAMMED JANATI IDRISI:*

Professeur de Chirurgie viscérale.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
HDA ABDELHAMID:*

Professeur de Cardiologie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A mon cher père : GHARBI OMAR

Ce modeste travail est le fruit de tout sacrifice déployé pour notre éducation.

Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.

Vous avez fournis beaucoup d'efforts aussi bien physiques et moraux à notre égard.

Vous n'avez jamais cessé de nous encourager et de prier pour nous.

C'est grâce à vos percepts que nous avons appris à compter sur nous-mêmes.

Vous méritez sans conteste qu'on vous décerne les prix « Père Exemplaire ».

Père : je t'aime et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie heureuse.

A ma très chère mère : TARGUI ZAHRA

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mes grands parents maternels

A la mémoire de mes grands parents paternels,

Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout l'amour que je vous dois.

Que dieu vous préserve et vous accorde santé et prospérité.

A la mémoire de mon frère MOHAMMED

Je te dédie ce très modeste travail en regrettant que tu ne puisses être à mes cotés dans cette étape importante de ma vie.

Malheureusement tu nous a quitte trop tôt mais c'est le destin qui en a décidé ainsi.

Que la clémence de dieu règne sur toi et que sa miséricorde apaise ton âme.

A mes très chers sœurs et frère ,

Vous avoir tous à mes côtés est le baume de mon existence.

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude
pour l'épaule inconditionnelle que vous*

Représentez pour moi.

*Je ne saurais exprimer mes sentiments fraternels et chers que
j'éprouve pour vous tous.*

*Que dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous
unissent.*

A mes neveux, mes bouts de choux : WALID , WAEL , IMANE,

Je vous aime tant

A mes tantes et mes oncles

Je vous remercie pour tous les moments de joie et de fêtes que nous avons partagés,

Je vous remercie aussi pour tous les voyages que nous avons faits et que nous ferons ensemble...

*A mes cousins et cousines : AHMED, KHALIL, YOUNES, AYOUB,
NOUHA, HAJAR, LAILA, HIND*

*En gage de témoignage de mes sentiments et nos souvenirs partagés,
je vous dédie ce travail et vous souhaite beaucoup de bonheur*

Aux familles : GHARBI, NACIRI, TARGUI

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

Avec tous mes vœux de bonheur et santé.

A mes meilleurs amis :

RACHIDI YASSYN, ELJADI HAMZA

Je pense toujours aux beaux moments que nous passons à discuter...

Ces longues discussions qui ne finissent pas...

J'espère que l'avenir sera tout en rose...

Et que notre amitié durera pour toujours

A mon ami AMINE et son épouse

J'ai beaucoup d'estime pour vous...

Et j'espère que notre amitié restera éternelle...

A tous mes camarades de promotion 2005 de l'ERSSM :

AYOUB, YOUSSEF, RÉDA, ILIAS, ADIL, HAMZA, YOUNES ,

AYMAN, MEHDI. MOHAMED, ANOUAR, ZAKARIAE,

KHALID, Aziz, IHAB, Fayçal...

A tous ceux que j'ai omis d'écrire leurs noms.

Que notre amitié demeure pour toujours

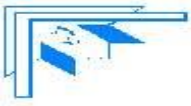
A tous mes très chers amis (es)

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

*A tous ceux qui ont participé de loin ou de près
à la réalisation de ce travail.*

Et à tous ceux que j'ai omis de citer.



Remerciements



A notre maître et président de jury

Mr M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.

Nous vous exprimons notre grande admiration pour vos hautes qualités morales, humaines et professionnelles.

Nous vous prions de trouver, dans ce modeste travail, l'expression de notre sincère reconnaissance et notre respectueuse admiration.

A notre maître et rapporteur de thèse

Mme S. HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie,

Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidés tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension, flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration. Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.

Veillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance

A notre maître et juge de thèse

Mme N.CHERKAOUI

Professeur de pharmacie galénique.

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse.

Vos qualités humaines et professionnelles sont exemplaires.

Nous vous prions de croire en l'expression de notre respect et reconnaissance d'avoir accepté de juger ce travail.

A notre maître et Juge de thèse

Mme F. JABOURIK,

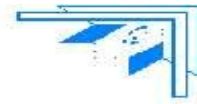
Professeur de pédiatrie.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Nous avons eu le privilège de travailler sous votre direction au cours de notre stage d'externat de pédiatrie, nous avons profité de votre enseignement.

Nous avons apprécié votre sympathie et vos qualités humaines.

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.



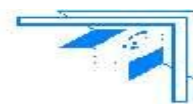
Sommaire



INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	4
EPIDEMIOLOGIE	6
I-AGENT PATHOGENE	7
I-1. Taxonomie	7
I-2. Caractères bactériologiques.....	8
I-2-1. Morphologie	8
I-2-2. Caractères biochimiques	8
I-2-3. Facteurs de virulence potentiels de S.aureus	10
II-RESERVOIR	16
III- TRANSMISSION	17
IV- IMMUNITE	17
V -REPARTITION GEOGRAPHIQUE	18
V-1. Prévalence de la LPV selon les continents	18
V-2. Staphylocoque aureus méticilline-sensible LPV+(SAMS-LPV+).....	18
V-3.Staphylocoque aureus méticilline-resistant communautaire (SARM-CA)	19
PHYSIOPATHOLOGIE	22
CLINIQUE	28
I-LPV ET LES INFECTIONS CUTANÉES	29
II-LPV ET LES PYOMYOSITES	31

III-LPV ET LES OSTEOMYELITES	31
IV-PNEUMOPATHIE NECROSANTE	33
IV-1. Tranche d'âge	33
IV-2. Porte d'entrée	33
IV-3. Diagnostic	34
IV-4. Evolution – Pronostic	39
DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE	40
I-DIAGNOSTIC DIRECT	41
I-1. Examen direct	41
I-2. Culture	42
I-3. Diagnostic de genre et d'espèce	43
I-4. Identification classique de S. Aureus par API staph.....	45
II-DIAGNOSTIC INDIRECT OU SEROLOGIQUE.....	48
III- DETECTION DE LA LEUCOCIDINE DE PANTON ET VALENTINE (LPV)	49
TRAITEMENT.....	51
I-TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE.....	52
II-TRAITEMENT SPECIFIQUE	53
II-1. L'éradication du foyer infectieux	53
II-2. Chimiothérapie anti infectieuse	53
II-3. Thérapeutiques adjuvantes	60

PREVENTION	62
I-PREVENTION DE LA SELECTION DES S.AUREUS METICILLINE- RESISTANTS (SARM) PAR L'UTILISATION D'UNE ANTIBIOTHERAPIE RAISONNEE	63
I-1.En antibiothérapie curative	63
I-2.En antibioprophylaxie	64
II- PREVENTION DE LA TRANSMISSION DES S.AUREUS METICILLINE-RESISTANTS(SARM)	65
II-1.Précautions contact (mesures barrières)	65
II-1-1.hygiène des mains	65
II-1-2.Port des gants	66
II-1-3.Port du masque	67
II-2. Isolement géographique	67
II-3. Principes et limites de la décolonisation	67
II-4. Entretiens de l'environnement	68
CONCLUSION	70
RESUME	73
BIBLIOGRAPHIE	77



Introduction



Le *Staphylocoque aureus* (*S. aureus*) occupe encore aujourd'hui, de part sa virulence et sa résistance aux antibiotiques usuels, une grande importance en pathologie humaine. Cette bactérie à Gram positive, appartenant à la famille des Micrococcaceae, est un commensal de la peau et des muqueuses de l'homme. Les fosses nasales antérieures constituent, avec les zones humides de la peau (aisselles, poignets, périnée), le site réservoir essentiel de *S. aureus*.

Dans la population générale, la prévalence du portage nasal permanent est retrouvé chez 30 % des individus [1].

Ubiquiste et saprophyte, *S. aureus* constitue l'une des espèces les plus couramment isolées en milieu hospitalier avec *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*.

S. aureus est également responsable d'infections variées aussi bien en milieu communautaire qu'hospitalier. Le pouvoir pathogène de *S. aureus* est lié à l'expression de nombreux facteurs de virulence. On distingue schématiquement deux types de syndromes cliniques selon que les symptômes sont liés à l'action directe de la bactérie ou à l'action de toxines à distance du site de l'infection :

- Des infections suppuratives superficielles cutanéomuqueuses telles que les folliculites, les furoncles, les impétigos, les sinusites et les otites. Ces infections peuvent se compliquer d'une diffusion hématogène de la bactérie ou par une extension loco-régionale de l'infection. La bactérie est alors responsable de septicémies à l'origine de localisations viscérales, pleuro-pulmonaires (abcès bulleux), cardiaques (endocardites aiguës), ostéoarticulaires (ostéomyélites) ou urinaires (phlegmon périnéphrétique).

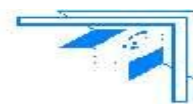
- Des infections non suppuratives d'origine toxinique appelées toxémies staphylococciques dues à la diffusion de toxines à partir d'un foyer infectieux ou à l'ingestion alimentaire d'une toxine. Ces toxémies regroupent les syndromes cutanés staphylococciques, le choc toxique staphylococcique (TSS), les intoxications alimentaires et les syndromes toxiques staphylococciques : sont dus aux toxines staphylococciques et non pas à l'action bactérienne directe.

Les syndromes toxiques sont dus à la diffusion de toxines à distance du site infectieux, une de leurs caractéristiques principales est l'association entre la symptomatologie observée et le type de toxine en cause (2) par exemple la leucocidine de Panton et Valentine (LPV) (3).

En réalité, cette dualité est relativement artificielle car certaines toxines, notamment la LPV, peuvent entraîner des suppurations locales et/ou l'association de symptômes d'infection focale avec des signes à distance liés à la production de toxines. Seule une proportion faible de *S. aureus* sécrétant une ou plusieurs toxines peut être à l'origine de syndromes spécifiques. Ainsi, la LPV peut provoquer des infections compliquées de la peau et des tissus mous, des pneumonies nécrosantes rapidement mortelle même chez le sujet jeune sain.

L'incidence croissante des souches de *S. aureus* communautaires, notamment résistantes à la méticilline (SARM-CA) et productrices de toxines, est un phénomène préoccupant à l'échelle mondiale [4]. Face à cette situation, les autorités de santé ont récemment publié des recommandations sur la prise en charge de ces affections, et donc l'objectif de notre revue est :

- D'analyser les principaux aspects épidémiologiques, microbiologique et cliniques des infections toxiques à *S. aureus*.
- Discuter les options thérapeutiques.



Historique



1894 : la découverte de la toxine de Panton et Valentine (LPV) par Van de Velde.

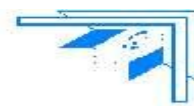
1932 : Panton et Valentine ont mis en évidence l'activité leucotoxique de la LPV et évoqué son rôle dans la gravité des infections cutanées et osseuses sans le démontrer formellement.

1992 : Cribier et al. ont démontré que la toxine LPV était fortement associée aux infections cutanées et en particulier aux furoncles et abcès [5].

1993 : une épidémie de *Staphylocoque aureus* métricilline-résistant (SARM) a été signalée au sein de la population aborigène d'Australie sans lien retrouvé avec les souches de SARM hospitalières.

1999 : le décès de quatre enfants aux Etats-Unis par infection pulmonaire a permis d'identifier une nouvelle souche de SARM présente hors de l'hôpital, porteuse du gène codant pour la LPV [6]

2003 : dissémination mondiale du clone SARM communautaires (SARM-CA LPV+).



Epidémiologie



I-AGENT PATHOGENE :

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

I-1. Taxonomie :

Les *staphylocoques* appartiennent à la famille des Micrococcaceae qui comprend quatre genres : Micrococcus, Staphylococcus, Stomatococcus et Planococcus. Ils comprennent une quarantaine d'espèces : certaines sont des hôtes de l'homme, d'autres des animaux, d'autres sont rencontrées à la fois chez l'homme et l'animal. Chez l'homme, les espèces les plus couramment isolées sont : *Staphylococcus aureus* le plus pathogène, *Staphylococcus epidermidis*, souvent considéré comme un opportuniste, *Staphylococcus saprophyticus*, responsable d'infections urinaires chez la femme jeune, et à une fréquence moindre, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus capitis* et *Staphylococcus auricularis*.

Il faut se garder d'assimiler *S.aureus* à un pathogène obligatoire et *S epidermidis* à un commensal certain, l'un comme l'autre sont des hôtes normaux de la peau et des muqueuses de l'homme pouvant, de ce fait, contaminer les prélèvements mais l'un et l'autre peuvent aussi être à l'origine d'infections graves. *S.aureus* a néanmoins un potentiel pathogène plus important.

S.aureus exprime des caractères qui le différencient des autres staphylocoques : il possède notamment une coagulase. En pratique bactériologique courante ce caractère permet de faire la distinction entre *S aureus* d'une part et les Staphylocoques à coagulase négative (SCN) d'autre part.

I-2. Caractères bactériologiques

I-2-1. Morphologie :

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

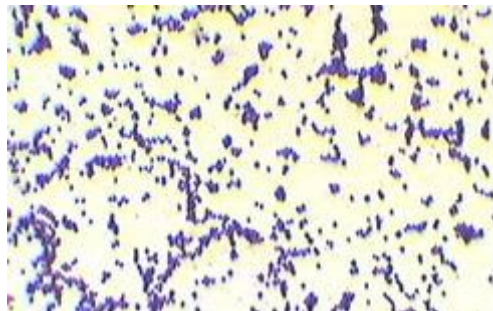


Figure 1 : Amas de *staphylocoque aureus* après coloration de Gram[20]

I-2-2. Caractères biochimiques :

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

- il possède une catalase qui va décomposer l'eau oxygénée (H₂O₂) à la différence des streptocoques qui n'en possèdent pas, de même que les

aérocoques (germes non pathogènes mais qui peuvent poser un problème pour le diagnostic différentiel des *S.aureus*).

- Absence d'oxydase.

- Il fermente le glucose sans gaz, de même que les streptocoques et les aérocoques.

Mais *S.aureus* possède bien d'autres caractéristiques biochimiques, propres à l'espèce, notamment : une coagulase libre ou staphylocoagulase, un récepteur au fibrinogène (RF), une protéine A, une thermonucléase ou DNase thermostable et dégrade le mannitol sur la gélose Chapman.

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

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

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

La protéine A est une protéine membranaire caractéristique de *S.aureus*. Elle se fixe aux anticorps par leur fragment constant (FC). Cette protéine est recherchée par agglutination avec des anticorps pour l'identification de *S.aureus*. Enfin on recherche aussi l'utilisation de nombreux oses, osides et alcools

pour l'identification de *S.aureus* en utilisant notamment des microgaleries types API staph® ou en macrogalerie équivalente(galerie classique de Le Minor).

I-2-3. Facteurs de virulence potentiels de *S.aureus* : [7,8]

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

I-2-3-1. Facteurs intervenant dans la colonisation, l'adhésion, l'invasion, et la diffusion

- Protéine A :

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

- Protéine de liaison au collagène :

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

- Protéine de liaison à la fibronectine :

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

- Protéine de liaison au fibrinogène (dumping factor) :

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

- Sidérophores :

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

- Coagulase :

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

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

- Staphylokinase :

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

- La FAME (fatty acid modifying enzyme):

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

I-2-3-2. Résistance à la phagocytose :

- Exopolysaccharides capsulaires :

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

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

- Apoptose des cellules épithéliales :

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

Dès la première heure suivant l'ingestion, la bactérie entraîne des modifications morphologiques du noyau cellulaire avec fragmentation de l'ADN. Elle reste viable dans la cellule pendant 72 heures, sans signe de multiplication. La cellule épithéliale, 24 à 48 heures après avoir phagocyté *S.aureus*, héberge une sous population de colonies naines de staphylocoques.

I-2-3-3. Toxines à activité membranaire :

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

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

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

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

La perméabilisation des membranes cellulaires intervient en deux étapes. La première est une reconnaissance des récepteurs spécifiques sur les membranes cellulaires par la molécule hydrophile (LukS). Les polynucléaires neutrophiles et les macrophages peuvent lier jusqu'à 10000 molécules de (LukS) avec une grande affinité. La deuxième étape est l'incorporation du second composant lipophile (LukF) qui s'oligomérisse au contact de (LukS), permettant la formation d'un complexe moléculaire qui s'intègre dans la double couche phospholipidique. Ceci conduit à la formation de canaux membranaires perméabilisant la membrane des cellules.

L'inhibition des fonctions phagocytaires et la destruction des granulocytes expliquent l'extension des lésions. Les souches productrices induisent la libération par les leucocytes de médiateurs de l'inflammation (leucotriènes B4, interleukine 8 à pouvoir chimiotactique, histamine vasodilatatrice). La proportion de souches de *S.aureus* qui produisent la LPV est faible (environ 2%). Elles sont principalement retrouvées dans des lésions dermonecrotiques sévères. La LPV est donc un facteur de virulence important des infections nécrosantes cutanées (furuncles, anthrax) et des infections graves à point de départ cutané primaire.

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

I-2-3-4 .Entérotoxines, TSST1 (toxine du choc staphylococcique) et exfoliatines :

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

I-2-3-5. Activité superantigénique :

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

I-2-3-6 . Rôle du système agr(accessory gene regulator) dans la régulation des facteurs de virulence :

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

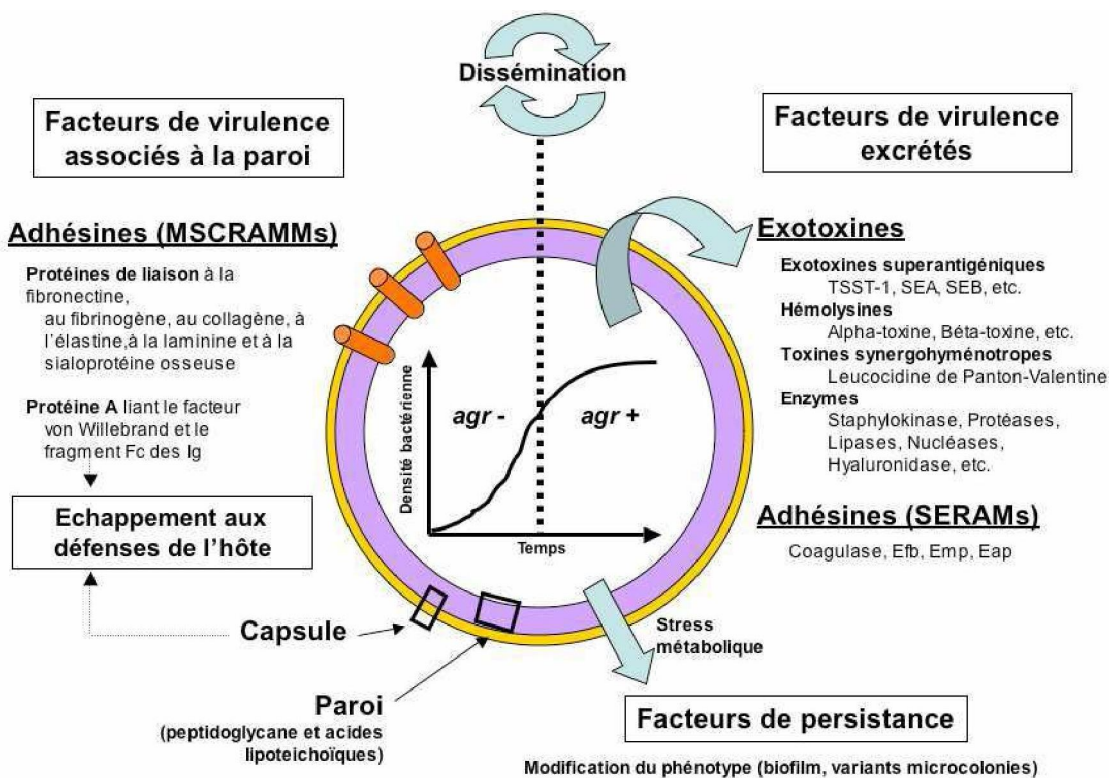


Figure2 :Schéma de déterminants de virulence de *S.aureus*[7][8]

II-RESERVOIR :[9,10]

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

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

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

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

III- TRANSMISSION : [9-10]

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

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

IV- IMMUNITE : [9-10]

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

Des anticorps apparaissent au cours des infections staphylococciques mais leur rôle protecteur est incertain.

V -REPARTITION GEOGRAPHIQUE:

V-1. Prévalence de la LPV selon les continents

La répartition des souches LPV+ est mondiale, aux Etats-Unis les souches sont surtout méticillino-résistantes(SARM) alors qu'en Europe et plus particulièrement au Royaume-Uni, elles sont majoritairement méticillino-sensibles(SAMS).

La prévalence de la LPV est très variable selon les études et selon les pays mais est estimée à moins de 5% des souches de *S.aureus* [11].

En Europe, on remarque un gradient d'incidence croissante du Nord vers le Sud de l'Europe:

- -Angleterre, la prévalence de la LPV est de 1,6% parmi les souches de *S.aureus* [12].
- -France, la LPV est retrouvée dans environ 2% des souches de *S.aureus* et moins de 3% des souches de SARM
- -Grèce, 45% des SARM (communautaires et hospitaliers) sont LPV+ (13) .

En Algérie, 45% des souches de *S.aureus* sont LPV+ (14); en Afrique de l'Ouest, 30% des souches de *S.aureus* sont LPV+(15).

V-2. *Staphylocoque aureus* méticilline-sensible LPV+(SAMS-LPV+)

Il y a très peu de données sur la prévalence de la toxine de Panton et Valentine chez le SAMS.

Au Canada en 2009, 2,7% des SAMS responsables d'abcès étaient LPV+ (16)

En France en 2007, moins de 1% des SAMS responsables d'infections diverses sont LPV+ .

En Angleterre, 62% de souches de *S.aureus*-LPV+ sont méticilline-sensibles (12)

Le SAMS-LPV+ est encore la première cause d'infections sévères associées à la leucocidine de Panton et Valentine dans de nombreux pays et est ainsi le réservoir le plus plausible des *S.aureus* résistants à la méticilline d'origine communautaire(SARM-CA).

En définitive, les clones prédominants de SAMS-LPV+ sont pandémiques et phylogénétiquement reliés aux SARM-CA.

V-3. *Staphylocoque aureus* méticilline-resistant communautaire(SARM-CA)

Leur taux de détection varie selon les continents :

- il est élevé aux Etats-Unis où 50% des patients admis aux services d'urgence pour une infection cutanée ont un SARM-CA (17)

Parallèlement, l'incidence des infections cutanées a augmenté de 1,35% à 2,98% dans les services d'urgence (18).

De plus, la proportion de SARM-CA isolés de patients hospitalisés serait d'environ 30% (19)

- il est élevé en Algérie où 35% des infections communautaires sont à SARM -CA(14)

- en Europe son taux reste faible où environ 1 à 3% des souches de *S.aureus* sont des SARM-CA sauf en Grèce où 75% des infections communautaires à *S.aureus* sont secondaires à des SARM -CA (13)

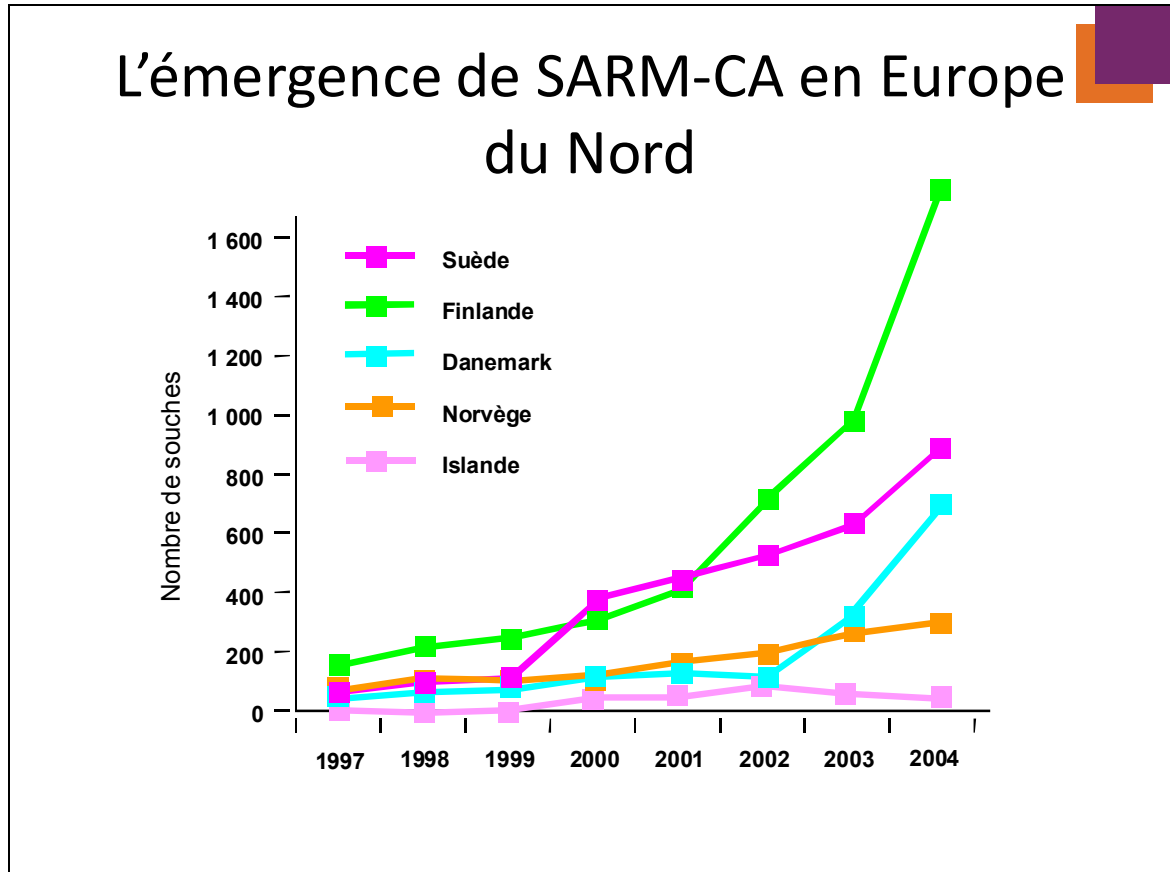


Figure 3: Courbe d'émergence de SARM-CA en Europe du Nord entre 1997 et 2004 [94]

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

En 2011, le centre national de référence des staphylocoques(CNR) a expertisé 263 souches de suppurations (folliculites, furoncles, abcès). La proportion de souches LPV+ est de 50% au total. Parmi les souches LPV+, il y a 38% de SARM (Figure 4).

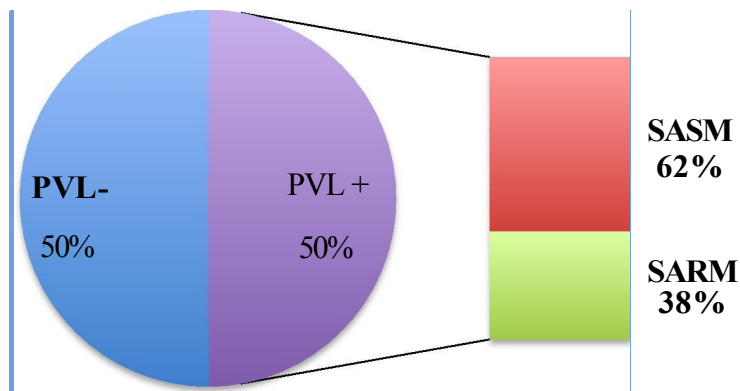
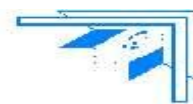


Figure 4- Caractéristiques des souches responsables d'infections suppuratives en 2011[21]



Physiopathologie



La Leucocidine de Panton-Valentine(LPV) fait partie des leucotoxines qui regroupent les toxines dont les cibles principales sont les globules blancs (l'alpha-toxine, la LPV, les gamma-hémolysines).

Elle fait d'autre part partie des toxines synergohyménotropes, c'est-à-dire des toxines composées de deux sous-unités qui agissent de façon synergique pour lyser la membrane cellulaire .

La LPV est constituée d'une protéine de classe S codée par le gène lukS-PV et d'une protéine de classe F codée par lukF-PV. Ces deux gènes contigus et cotranscrits sont portés par un bactériophage. Un phage porteur de la LPV peut être libéré et infecter une souche de *S.aureus* LPV- qui acquiert alors l'expression de la LPV. Quand le gène codant pour la LPV est présent, il semble toujours transcrit quoiqu'à des niveaux variables (22).

Les deux protéines de la LPV ont été nommées en fonction de leur vitesse de migration sur carboxyméthylcellulose (S pour slow et F pour fast). Les sous-unités S et F, inactives individuellement, s'assemblent directement sur la paroi membranaire des cellules cibles sous la forme d'un heptamère pour ouvrir des canaux calciques et créer des pores transmembranaires. Ces pores entraînent la libération d'enzymes et de médiateurs de l'inflammation via un afflux calcique intracellulaire.

La LPV a pour principales cibles : les polynucléaires neutrophiles, les monocytes et les macrophages.

A forte concentration (200nmol/ml), elle possède de puissantes propriétés nécrosantes alors qu'à faible concentration, elle provoque une leucopénie par apoptose des polynucléaires neutrophiles (23).

Les effets inflammatoires sévères de la LPV ont notamment été observés lors de son injection intradermique chez le lapin, avec la séquence : diapédèse des leucocytes, lyse des leucocytes puis nécrose du tissu environnant. Cette dermonécrose, à l'origine d'une ulcération, est une caractéristique spécifique de la LPV. L'activité nécrotique de la LPV permet au *S.aureus* une pathogénicité sur peau saine. Par ailleurs, cette nécrose étendue est à l'origine d'un aspect très collecté des lésions.

Le gène luk-PV mute très peu (stabilité du gène malgré des souches de background génétique différents) (24).

❖ Physiopathologie de l'atteinte pulmonaire :

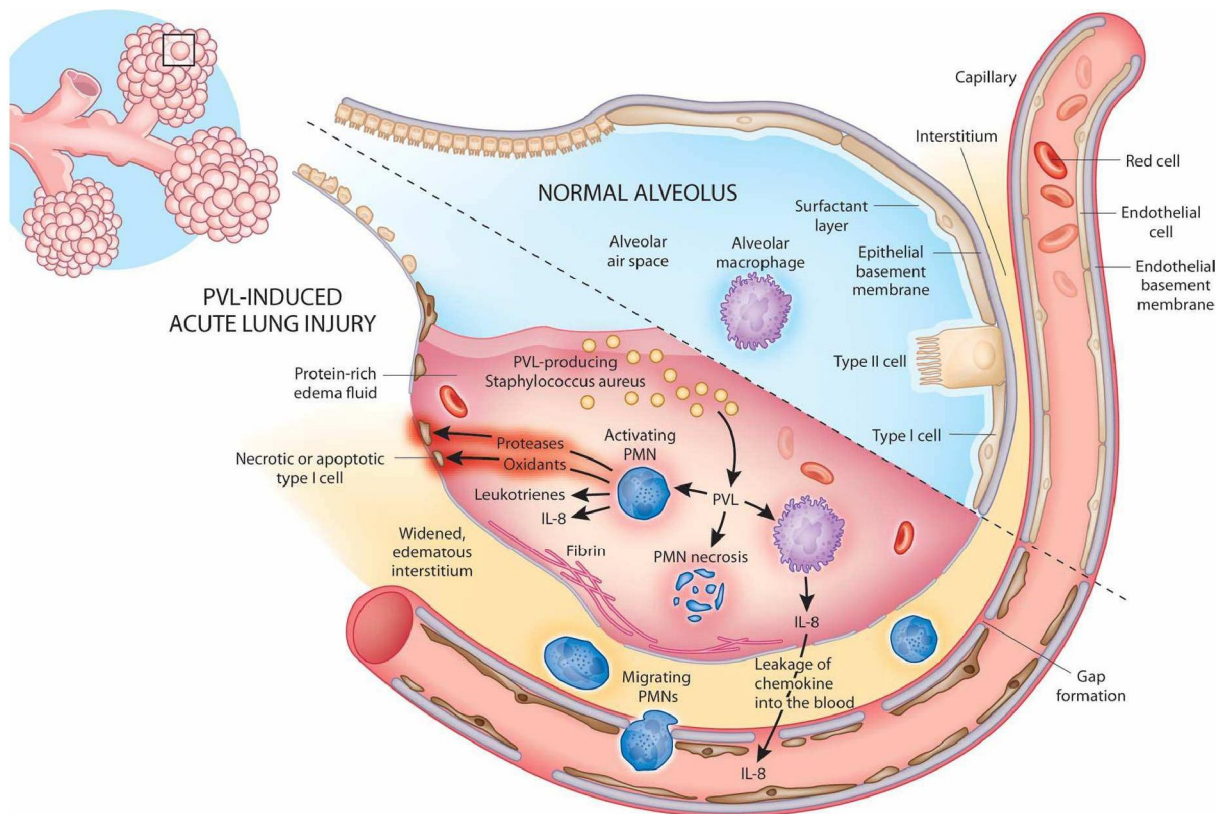


Figure 5: LPV et pneumopathie nécrosante[31]

L'atteinte pulmonaire se fait soit par voie aérogène (primaire), soit par voie hématogène (secondaire). Dans la forme aérogène, les premières manifestations cliniques évoquent une rhinopharyngite ou un syndrome grippal. Un isolement du virus de la grippe est fréquemment rapporté dans les cas publiés. Dans la série de Gillet et al., sur neuf patients qui ont eu une recherche par sérologie, quatre étaient infectés par la souche influenza A (25). Un nombre anormalement élevé de pneumopathies communautaires à SARM LPV+, au cours d'une épidémie hivernale de grippe, a même été décrit (26).

Les infections étaient concomitantes et les pneumopathies n'étaient pas une surinfection secondaire de la grippe. L'infection virale préalable pourrait servir de porte d'entrée au *S. aureus* en mettant à nu la membrane basale des cellules ciliées, ce qui permettrait au *S. aureus* de coloniser l'épithélium respiratoire, les souches productrices de LPV auraient une affinité particulière pour cet épithélium lésé(27). Dans certains cas, les pneumopathies nécrosantes peuvent donc être considérées comme des surinfections de la grippe. Plusieurs cas ont rapporté une porte d'entrée cutanée ou un portage nasal du germe à l'origine de la pneumopathie. Un portage nasal est d'ailleurs extrêmement fréquent en cas d'infection cutanée impliquant une souche LPV+ (28). L'infection du parenchyme pulmonaire attire de très nombreuses cellules immunitaires, qui vont être la cible de la LPV. La libération de leurs contenus toxiques (substances pro-inflammatoires, enzymes et espèces réactives à l'oxygène) est responsable de nécrose tissulaire (29). La réaction pourrait alors s'auto amplifier :les médiateurs de l'inflammation libérés (leucotriène B4, IL8 et histamine) attirent par chimiotactisme les polynucléaires neutrophiles et favoriseraient l'infiltration tissulaire des cellules inflammatoires (29). Une étude animale démontre que la toxine elle-même suffit à entraîner une atteinte du parenchyme pulmonaire (30).

L'effet observé était «dose dépendant ». Par ailleurs, les auteurs montraient également que les souches productrices de leucocidine présentait une surexpression de la protéine A staphylococcique (SpA). Cette protéine est une des plus importantes adhésines produite par *S. aureus*, elle est connue pour gêner la phagocytose des cellules immunitaires. Alors que les souris infectées par une souche LPV⁺ et SpA⁻ présentait des lésions localisées et une infiltration leucocytaire massive, l'infestation avec une souche LPV⁺ et SpA⁺ entraînait la mort avec des lésions plus importantes.

Or il a été rapporté que SpA avait un effet pro-inflammatoire sur les pneumopathies via le TNF(Tumor Necrosis Factor)[32]. Le TNF agit par fixation à ses récepteurs qui sont de deux types: TNF type 1 (TNFR1 ou p55) et TNF type 2 (TNFR2 ou p75). Ces récepteurs peuvent activer des complexes de signalisation sous membranaires, comme les protéines kinases (MAP kinases) et les caspases.

En se fixant au récepteur TNFR1 des cellules épithéliales respiratoires, la SpA active la voie pro-inflammatoire et oxydative, majorant ainsi l'inflammation locale tout en attirant les polynucléaires neutrophile (PNN) non activés dans les poumons. La lyse des cellules immunitaires par la LPV et l'augmentation de production de SpA aurait donc un effet synergique sur l'inflammation du tissu pulmonaire. In vitro, existe également un effet proapoptotique de la LPV à faible concentration, alors qu'à une concentration plus élevée, l'effet principal est la nécrose [33]. La LPV active la voie apoptotique mitochondriale, en agissant en particulier sur la caspase 9. L'effet apoptotique a été confirmé sur des coupes histologiques de poumons de patients décédés de pneumopathie nécrosante [33].

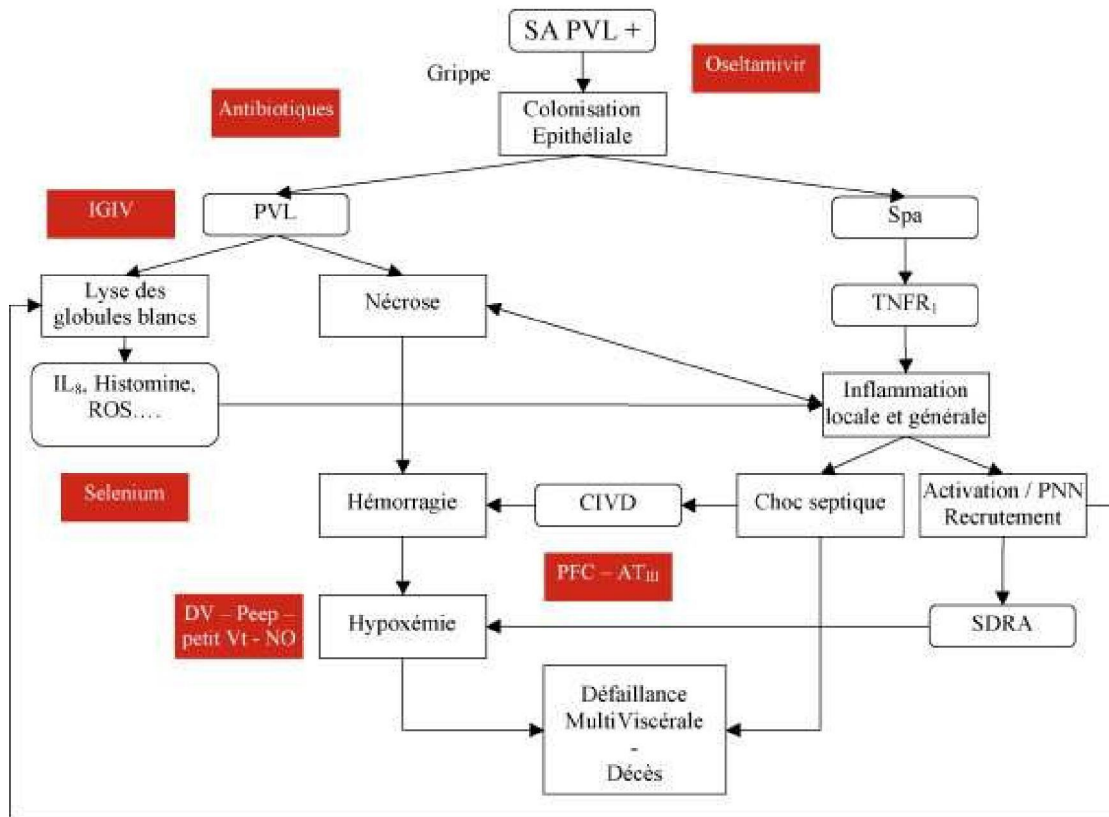


Figure 6: Voies physiopathologiques des *Staphylocoque aureus* sécréteurs de LPV et principales armes thérapeutiques.[31]

ROS :Reactive oxygen species

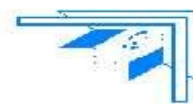
Spa :proteine A Staphylococcique

TNFR1 :Recepteur Tumor Necrosis Factor de type1

IL8:interleukine8

CIVD:coagulation intravasculaire disséminée

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë.



Clinique



La Leucocidine de Panton et Valentine(LPV) est principalement rencontrée dans les affections suivantes :

- les infections cutanées primaires (abcès, furoncles, panaris...),
- les ostéomyélites,
- les pyomyosites,
- les pneumopathies nécrosantes,
- et récemment dans une septicémie sévère (34).

I-LPV ET LES INFECTIONS CUTANEES

Le lien entre la LPV et les abcès sévères a été fait il y a plus de 70 ans. En 1992, Cribier et al. (35) ont démontré que la LPV était fortement associée avec les infections cutanées primaires, et spécialement les furoncles, les abcès et les furunculoses ; et non dans les folliculites superficielles. Depuis de nombreuses publications ont étayé ce fait avec une prévalence de *S.aureus* LPV+ allant de 60 à 94% selon les études et les pays (36, 37, 38, 39 ,40).

La LPV a une responsabilité surtout dans les abcès primaires qui se développent sur une peau saine à la différence des souches de *S.aureus* LPV- qui sont majoritairement responsables d'abcès secondaires après une plaie, un traumatisme, une injection de drogue.

Ces infections cutanées sont particulièrement nécrosantes, responsables de douleurs et d'érythème disproportionné par rapport à l'apparente bénignité des lésions et sont le plus souvent récurrentes.

Les populations à risque sont surtout les prisonniers, les toxicomanes, et les communautés homosexuelles mais des épidémies chez des jeunes sans qu'il y ait de facteurs de risque connus, sont également signalées



Figure7 : Lésions cutanées Leucotoxique et dermonécrotique à *S.aureus* LPV+ caractérisées par: nécrose, pus et inflammation[63].

II-LPV ET LES PYOMYOSITES

La pyomyosite est une infection bactérienne du muscle squelettique entraînant la formation d'abcès intramusculaires à la différence de la myosite infectieuse qui entraîne une inflammation d'un ou plusieurs muscles mais sans formation d'abcès.

Les infections musculaires causées par le *S.aureus* LPV+ ont moins d'antécédents de traumatisme musculaire, nécessitent plus de drainage chirurgical. En effet, la LPV contribue à la sévérité de l'atteinte musculaire et peut atteindre le muscle sain à la différence des souches de *S.aureus* LPV - (41).

D'autre part, dans les ostéomyélites LPV+, une atteinte musculaire est plus fréquente.

Aux Etats-Unis, suite à l'émergence de clones de SARM-communautaire, l'incidence des pyomyosites a augmenté et elles surviennent chez des patients jeunes et sans comorbidités (42, 43).

III-LPV ET LES OSTEOMYELITES

C'est en 2001 que le premier cas d'ostéomyélite due à une souche de *S.aureus* LPV+ a été publié. Il s'agissait d'une pan-diaphysite tibiale avec atteinte pulmonaire secondaire (44).

Depuis il y a eu de nombreuses descriptions d'infections ostéoarticulaires causées par le *S.aureus* LPV+, avec une plus grande sévérité des cas LPV+ par rapport aux cas LPV - (45, 46, 47, 48).

Les infections ostéo-articulaires à *S.aureus* LPV+ que la souche soit méticillinosensible ou méticillino-résistante se compliquent plus localement et à distance.

En effet, il s'agit plus souvent d'infections osseuses multifocales. Des pyomyosites, des abcès des parties molles, des abcès sous-périostés et des abcès viscéraux à distance sont plus souvent retrouvés.

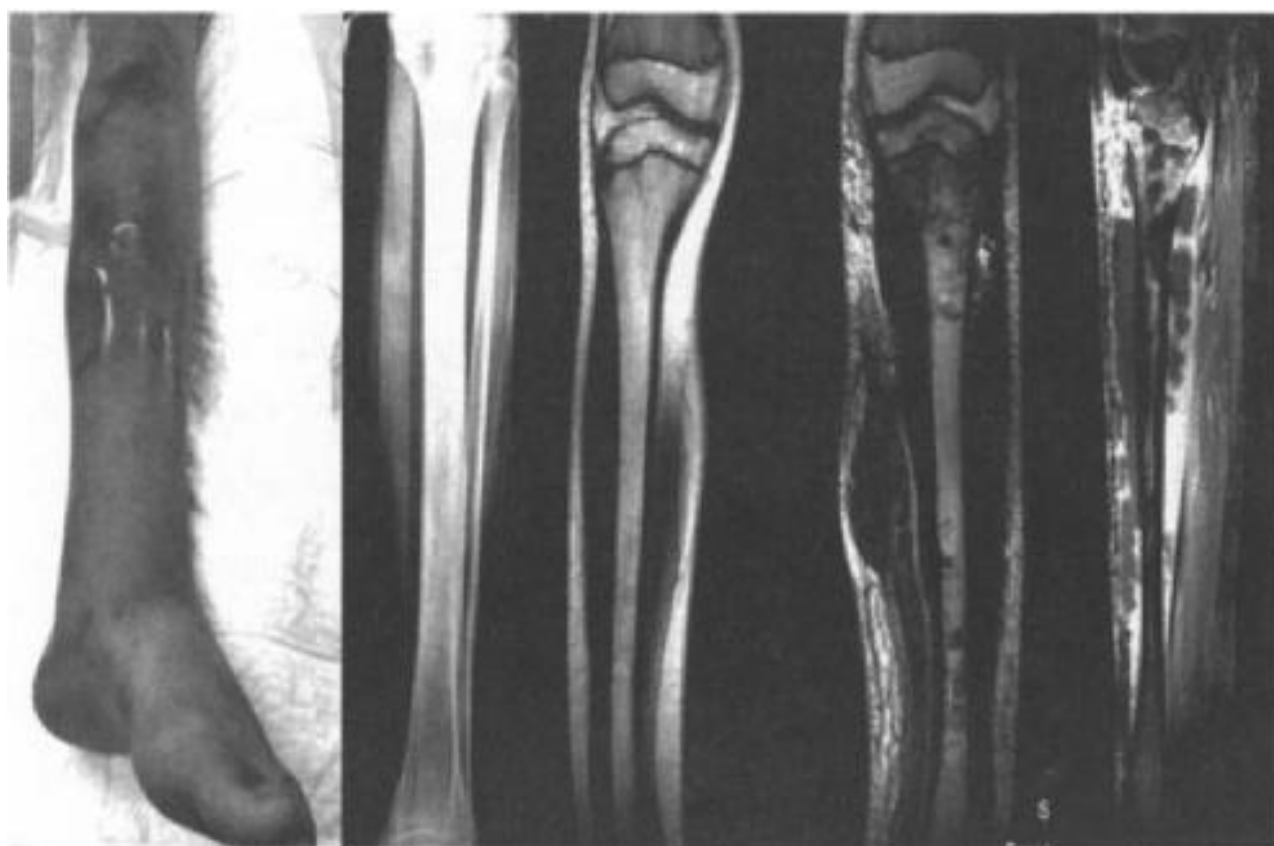


Figure 8: Pandiaphysite tibiale avec abcès souspériosté et atteinte des parties molles due à *S. aureus* sécrétant de LPV.[64]

Les taux de CRP et VS sont plus élevés, les hémocultures plus souvent positives et des anomalies sur les radiographies initiales plus souvent retrouvées.

La fièvre dure plus longtemps.

Une prise en charge en réanimation, des drainages chirurgicaux répétés sont plus souvent nécessaires.

Les infections à *S.aureus* LPV+ nécessitent un nombre plus important d'antibiotiques pour une plus longue durée, la durée d'hospitalisation est plus longue.

La récupération totale est plus lente et le passage aux formes chroniques plus important.

En 1999 en France, Lina et al . retrouvaient la LPV dans 23% des ostéomyélites à *S.aureus*.

IV-PNEUMOPATHIE NECROSANTE :

IV-1.Tranche d'âge :

La pneumopathie nécrosante touche essentiellement des patients jeunes (enfants et adultes jeunes), même si elle est possible à un âge plus avancé (49).

IV-2.Porte d'entrée :

La forte association des pneumopathies nécrosantes dues au *S.aureus* producteur de la LPV avec des infections cutanées nécrosantes, essentiellement des furoncles, a été précisée récemment, en France(51)(52) comme à l'étranger. Des souches LPV+ sont isolées dans plus de 90% des cas de furunculoses (53).La production de LPV est également retrouvée dans d'autres infections:abcès profonds (50),fasciite nécrosante (54), infections ostéoarticulaires (55).

IV-3. Diagnostic :

IV-3-1. Manifestations cliniques :

- La description clinique repose surtout sur les données de Gillet et al (56).
- Les premières manifestations cliniques évoquent : une rhino pharyngite, un syndrome grippal, ou un épisode viral des voies aériennes supérieures, l'interrogatoire peut retrouver un antécédent personnel ou familial de furonculose (57, 58).
- Les patients sont souvent admis avec des critères de sepsis grave ou de choc septique à point de départ pulmonaire, ainsi ils présentent (49) :
 - Fièvre élevée supérieure à 39° ou une hypothermie
 - Signes de détresse vitale :
 - o Tachycardie > à 140 Batt/min.
 - o Hypotension artérielle.
 - o Dyspnée > à 30 cycles /min (possibilité de recours à la ventilation mécanique dans plus de 80% des cas).
 - o Un rapport pression artérielle en O₂/fraction inspiré en O₂ (PaO₂/FiO₂) moyen à 69.
 - o Une fraction d'éjection pouvant être très abaissée <30% (témoignant d'une défaillance cardiaque importante secondaire à une myocardite septique). (49)
- Les expectorations purulentes et les hémoptysies sont fréquentes, ces dernières sont un important facteur de risque de mortalité (49).

- D'autres signes cliniques, comme des diarrhées ou des vomissements peuvent être dus à la production de différentes toxines staphylococciques.
- Au cours de l'évolution, on peut assister à un syndrome de détresse respiratoire avec hypoxémie réfractaire.

IV-3-2.Para-clinique :

IV-3-2-1.Radiologie :

L'imagerie est non spécifique et peut être normale à la phase initiale. Cependant, les radiographies pulmonaires retrouvent une infiltration alvéolaire multilobaire dans la grande majorité des cas (49). Des nodules unis ou bilatéraux, des pneumopathies unilatérales ou même lobaires ont été décrites(59).

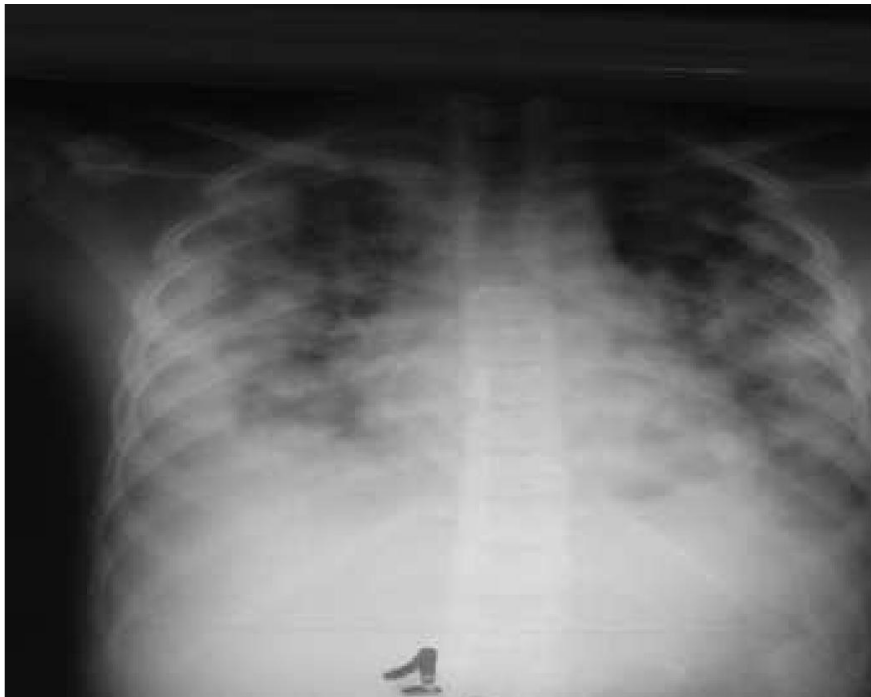


Figure 9 : Radiographie thoracique : pneumopathie bilatérale[65]

Le scanner thoracique met en évidence des cavités de taille variable ainsi qu'une infiltration importante du parenchyme pulmonaire (figure 10). Un épanchement pleural bilatéral, fréquent dans les pneumopathies à *S. aureus*, est retrouvé dans la moitié des cas (49).

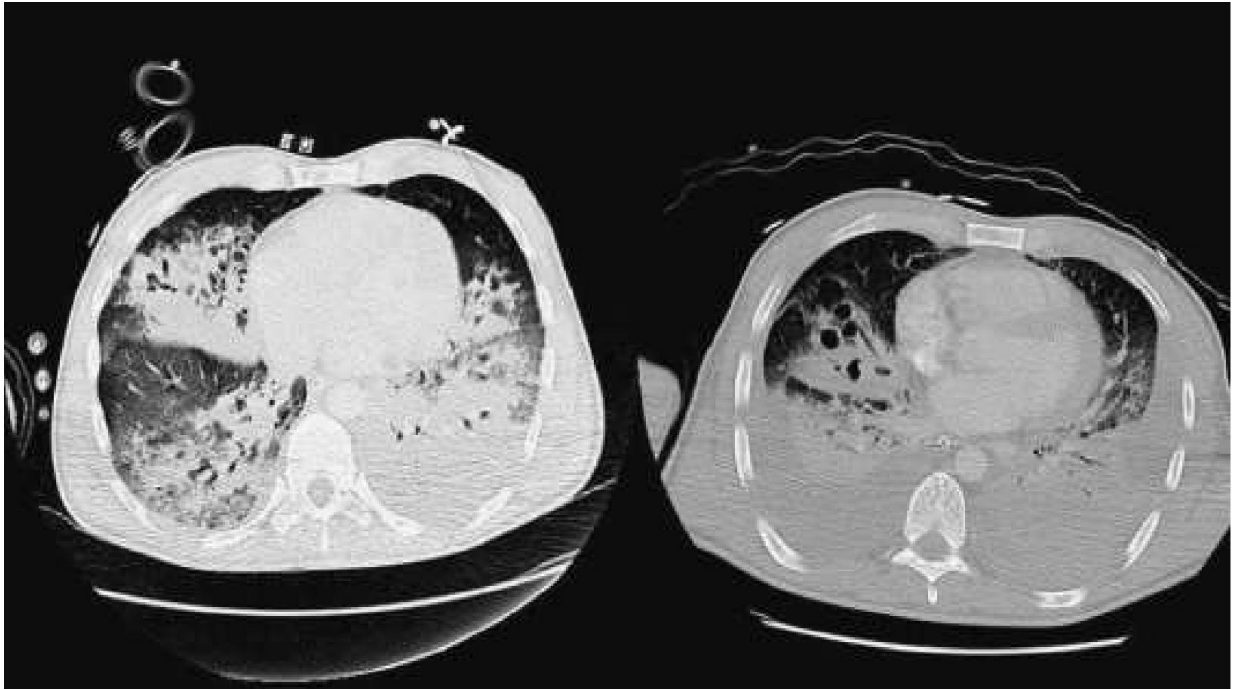


Figure 10: Le scanner thoracique d'un patient atteint de pneumopathie nécrosante à *Staphylocoque aureus* montre une atteinte parenchymateuse très importante (infiltration, nécrose diffuse, épanchement pleuraux).[66]

IV-3-2-2 .Biologie :

Les principales anomalies concernent la numération formule sanguine. Une leucopénie, parfois très profonde, est fréquente. Lorsqu'elle est inférieure à 3000 leucocytes/ml, la mortalité est de 90% (49). À de tels niveaux, l'immunité du patient est fortement compromise. Les autres anomalies ne sont pas spécifiques, la CRP est très élevée, la thrombopénie est liée au tableau de sepsis grave. Une

élévation de la troponine chez des sujets jeunes sans anomalies de la cinétique segmentaire ont également été décrites, concordant avec une myocardite septique (60).

Les prélèvements bactériologiques pulmonaires :prélèvements distale pulmonaire(PDP),lavage bronchoalveolaire(LBA), Prélèvements sous fibro aspiration, prélèvements après brossage alvéolaire, retrouvent des Cocci Gram positifs en grande quantité, les souches isolées peuvent être sensibles à la méticilline, bien que fréquemment associées à l'émergence de clones méticilline-résistants. Les gènes de la LPV sont recherchés par polymérase chain reaction(PCR)(61).

IV-3-2-3.Anatomopathologie :

Les données anatomopathologiques révèlent une atteinte importante touchant essentiellement les poumons (56). La trachée et les bronches sont ulcérées et nécrosées, recouvertes de sécrétions hémorragiques. Les poumons sont augmentés de volumes, durcis et hémorragiques. Microscopiquement, on retrouve dans les lésions des colonies de *S. aureus* en grande quantité. Les alvéoles pulmonaires sont très hémorragiques. Des abcès de petite taille dans les poumons, mais aussi dans le cœur (accompagnés de nécrose myocardique), ont été décrits (57), (62), et (60). Enfin, des cas de nécrose des glandes surrénales ont également été rapportés (57).

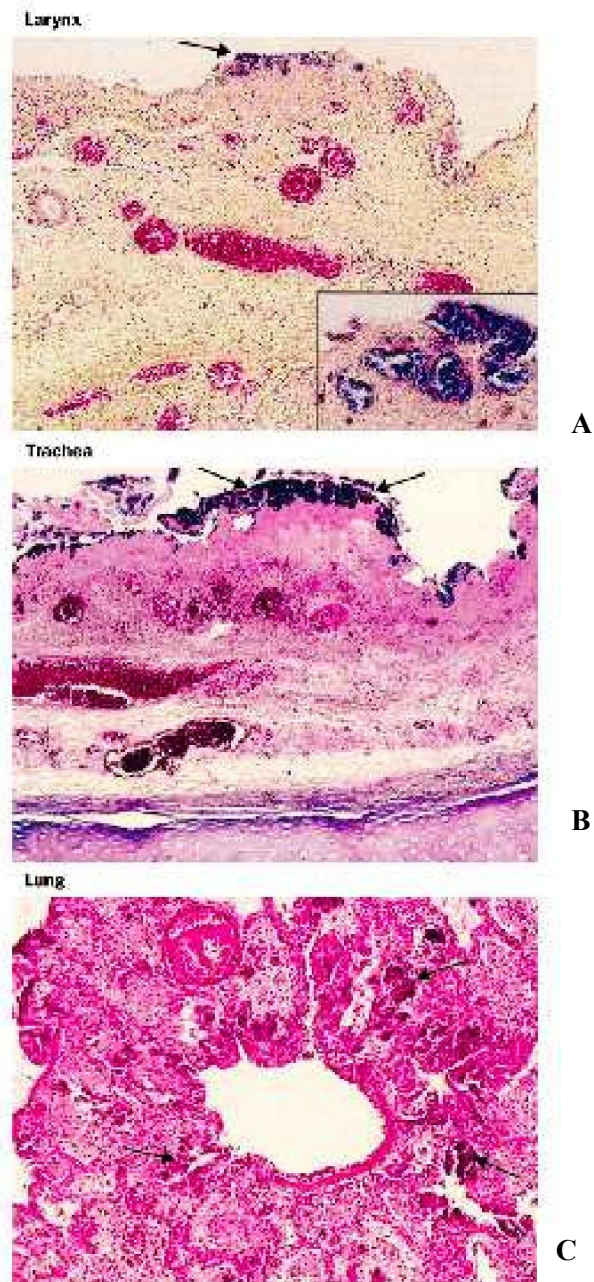


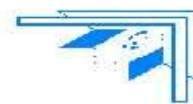
Figure 11 (A) : Zone de nécrose de la muqueuse laryngée et hémorragie.

(B) : Aspect nécrotique et hémorragique de la muqueuse trachéale.

(C) : Parenchyme pulmonaire massivement hémorragique. Les alvéoles sont remplies d'érythrocytes et d'amas de cocci.[67]

IV-4.Evolution – Pronostic :

- La mortalité est constamment élevée, que ce soit dans les séries ou les cas cliniques publiés. Elle atteint 56% dans la série de Gillet et al(49). L'évolution est souvent décrite comme « foudroyante ». La survie médiane est de dix jours, la mort étant due à un choc septique réfractaire avec hypoxémie réfractaire (49). Certains facteurs de risque de mortalité sont en lien avec les infections graves (besoin d'amines vasopressives, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), score de gravité élevé...). D'autres semblent plus spécifiques comme les hémoptysies ou une leucopénie inférieure à 3000 leucocytes/ml (49). Il semble exister une corrélation entre le nombre de leucocytes et la mortalité. La morbidité est également importante associant une prise en charge agressive, un séjour prolongé en réanimation et des séquelles respiratoires fréquentes.



Diagnostic bactériologique



Le diagnostic bactériologique est un ensemble de moyens permettant de confirmer telle ou telle étiologie infectieuse d'origine bactérienne. Ces moyens de diagnostic sont variés et caractérisent soit le diagnostic direct soit indirect(68)

I-DIAGNOSTIC DIRECT :

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

I-1.Examen direct :

Après coloration de Gram, les staphylocoques apparaissent comme des cocci à Gram positif. Ils peuvent être isolés, en diplocoques ou en amas. Les amas sont les plus caractéristiques du genre staphylocoque.

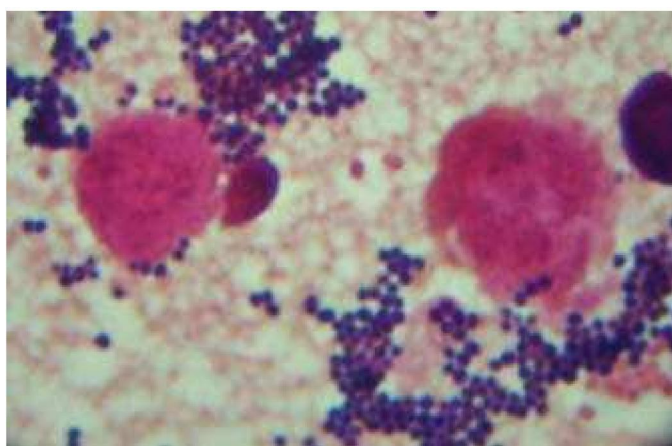


Figure 12 : Amas de *staphylocoque* après coloration de Gram[74]

L'examen direct du prélèvement s'il est possible donne une orientation diagnostique importante. En effet, l'association de cocci Gram positif et de polynucléaires dans un prélèvement évoque fortement une infection à

staphylocoque. Cependant, le diagnostic définitif du genre et de l'espèce ne sera obtenu qu'après la culture et l'identification des souches.

I-2.Culture :

I-2-1. Milieux d'isolement utilisés :

❖ Non sélectifs :

- Gélose-nutritive
- Gélose trypticase soja supplémentée ou non en sang
- Gélose BCP(Bromo Crésol Pourpre)

❖ Sélectifs :

- Gélose Chapman(milieu sélectif hypersalé)
- Gélose Baird Parker(à base de jaune d'oeuf, tellurite de potassium, pyruvate de sodium, glycolle).

I-2-2 .Caractères et conditions de culture :

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

I-3 .Diagnostic de genre et d'espèce: [69]

I-3-1.Catalase

Par la mise en contact des bactéries avec de l'eau oxygénée qui produisait une effervescence due à un dégagement de dioxygène signant la présence d'une catalase, qui est un caractère quasi-constant chez les staphylocoques. Sa mise en évidence permet de distinguer parmi les cocci à Gram positif les staphylocoques et les streptocoques.

I-3-2.Coagulase

Le test mettant en évidence l'aptitude des bactéries à coaguler le plasma est le principal test caractérisant *S. aureus*. Le test de détection consiste à incuber pendant 4 heures à 37°C un mélange de plasma de lapin et de la souche à tester. L'apparition d'un caillot est observée en inclinant le tube à 90°C. Le test de la coagulase permet l'identification de 99% des souches de *S. aureus* mais certaines souches ne produisent pas de coagulase. L'identification de l'espèce est dans ce cas réalisée par d'autres tests.

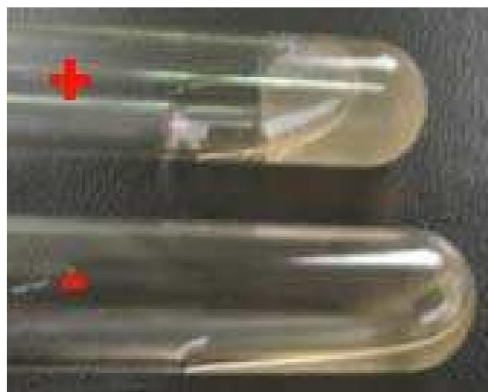


Figure13 :Test de coagulation[69]

Plusieurs tests d'agglutination détectant un ou plusieurs antigènes ou récepteurs de surface (récepteur pour le fibrinogène, protéine A, antigènes capsulaires) sont commercialisés.

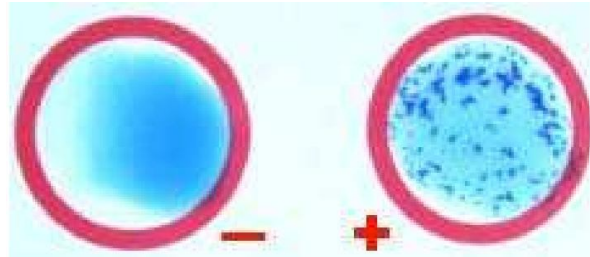


Figure 14: Tests d'agglutination [69]

En pratique, il est recommandé d'utiliser deux tests pour l'identification de *S. aureus* : la détection de la coagulase et un test d'agglutination. Toute discordance entre les deux devra conduire à une identification biochimique

I-3-3. Identification biochimique



Figure 15: Galerie Api staph [74]

La détermination de l'espèce peut être réalisée à l'aide de galeries biochimiques d'identification. Ces systèmes utilisent des tests d'acidification ou d'assimilation des sucres (A) et des tests enzymatiques (B).

Ils sont partiellement ou totalement automatisés. Ces galeries sont utilisées essentiellement pour l'identification des staphylocoques à coagulase négative.

Interprétation :

Les *staphylocoques* et en particulier les *staphylocoques* à coagulase négative font partie de la flore naturelle de l'organisme. Ainsi, l'interprétation devra toujours tenir compte du site d'isolement de la bactérie, des signes cliniques et cytologiques d'infection (présence de polynucléaires). Il sera généralement nécessaire de répéter les prélèvements ; l'isolement répété de la même souche étant un argument en faveur d'une infection.

I-4. Identification classique de *S. Aureus* par API staph(68)

I-4-1. Principe :

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

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

I-4-2. Technique :

❖ Préparation de la galerie :

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

Déposer stérilement la galerie dans la boîte d'incubation.

❖ Préparation de l'inoculum :

Réaliser une pré-culture sur gélose Columbia au sang

Faire une suspension bactérienne, dans une ampoule API Staph Medium, d'opacité égale à 0,5 Mcfarland.

Inoculation de la galerie :

- Introduire la suspension dans les tubes de la galerie en évitant la formation de bulles.
- Pour les caractères Arginine dihydrolase(ADH), Uréase(URE), remplir les cupules d'huile de paraffine.
- Incuber 24 heures à 37°C

I-4-3. Lecture :

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

I-4-4 .Identification :

• Avec le tableau d'identification :

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

- Avec le catalogue analytique :

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

- Avec un logiciel d'identification.

II-DIAGNOSTIC INDIRECT OU SEROLOGIQUE : (68)

Il se base sur les conséquences induites chez l'hôte (réaction immunologique), à savoir la production d'anticorps. La réaction immunitaire ne se développe qu'à partir d'un délai, de l'ordre de 8 à 10 jours. Par ailleurs, la spécificité est relative (réactions croisées). La sensibilité varie selon le type de technique utilisée : agglutination et ELISA. De plus, en raison d'immunisation active au cours de la vie, il conviendra de demander deux examens sérologiques à deux semaines d'intervalle. Dans d'autres diagnostics, pourront être individualisés les Ac anti-M et anti-G. Les Ac sont recherchés le plus souvent, dans le sang circulant après prise de sang, de l'ordre de 5 à 10ml sur tube sec sans anti-coagulant. Il existe diverses techniques pour déceler la présence d'anticorps :

- Réaction d'agglutination
- Réaction de déviation ou fixation de complément
- Recherche d'Ac par : ELISA, Immunofluorescence, technique sandwich(Combs).

III- DETECTION DE LA LEUCOCIDINE DE PANTON ET VALENTINE(LPV)

La toxine LPV peut être détectée par polymérase chain reaction (PCR) en temps réel, avec recherche des gènes lukF-PV et lukS-PV codant pour la toxine à partir d'une méthode adaptée de celle de Nakagawa et al. (70)

C'est une technique biologique fiable et robuste, les résultats sont obtenus en un peu plus d'une heure. Le coût est de 28DH par échantillon.

D'autres techniques ont vu le jour depuis, comme :

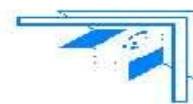
- détection à partir de colonies à l'aide d'un test immunochromatographique. Il s'agit d'anticorps anti-LPV sur une plaque de nitrocellulose. Cette méthode nécessite 7h30.

La sensibilité est de 100%, la spécificité de 99,1 % à 100%

- détection dans les échantillons cliniques par test ELISA et test immunochromatographique (71), dont la sensibilité et la spécificité sont respectivement de 90%, 100% et 80%, 100%.
- détection par agglutination au latex de la toxine et non du gène codant pour la toxine (72).
- détection par MALDI-TOF-MS à partir d'une culture (quelques minutes) (73).

Le Centre National de Référence de Staphylocoque (CNR) quand à lui développe deux méthodes de détection de LPV : [75]

- technique de dosage immunologique de la toxine de Panton et Valentine avec pour objectif de déterminer de manière quantitative la production de LPV dans un échantillon biologique ou dans le surnageant d'une culture bactérienne.
- technique de détection de l'expression de la toxine de Panton et Valentine par PCR quantitative en temps réel(QRT-PCR). L'objectif étant de déterminer de façon quantitative la transcription des gènes de la LPV d'une culture bactérienne ou d'un échantillon biologique.



Traitement



Visé à stabiliser les malades en maintenant leurs fonctions vitales, à traiter l'infection, à neutraliser les toxines et à éviter les récives.

Le traitement comporte 2 volets : symptomatique et spécifique.

I-TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE CONSISTE A :

hospitaliser les malades dans des milieux spécialisés, éventuellement en milieux de réanimation, en unité de soins intensif(USI) pour rétablir l'état hémodynamique par : remplissage vasculaire à l'aide de cristalloïdes et de colloïdes, prescription de drogues vasoactives (Vasopressine, Adrénaline, Dobutamine, Dopamine) si nécessaire sous surveillance permanente des paramètres hémodynamiques (conscience, pression artérielle moyenne, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, pression veineuse centrale, saturation veineuse en oxygène , diurèse...).

Une bonne hématoxe doit être maintenue par l'oxygénothérapie afin d'atteindre des saturations d'oxygène > à 95%, l'intubation, la ventilation mécanique, et la sédation peuvent être nécessaires en cas de tableau de détresse respiratoire par atteinte parenchymateuse pulmonaire pouvant évoluer vers une hypoxémie réfractaire.

II-TRAITEMENT SPECIFIQUE :

Vise l'élimination de la bactérie par traitement antibiotique et par neutralisation des toxines par les antitoxiniques.

Ce traitement consiste en l'éradication du foyer infectieux, en la prescription d'une chimiothérapie anti infectieuse, et en l'application des thérapeutiques adjuvantes.

II-1. L'éradication du foyer infectieux par drainage d'abcès, ponction d'un sinus, parage d'une plaie infectée et ablation d'un cathéter...etc

II-2. Chimiothérapie anti infectieuse :

- L'antibiothérapie doit être démarrée après avoir fait les prélèvements bactériologiques nécessaires : hémocultures, urine, prélèvement bronchique, et pus.
- La chimiothérapie anti infectieuse doit prendre en considération plusieurs particularités : La sensibilité à la méticilline, la diffusion de la molécule, et l'activité modulant l'expression de la toxine. De nombreuses combinaisons d'antibiotiques ont été rapportées : Vancomycine, clindamycine, linézolide, rifampicine, cotrimoxazole, et daptomycine) (76, 77).

II-2-1. Effet des antibiotiques sur le *S .aureus* producteur de la LPV

Les antibiotiques qui inhiberaient la production de la toxine de Panton et Valentine paraîtraient le plus approprié pour traiter les pneumopathies nécrosantes, par analogie avec le traitement des chocs toxiques staphylococciques et streptococciques au vu de la responsabilité de la toxine dans la virulence des souches de *staphylocoques*.

L'équipe du Centre National de Référence des staphylocoques(CNR) a testé la capacité des souches de *S.aureus* à sécréter la toxine de Panton et Valentine en présence d'antibiotiques (78, 79).

La LPV entraîne une nécrose importante in vivo ce qui induit une diminution de la diffusion des antibiotiques et donc des concentrations subinhibitrices sur le site de l'infection. Or il a été démontré que l'oxacilline à concentration subinhibitrice entraînait une augmentation de la sécrétion de la LPV, alors que des concentrations subinhibitrices de clindamycine, rifampicine, linezolid et d'acide fusidique entraînaient sa diminution. la sécrétion de la LPV, par contre n'est pas modifiée par la vancomycine ou le cotrimoxazole à concentration subinhibitrice.

La clindamycine, le linézolide, la rifampicine et l'acide fusidique diminuent donc de manière significative la production de la LPV, probablement par leur action sur la transcription et la synthèse protéique bactérienne. Cela avait déjà été démontré pour d'autres toxines. D'autre part la pristinamycine, la tétracycline et l'ofloxacine inhibent la production de la LPV mais uniquement à des concentrations proches de la concentration minimale inhibitrice (CMI).

De plus, la clindamycine et la rifampicine en association avec l'oxacilline réduisent la production de la LPV alors que le linezolid et l'acide fusidique en association avec l'oxacilline n'ont pas d'effet notable. Cependant le linezolid est le seul antibiotique qui inhibe de manière synergique avec l'oxacilline la croissance bactérienne.

On retient donc que, l'oxacilline seule augmente la sécrétion de la LPV mais cet effet est supprimé par l'adjonction de clindamycine, linézolide et de rifampicine.

II-2-2.Immunoglobulines polyvalentes : Tégéline*

L'équipe du Centre National de Référence des staphylocoques(CNR) à Lyon a essayé de démontrer l'intérêt d'un traitement par immunoglobulines polyvalentes (IG) dans les pneumopathies nécrosantes à S.aureus LPV+. En effet ces immunoglobulines sont utilisées en adjonction au traitement antibiotique dans les syndromes toxines staphylococciques et streptococciques comme le syndrome du choc toxique.

Les résultats démontrent à la fois la présence d'anticorps anti LPV dans les préparations commerciales d'IG polyvalentes et l'effet inhibiteur des IG polyvalentes sur la cytotoxicité des leucocidines staphylococciques in vitro (80).

On explique la haute concentration d'anticorps anti LPV retrouvée dans les préparations commerciales d'IG polyvalentes, malgré une prévalence à moins de 5% des souches de S.aureus LPV+,par une antigénicité croisée des différentes toxines staphylococciques.

Elles comportent des anticorps dirigés contre les deux sous-unités de la LPV qui permettent in vitro : de neutraliser l'activité de la toxine en inhibant la formation de pore et d'inhiber son effet cytotoxique. (81)

Leur action est temps et concentration dépendante (82).

Il n'y pas de recommandations concernant les doses à administrer car les concentrations de LPV dans le poumon et dans le sang sont inconnues lors d'une

pneumopathie nécrosante ou lors d'une infection à *S.aureus* LPV+. Certains auteurs utilisent une dose de 2 mg/kg renouvelable dans les 48 heures en cas de sepsis persistant (83).

Jusqu'en 2009, il y a eu une dizaine de cas publiés d'utilisation d'IG polyvalentes, sans conclusion possible avec parfois des améliorations qualifiées de spectaculaires y compris dans des situations dramatiques (84, 85)

II-2-3. Recommandations actuelles pour le traitement des infections à *S.aureus* LPV+ :

Le caractère hautement pathogène des SARM LPV+, leur virulence et leur potentiel de diffusion rapide au sein des collectivités, ont amené plusieurs pays comme les Etats-Unis, la Grande-Bretagne, le Canada et la France à la rédaction de recommandations pour mieux maîtriser la propagation de SARM -CA et pour la prise en charge thérapeutique et préventive.

II-2-3-1 .Les infections cutanées

En 2009 en France, il n'est pas recommandé de prendre en compte le SARM dans l'antibiothérapie probabiliste d'une infection communautaire suspecte d'être due à *S.aureus* (86).

Il est recommandé de traiter par antibiotiques les infections à SARM -CA, en complément du drainage d'un abcès, dans les circonstances suivantes : présence de signes généraux, signes locaux sévères (notamment taille >5cm), immunodépression, âges extrêmes, localisation critique de l'abcès, échec du drainage, et en cas de dermo-hypodermite associée à l'abcès .

Si un traitement antibiotique est décidé pour une infection cutanée à SARM-CA, il est recommandé que le choix se porte après documentation bactériologique de préférence sur un des antibiotiques disponibles par voie orale et habituellement actifs comme la pristinamycine ou clindamycine, en alternative, peuvent être envisagés, après documentation bactériologique, un traitement par : Triméthoprim-sulfaméthoxazole ou doxycycline (sauf chez l'enfant)

La durée de traitement sera de 5 à 10 jours, éventuellement prolongée en cas d'infection cutanée compliquée.

En Angleterre, les recommandations diffèrent sur le choix des molécules (87) :

Tableau 1. Traitement antibiotique des infections cutanées selon la méticillino-SSSSA résistance du *S.aureus*. [87]

SAMS	SARM-CA
Cloxacilline ou	Rifampicine+doxycycline ou
Clindamycine	Rifampicine+acide fusidique ou
	Rifampicine+triméthoprim-sulfaméthoxazole

La durée du traitement sera de 5 à 7 jours.

Dans ces 2 cas, les lésions devront être occluses et les mesures d'hygiène personnelles renforcées.

II-2-3-2. Les pneumopathies nécrosantes[88]

Concernant les pneumopathies nécrosantes, les recommandations diffèrent entre la France et l'Angleterre quant à l'utilisation de la cloxacilline. En effet elle paraît augmenter la sécrétion de la toxine in vitro à des concentrations subinhibitrices, et pour cette raison les Anglais ne la recommandent pas dans le traitement des pneumopathies LPV+.

Les recommandations de juin 2010 sont les suivantes:

Tableau2 :traitement de pneumopathie nécrosante[88]

En probabiliste	
Céfotaxime+glycopeptide+rifampicine ou	
Céfotaxime+glycopeptide+clindamycine ou	
Céfotaxime+linézolide	
Après documentation	
SAMS PVL+	SARM PVL+
PénicillineM+clindamycine ou	Glycopeptine+clindamycine ou
PénicillineM+rifampicine	Glycopeptide+rifamicine ou linézolide
Recommandation en Angleterre	
Traitement probabiliste	Après documentation
Clindamycine+linézolide+ rifampicine	Linézolide+rifampicine ou
	Clindamycine+rifampicine

La ceftriaxone ne doit pas être utilisée car elle a une activité intrinsèque insuffisante sur le *S.aureus*.

• Les doses recommandées varient en fonction de l'antibiotique :

- pour le céfotaxime : 1 à 2g trois fois par jour.
- pour la vancomycine 30 à 40mg/kg en 2 à 4 administrations par jour ou en perfusion continue après administration d'une dose de charge initiale de 15mg/kg. La vancocynémie résiduelle doit être comprise entre 15 et 20mg/dl afin d'atteindre des taux pulmonaires suffisants.
- pour la rifampicine 20 à 30mg/kg par 12h
- pour la clindamycine 1,8 à 2,4g/j en 3 à 4 administrations
- pour le linézolide (per os ou IV) 600mg/12h
- pour l'oxacilline ou la cloxacilline 8 à 12g/j en 4 à 6 injections.

La durée de traitement est de 7 à 14 jours selon l'évolution clinique.

En Angleterre, les immunoglobulines sont recommandées dans les formes sévères à la dose de 2g/kg répétés à 48h en cas de mauvaise réponse.

II-2-3-3. Les ostéomyélites

En 2008, les recommandations du groupe de pathologies infectieuses pour les infections ostéo-articulaires sont :

En probabiliste : cloxacilline ou céfamandole ou céfuroxime ou amoxicilline-acide clavulanique +clindamycine si suspicion d'infection à *S.aureus* LPV+.

Aminosides si syndrome septique sévère, si nouveau-né ou nourrisson inférieur à 3 mois. Associer une chirurgie précoce.

Le traitement par voie intra-veineuse est préconisé pendant 4 à 7 jours.

Pour les ostéomyélites et les abcès profonds, les recommandations de la Health Protection Agency préconisent l'association en probabiliste de : clindamycine à l'antibiothérapie habituelle (cloxacilline ou céfamandole ou céfuroxime ou amoxicilline-acide clavulanique) et de linézolide si un SARM est suspecté.

II-3. Thérapeutiques adjuvantes :

-Un certain nombre de thérapeutiques adjuvantes ont été proposées ces dernières années dans l'espoir d'améliorer un pronostic très sombre.

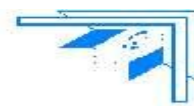
✓ Antioxydants :

- Ils ont l'intérêt théorique de réduire les lésions secondaires dues au stress oxydatif engendré par la libération massive d'espèces réactives à l'oxygène.
- Certains oxydants comme Le Sélénium ont montré une baisse de mortalité chez les patients en choc septique, en particulier ceux atteints de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (89).

✓ Protéine c activée :

- Recommandée en cas de choc septique, elle doit être utilisée prudemment dans les pneumopathies nécrosantes.

- ✓ D'autres thérapeutiques proposées :
 - Corticostéroïdes.
 - Oxygénation extracorporelle (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) est une assistance temporaire théoriquement proposable. Pour le moment, son utilisation dans les pneumopathies nécrosantes reste anecdotique et d'efficacité modérée (90).
 - Décubitus ventral qui favorise le recrutement alvéolaire à basse pression en cas d'œdème lésionnel.
 - Facteurs de croissance hématopoïétiques sont utilisés chez des patients neutropéniques présentant une pneumonie nécrosante (91).



Prévention



Prévention : [92,93]

I-PREVENTION DE LA SELECTION DES *S.AUREUS* METICILLINE-RESISTANTS (SARM) PAR L'UTILISATION D'UNE ANTIBIOTHERAPIE RAISONNEE :

I-1.En antibiothérapie curative :

Il est aujourd'hui bien établi qu'une large proportion des traitements antibiotiques administrés à l'hôpital est soit inutile, soit inappropriée. Ceci a été

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

I-2.En antibioprofylaxie :

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

II- PREVENTION DE LA TRANSMISSION DES *S.AUREUS* METICILLINE-RESISTANTS(SARM) :

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

II-1.Précautions contact (mesures barrières) :

II-1-1.hygiène des mains :

L'hygiène des mains est considérée comme la pierre angulaire de la prévention de la transmission des micro-organismes. Sa promotion présente une importance majeure pour de nombreux spécialistes. Un modèle mathématique a montré qu'une augmentation de 12% de l'observance de l'hygiène des mains pouvait compenser l'influence sur la transmission des SARM, de la surcharge de travail due à une diminution des effectifs en personnel dans un service de réanimation. Cependant, de nombreuses études ont montré que son observance était faible. Dans une étude réalisée dans les Hôpitaux de Genève, Pittet et al, ont montré que cette observance diminuait lorsque la fréquence des opportunités de lavage des mains augmentait. Les principales raisons identifiées pour ce défaut d'observance sont le manque de temps, la mauvaise tolérance aux agents antiseptiques et la difficulté d'accès aux installations prévues pour le lavage des mains. Cependant, plusieurs études ont montré que la pratique de la désinfection

des mains par friction utilisant des solutions hydro alcooliques (SHA) permettait d'obtenir une bonne efficacité sur la réduction de la contamination microbienne des mains et facilitait l'amélioration de l'observance de l'hygiène des mains. La supériorité de l'efficacité de la friction alcoolique sur le lavage simple des mains (savon non antiseptique) a été démontrée par deux études. Plus récemment, la supériorité de la friction alcoolique sur le lavage antiseptique des mains a été mise en évidence par un essai clinique randomisé réalisé dans 3 services de réanimation. Dans cette étude, la diminution de la contamination des mains était significativement plus importante en cas de friction alcoolique (83% vs. 58%).

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

II-1-2.Port des gants :

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

II-1-3.Port du masque :

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

II-2. Isolement géographique :

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

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

II-3. Principes et limites de la décolonisation :

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

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

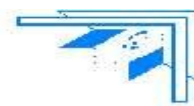
Il n'existe pas de consensus pour l'utilisation de la mupirocine pour la décolonisation systématique des patients porteurs. L'utilisation de mupirocine a été associée à une diminution significative des infections nosocomiales endogènes à SARM dans un service de réanimation du CHU de Besançon et elle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

II-4. Entretien de l'environnement :

D'une manière générale, les établissements doivent mettre en place des protocoles de nettoyage et de désinfection pour maîtriser la contamination environnementale par des germes multirésistants. Le nettoyage doit être plus fréquent et minutieux pour les surfaces fréquemment en contact avec les mains

des patients et du personnel, comme les barres de lits et les poignées de portes mais également les téléphones et les claviers d'ordinateurs. L'utilisation de produits détergents désinfectants courants est suffisante. En effet, la résistance aux antibiotiques n'est pas associée à la résistance aux produits désinfectants. L'efficacité de cette mesure n'a pas été prouvée par des études contrôlées.

Cependant, l'addition d'un nettoyage énergique de l'environnement à un programme de lutte contre les SARM déjà très complet a permis de contrôler une épidémie de SARM. Parallèlement, de nouvelles techniques de décontamination par la vapeur de peroxyde d'hydrogène ont été décrites et ont fait la preuve de leur efficacité, en particulier dans l'éradication de SARM persistant dans l'environnement.



Conclusion



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

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

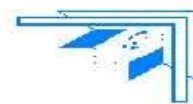
S.aureus sécréteur de LPV peut être sensible (SAMS) ou résistant à la méticilline (SARM) .

Généralement, le taux d'émergence de *S.aureus* résistant à la méticilline d'origine communautaire (SARM-CA) varie selon les continents : fort en USA et l'Algérie, faible en Europe sauf la Grèce.

L'avènement des nouvelles techniques de biologie moléculaire autorise un dépistage de la LPV rapide et de faible coût. Outre le fait qu'il apporterait une meilleure connaissance clinique et épidémiologique de ces affections, ce dépistage pourrait également améliorer la prise en charge des patients tant sur le plan thérapeutique que préventif.

Ces dernières années, des thérapeutiques intéressantes ciblant la leucocidine ont été proposées :

- la chimiothérapie anti-infectieuse qui doit prendre en compte plusieurs particularités : la sensibilité à la méticilline, la diffusion de la molécule, et l'activité modulant l'expression de la toxine. De nombreuses combinaisons d'antibiotiques ont été rapportées (vancomycine, clindamycine, linézolide, rifampicine, cotrimoxazole et daptomycine).
- En plus de la chimiothérapie anti-infectieuse il y'a ce qu'on appelle les thérapeutiques adjuvantes dont Les immunoglobulines intraveineuses qui comportent des anticorps dirigés contre les deux sous unités de la LPV, elles bloquent l'action lytique de la LPV in vitro et leur action est temps et concentration dépendante.



Résumé



Résumé

Titre : *Staphylocoque aureus* producteur de Leucocidine de Panton et Valentine

Auteur : GHARBI KHALID

Rapporteur : Mme .S.El HAMZAOUI

Mots clés : *S.aureus*, Leucocidine de Panton et Valentine, infections cutanées , pneumopathie nécrosante.

La leucocidine de Panton et Valentine (LPV) est incriminée comme facteur de virulence majeur du *staphylocoque aureus* (*S.aureus*). Depuis 1999, des souches de *S.aureus* résistantes à la méticilline d'acquisition communautaire (SARM-CA) sécrétant cette toxine émergent mondialement et sont responsables d'infections cutanées, de pyomyosites, d'ostéomyélites et de pneumopathies nécrosantes sévères.

Dans ce travail, nous avons analysé les principaux aspects épidémiologiques, microbiologiques, cliniques et diagnostiques des infections à *S.aureus* sécréteur de LPV et nous avons discuté les options thérapeutiques .

Notre objectif est de déterminer la gravité de cette toxine dans les infections sévères à *S.aureus*, avec une mise au point sur la pneumopathie nécrosante qui présente une entité spéciale rare dans les infections pulmonaires du fait qu'elle touche des sujets immunocompétents en parfaite santé, et que son aggravation est extrêmement rapide au cours du temps et dans les divers territoires du monde .

La mise en place d'un traitement spécifique à savoir la chimiothérapie anti-infectieuse plus les thérapeutiques adjuvantes citant les immunoglobulines intraveineuses , associé à des mesures d'hygiène appropriées seront nécessaires pour lutter contre la diffusion du *S.aureus* .

Abstract

Title :Staphylococcus aureus producing LeuKocidin Panton and Valentine.

Author : GHARBI KHALID

Reporter : Mrs.S.El HAMZAOUI

Keywords :staphylococcus aureus,Leukocidin Panton and Valentine, skin infections, Necrotizing pneumonia.

The Leukocidin Panton and Valentine (PVL) is implicated as a major virulence factor of Staphylococcus aureus (S. Aureus). Since 1999, strains of S. aureus resistant to methicillin community-acquired (CA-MRSA) secreting the toxin emerging worldwide and are responsible for skin infections, pyomyositis, osteomyelitis and severe necrotizing pneumonia.

In this work, we analyzed the main epidemiological, microbiological, clinical aspects and diagnostic of the infections to S. aureus producing LPV and we discussed the therapeutic options.

Our goal is to determine the severity of this toxin in severe infections of S.aureus, with a development on the necrotizing pneumonia which presents a rare special entity in the lung infections of the fact that it gets healthy immunocompetent subjects,and that its escalation is extremely fast in time and in the diverse territories of the world.

The implementation of a specific treatment to know the anti-infective chemotherapy more the adjuvant therapy citing the intravenous immunoglobulins, associated with appropriate hygienic measures will be necessary to fight against the distribution of S.aureus.

ملخص

العنوان: المكورات العنقودية الذهبية المفرزة للكوسيديين بانتن وفلنتين

من طرف: غربي خالد

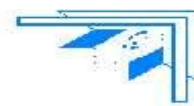
الكلمات الأساسية: المكورات العنقودية الذهبية، لكوسيديين بانتن وفلنتين، الالتهابات الجلدية، الإلتهاب الرئوي النخري.

لكوسيديين بانتن وفلنتين تورط كعامل رئيسي للمكورات العنقودية الذهبية. منذ عام 1999، من سلالات بكتريا المكورات العنقودية الذهبية مقاومة للميتيسيلين من أصل مجتمعي مفرزة لهذا السم برزت عالميا، وهي المسؤولة عن الالتهابات الجلدية، التهاب العضل القيحي، التهاب العظم والنقي والالتهاب الرئوي النخري الحاد.

في هذا العمل، قمنا بتحليل الجوانب الرئيسية الوبائية، الميكروبيولوجية، السريرية والتشخيصية للمكورات العنقودية الذهبية المفرزة للكوسيديين بانتن وفلنتين وناقشنا خيارات العلاج.

هدفنا هو تحديد خطورة هذا السم في الالتهابات الناتجة عن المكورات العنقودية الذهبية. مع التركيز على الإلتهاب الرئوي النخري التي تمثل ميزة خاصة ونادرة في التعفنات الرئوية لأنها تؤثر على أناس في صحة مثالية وأنها تتفاقم مع مرور الوقت وفي مختلف بقاع العالم.

ضرورة إنشاء علاج محدد يتضمن العلاج الكيميائي المضاد للتعفن، زيادة على العلاجات المساعدة نذكر منها مضادات الأجسام عن طريق الوريد، مع نهج تدابير النظافة الصحية المناسبة لمكافحة انتشار بكتريا المكورة العنقودية الذهبية.



Bibliographie



- [1] **Vandenesch F , Laurent F ,Tristan A.** Rapport d'activité du CNR des staphylocoques.institut de veille sanitaire. **2011**.pp 70-71
- [2] **Prévost G.** Toxins in *Staphylococcus aureus* pathogenesis.Proft, Microbial toxins: molecular and cellular biology, Horizon Bioscience, Norfolk, England, ISBN: 1-904933-08-04 **2004**, pp: 243- 284.
- [3] **Gillet.Y,Issartel.B and Vanhems P et al,** Pneumonies staphylococciques graves de l'enfant, Arch. Pediatr. 8.**2001**, pp. 742s–746s.
- [4] **Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Hefernan H, et al.** Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. Emerg Infect Dis **2003**;9(8): 978—84.
- [5] **Cribier B, Prevost G, Couppie P, Finck-Barbancon V, Grosshans E, Piemont Y.** *Staphylococcus aureus* leukocidin: a new virulence factor in cutaneous infections.An epidemiological and experimental study. Dermatology. **1992**;185(3):175-80.
- [6] CDC. From the Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-Minnesota and North Dakota, **1997-1999**. JAMA.;282(12):1123-5.
- [7] **Kuroda M, Uchiyama I, Baba T, et al.**whole genome sequencing of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* .Lancet **2001**; 357: 1225-40

- [8] **Jarraud S, Peyrat MA, Lim A, et al.** Egca highly prevalent operon of enterotoxin gene. *Formis a putanol* **2001**; 166:669-77
- [9] **Chambers HF.** The changing epidemiology of staphylococcus aureus. *Emerging infect Dis* **2001**; 2:178-82
- [10] **Christof von E, Karsten B, Konstanze M, Holger S, Georg P.** Nasal carriage as a source of bacteremia. *Med J* **2001**; 344: 11-16
- [11] **Vandenesch F, Lina G, Gillet Y, Etienne J, Cremieux AC.** The end of the controversy: Panton Valentine is the culprit. *Med Sci (Paris)*. **2009** Nov;25:984-6.
- [12] **Holmes A, Ganner M, McGuane S, Pitt TL, Cookson BD, Kearns AM.** Staphylococcus aureus isolates carrying Panton-Valentine leucocidin genes in England and Wales: frequency, characterization, and association with clinical disease. *J Clin Microbiol.* **2005** May;43(5):2384-90.
- [13] **Chini V, Petinaki E, Foka A, Paratiras S, Dimitracopoulos G, Spiliopoulou I.** Spread of Staphylococcus aureus clinical isolates carrying Panton-Valentine leukocidin genes during a 3-year period in Greece. *Clin Microbiol Infect.* **2006** Jan; 12(1):29-34.
- [14] **Antri K, Rouzic N, Boubekri I, Dauwalder O, Beloufa A, Ziane H, 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)*. **2008** Apr;58(2):15-20

- [15] **Baba Moussa L, Sanni, A., Dagnra, A.Y., Anagonou S, Prince-David M, Edoh V, Befort J.J, Prévost G., Monteil H.** Approche épidémiologique de l'antibiorésistance et de la production de leucotoxines par les souches de *Staphylococcus aureus* isolées en Afrique de l'Ouest. *Médecine et maladies infectieuses*. **1999**;29:689-96.
- [16] **Musewe T AM, Bondy K, Rutherford C, Dale S, Xu J, Main C.A** retrospective study of the prevalence of Panton-Valentine leukocidin (PVL) genes in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* and the impact of PVL on clinical disease severity. *Clinical Infectious Disease*. **2009**
- [17] **Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, et al.** Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med*. **2006** Aug 17;355(7):666-74.
- [18] **Pallin DJ, Egan DJ, Pelletier AJ, Espinola JA, Hooper DC, Camargo CA, Jr.** Increased US emergency department visits for skin and soft tissue infections, and changes in antibiotic choices, during the emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Emerg Med*. **2008** Mar;51(3):291-8.
- [19] **Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR.** Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis*. **2005** May;5:275- 86.
- [20] [bacteriologie.wikibis.com /staphylococcus.php.pp](http://bacteriologie.wikibis.com/staphylococcus.php.pp) :861

- [21] **Vandenesch.F, Laurent F, Tristan A**, rapport de centre national de référence des staphylocoques(CNR), institut de veille sanitaire **2011** ;42-43.
- [22] **Said-Salim B, Mathema B, Braughton K, Davis S, Sinsimer D, Eisner W, et al.** Differential distribution and expression of Panton-Valentine leucocidin among community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *J Clin Microbiol.* **2005** Jul;43 (7):3 373 - 9.
- [23] **Gillet Y, Dohin B, Dumitrescu O, Lina G, Vandenesch F, Etienne J, et al.** Osteoarticular infections with *staphylococcus aureus* secreting Panton-Valentine leucocidin. *Arch Pediatr.* **2007** Oct;14 Suppl 2: S 102-7.
- [24] **Berglund C, Prevost G, Laventie BJ, Keller D, Soderquist B.** The genes for Panton Valentine leukocidin (PVL) are conserved in diverse lines of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Microbes Infect.* **2008** Jul;10(8):878-84.
- [25] **Gillet.Y, Vanhems.P, Lina.G, Bes.M, Vandenesch.F and Floret.D et al.** Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* containing Panton-Valentine leukocidin, *Clin Infect Dis* 45 (**2007**), pp. 315-321

- [26] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza: Louisiana and Georgia, December 2006—January 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2007**; 56:325–29
- [27] **Bentzmann.S, Tristan.A, Etienne.J, Brousse.N, Vandenesch.F and Lina.G**, *Staphylococcus aureus* isolates associated with necrotizing pneumonia bind to basement membrane type I and IV collagens and laminin, *J Infect Dis* 190 (**2004**), pp. 1506–1515
- [28] **Issartel.B,Tristan.A,Lechevallier.S,Bruyère.F,Lina.G and Garin.B et al.**Frequent carriage of Panton-Valentine leucocidin genes by *Staphylococcus aureus* isolates from surgically drained abscesses, *J Clin Microbiol* 43 (**2005**), pp. 3203–3207
- [29] **Konig.B,Prevost.G,Pimont.Y and Konig.W**, Effects of *Staphylococcus aureus* leukocidins on Inflammatory Mediator Release from human Granulocytes, *J Infect Dis* 171 (**1995**), pp. 607–613
- [30] **Labandeira-Rey.M, Couzon.F, Boisset.S, Brown.E.L, Bes.M and Benito.Y et al.***Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia, *Science* 315 (**2007**), pp. 1130–1133
- [31] **Libert.N et al.** *Médecine et maladies infectieuses* 39 (**2009**)14–20
- [32] **Gomez MI, Lee A, Reddy B, Muir A, Soong G, Pitt A, et al.** *Staphylococcus aureus* protein A induces airway epithelial inflammatory responses by activating TNFR1. *Nat Med* **2004**;10:842–8.

- [33] **Genestier AL, Michallet MC, Prevost G, Bellot G, Chalabreysse L, Peyrol S, et al.** Staphylococcus aureus Panton-Valentine leukocidin directly targets mitochondria and induces Bax-independent apoptosis of human neutrophils. *J Clin Invest* **2005**;115:3117–27
- [34] **Adem PV, Montgomery CP, Husain AN, Koogler TK, Arangelovich V, Humilier M, et al.** Staphylococcus aureus sepsis and the Waterhouse-Friderichsen syndrome in children. *N Engl J Med.* **2005** Sep 22;353(12):1245-51.
- [35] **Cribier B, Prevost G, Couppie P, Finck-Barbancon V, Grosshans E, Piemont Y.** Staphylococcus aureus leukocidin: a new virulence factor in cutaneous infections. An epidemiological and experimental study. *Dermatology.* **1992**;185(3):175-80.
- [36] **Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, et al.** Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing Staphylococcus aureus in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis.* **1999** Nov;29(5):1128 -32.
- [37] **Prevost G, Couppie P, Prevost P, Gayet S, Petiau P, Cribier B, et al.** Epidemiological data on Staphylococcus aureus strains producing synergohymenotropic toxins. *J Med Microbiol.* **1995** Apr;42(4):237-45.
- [38] **Issartel B, Tristan A, Lechevallier S, Bruyere F, Lina G, Garin B, et al.** Frequent carriage of Panton-Valentine leucocidin genes by Staphylococcus aureus isolates from surgically drained abscesses. *J Clin Microbiol.* **2005** Jul;43(7):3203-7.

- [39] **Mesrati I, Saidani M, Ennigrou S, Zouari B, Ben Redjeb S.** Clinical isolates of Pantone–Valentine leucocidin- and gamma-haemolysin-producing *Staphylococcus aureus*: prevalence and association with clinical infections. *J Hosp Infect.* Aug **2009**;75(4):265-8.
- [40] **Couppie P, Hommel D, Prevost G, Godart MC, Moreau B, Sainte-Marie D, et al.** *Staphylococcus aureus* septicemia producing Panton-Valentine leukocidin. 3 cases. *Ann Dermatol Venereol.* **1997**;124(10):684-6.
- [41] **Pannaraj PS, Hulten KG, Gonzalez BE, Mason EO, Jr., Kaplan SL.** Infective pyomyositis and myositis in children in the era of community-acquired, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis.* **2006** Oct 15;43(8):953-60.
- [42] **Ruiz ME, Yohannes S, Wladyka CG.** Pyomyositis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* **2005** Apr 7;352(14):1488-9.
- [43] **Lehman D, Tseng CW, Eells S, Miller LG, Fan X, Beenhouwer DO, et al.** *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin targets muscle tissues in a child with myositis and necrotizing fasciitis. *Clin Infect Dis.* Jan **2008**;50(1):69-72.
- [44] **Marie-Cardine A.** Paudiaphysite tibiale nécrosante due à un *S.aureus* producteur de la leucocidine de Panton-Valentine. *Archives de pédiatrie.* **2001**; 8 supplément 4:792.

- [45] **Gillet Y, Dohin B, Dumitrescu O, Lina G, Vandenesch F, Etienne J, et al.** Osteoarticular infections with staphylococcus aureus secreting Panton-Valentine leucocidin. Arch Pediatr. **2007** Oct;14 Suppl 2: S 102-7.
- [46] **Dohin B, Gillet Y, Kohler R, Lina G, Vandenesch F, Vanhems P, et al.** Pediatric bone and joint infections caused by Panton-Valentine leukocidin-positive Staphylococcus aureus. Pediatr Infect Dis J. **2007** Nov;26(11):1042-8.
- [47] **Martinez-Aguilar G, Avalos-Mishaan A, Hulten K, Hammerman W, Mason EO, Jr., Kaplan SL.** Community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus musculoskeletal infections in children. Pediatr Infect Dis J. **2004** Aug;23(8):701-6.
- [48] **Bocchini CE, Hulten KG, Mason EO, Jr., Gonzalez BE, Hammerman WA, Kaplan SL.** Panton-Valentine leukocidin genes are associated with enhanced inflammatory response and local disease in acute hematogenous Staphylococcus aureus osteomyelitis in children. Pediatrics. **2006** Feb; 117(2):43 3 -40.
- [49] **Gillet.Y, Vanhems.P,Lina.G,Bes.M,Vandenesch.F and Floret.D et al.,** Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by Staphylococcus aureus containing Panton–Valentine leukocidin, Clin Infect Dis 45 (**2007**), pp. 315–321

- [50] **Issartel.B,Tristan.A,Lechevallier.S,Bruyère.F,Lina.G and Garin.B et al.**Frequent carriage of Panton-Valentine leucocidin genes by *Staphylococcus aureus* isolates from surgically drained abscesses, *J Clin Microbiol* 43 (2005), pp. 3203–3207
- [51] **Cribier.B,Prévost.G,Couppie.P, Finck-Barbançon.V,Grosshans.E and Piémont.Y,** *Staphylococcus aureus* leukocidin: a new virulence factor in cutaneous infections.An epidemiological and experimental study, *Dermatology* 185 (1992), pp. 175–180
- [52] **Couppie.P,Cribier.B and Prévost.G,** Leukocidin from *Staphylococcus aureus* and cutaneous infections: an epidemiologic study, *Arch Dermatol* 130 (1994), pp. 1208–1209
- [53] **Lina.G, Piémont.Y, Godail-Gamot.F, Bes.M, Peter.M.O and Gauduchon .V et al.**Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia, *Clin Infect Dis* 29 (1999), pp. 1128–1132
- [54] **Miller.L.G, Perdreau-Remington.F, Rieg.G, Mehdi.S, Perlroth.J and Bayer.A.S et al.**Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles, *N Engl J Med* 352 (2005), pp. 1445–1453
- [55] **Gillet.Y, Dohin.B, Dumitrescu.O, Lina.G, Vandenesch .F and Etienne.J et al.**Infections ostéoarticulaires à staphylocoques dorés sécréteurs de la leucocidine de Panton-Valentine, *Arch Pediatr* 14 (2007), pp. S 102–S107

- [56] **Gillet.Y, Issartel.B, Vanhems.P, Fournet.J.C,Lina.G and Bes.M et al.** Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients, *Lancet* 359 (2002), pp. 753–759.
- [57] **Adem.P, Montgomery.C, Husain.A.N, Koogler.T.K, Arangelovich.V and Humilier.M et al.** *Staphylococcus aureus* sepsis and the Waterhouse-Fridericjzen syndrome in children, *N Engl J Med* 353 (2005), pp. 1245–1251
- [58] **Torell.E, Molin.D, Tano.E, Ehrenborg.C and Ryden.C,** Community-acquired pneumonia and bacteraemia in a healthy young woman caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carrying the genes encoding Panton-Valentine leukocidin (PVL), *Scand J Infect Dis* 37 (2005), pp. 902–904
- [59] **Dumitrescu.O, Boisset.S, Badiou.C, Bes.M, Benito.Y and Reverdy.M.E et al.** Effect of antibiotics on *Staphylococcus aureus* producing Panton-Valentine leukocidin, *Antimicrob Agents Chemother* 51 (2007), pp. 1515–1519
- [60] **Risson D.C, O’Connor E.D, Guard R.W, Schooneveldt J.M and Nimmo G.R,** A fatal case of necrotising pneumonia due to community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Med J Aust* 186 (2007), pp. 479–480

- [61] **Reischl.U, Tuohy M.J, Hall G.S, Procop G.W, Lehn.N and Linde.H,** Rapid detection of Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* by real-time PCR targeting the lukS-PV gene, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26 (2007), pp. 131–135
- [62] **Vayalumkal J.V, Whittingham H, Vanderkooi O, Stewart T.E, Low D.E and Mulvey.M et al.** Necrotizing pneumonia and septic shock: suspecting CA-MRSA in patients presenting to Canadian emergency departments, *CJEM* 9 (2007), pp. 300–303
- [63] **Danwalder.O, Gillet.Y, Vandenesch.F, Etienne.J, Tristan.A** ,infections communautaires à staphylocoque dorés. *Revue Francophone des Laboratoires*, issue 407, 2008, pp :71-80.
- [64] **Gillet.Y, Dohin.B, Dumitrescu.O, Lina.G, Vandenesch.F, Etienne.J, Floret.D.** CNR des staphylocoques, Service d'urgences et réanimation pédiatrique, Hôpital Edouard-Herriot, Lyon, France. 2008 ;851.
- [65] **Barcelo.M, Chauvet.E, Boukhari.R, Mbieleu.B.** Staphylococcie necrotizing pneumopathy due to Panton-Valentine leukocidin toxin with good outcome 2008.33-34.
- [66] **Libert.N et al.** *Médecine et maladies infectieuses* 39 (2009)14–20
- [67] **Gillet.Y, Issartel.B, Vanhems.P, Fournet.J.C, Lina.G and Bes.B et al.** Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients, *Lancet* 359 (2002), pp. 753–759.

- [68] **Berger-Bachi.B.** Resistance mechanism of gram positive bacteria.Inj Med Microbiol **2002**; 292: 27-35.
- [69] **Verdier.I, Lina.G, Gillet.Y et Vandenesch.F** , Cours de bactériologie médicale :Staphylococcus.Centre National de Référence des Staphylocoques, Faculté de Médecine Laennec, Lyon.Service de Pédiatrie, Hôpital Edouard Herriot, Lyon **2003**
- [70] **Nakagawa S, Taneike I, Mimura D, Iwakura N, Nakayama T, Emura T, et al.** Gene sequences and specific detection for Panton-Valentine leukocidin. Biochem Biophys Res Commun. **2005** Mar 25;328(4):995-1002.
- [71] **Badiou C, Dumitrescu O, George N, Forbes AR, Drougka E, Chan KS, et al.** Rapid detection of Staphylococcus aureus Panton-Valentine leukocidin in clinical specimens by enzyme-linked immunosorbent assay and immunochromatographic tests. J Clin Microbiol. **2007** Apr;48 (4):1384-90.
- [72] **Oishi K, Baba T, Nakatomi Y, Ito T, Hiramatsu K.** A latex agglutination assay for specific detection of Panton-Valentine leukocidin. J Microbiol Methods. **2008** Dec;75(3):411- 5.
- [73] **Bittar F, Ouchenane Z, Smati F, Raoult D, Rolain JM.** MALDI-TOF-MS for rapid detection of staphylococcal Panton-Valentine leukocidin. Int J Antimicrob Agents. **2009** Nov;34(5):467-70.

- [74] **Peacock S.J, Silva.I and Lowy F.D**, What determines nasal carriage of *Staphylococcus aureus* ?, *Trends Microbiol* 9 (2001), pp. 605–610.
- [75] **Vandenesch.F,Laurent.F,Tristan.A**.Rapport d'activité du CNR des staphylocoques ;institut de veille sanitaire 2011 ;26-28.
- [76] **Stevens D.L, Ma.Y, Salmi D.B, McIndoo.E, Wallace R.J and Bryant A.E**, Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *J Infect Dis* 195 (2007), pp. 202–211
- [77] **Stevens D.L, Ma.Y, Salmi D.B, McIndoo.E, Wallace R.J and Bryant A.E**, Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *J Infect Dis* 195 (2007), pp. 202–211
- [78] **Dumitrescu O, Boisset S, Badiou C, Bes M, Benito Y, Reverdy ME, et al**. Effect of antibiotics on *Staphylococcus aureus* producing Panton-Valentine leukocidin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Apr;51(4):1515-9.
- [79] **Dumitrescu O, Badiou C, Bes M, Reverdy ME, Vandenesch F, Etienne J, et al**. Effect of antibiotics, alone and in combination, on Panton-Valentine leukocidin production by a *Staphylococcus aureus* reference strain. *Clin Microbiol Infect.* 2008 Apr; 14(4):3 84 -8.

- [80] **Gauduchon V, Cozon G, Vandenesch F, Genestier AL, Eyssade N, Peyrol S, et al.** Neutralization of *Staphylococcus aureus* Panton Valentine leukocidin by intravenous immunoglobulin in vitro. *J Infect Dis.* **2004** Jan 15;189(2):346-53.
- [81] **Darenberg.J, Soderquist.B, Normark B.H and Norrby-Teglund.A,** Differences in potency of intravenous polyspecific immunoglobulin G against streptococcal and staphylococcal superantigens: implications for therapy of toxic shock syndrome, *Clin Infect Dis* 38 (6) (**2004**), pp. 836–842.
- [82] **Gauduchon.V, Cozon.G, Vandenesch.F, Genestier A.L, Eyssade.N and Peyrol.S et al.** Neutralization of *Staphylococcus aureus* Panton Valentine leukocidin by intravenous immunoglobulin in vitro, *J Infect Dis* 189 (**2004**), pp. 346–353
- [83] **Risson D.C, O'Connor E.D, Guard R.W, Schooneveldt J.M and Nimmo G.R,** A fatal case of necrotising pneumonia due to community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Med J Aust* 186 (**2007**), pp. 479–480
- [84] **Salliot C, Zeller V, Puechal X, Manceron V, Sire S, Varache N, et al.** Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* infections: report of 4 French cases. *Scand J Infect Dis.* **2006**;38(3): 192-5.

- [85] **Libert N, Borne M, Janvier F, Batjom E, Cirodde A, Nizou JY, et al.** Successful treatment of life-threatening Panton-Valentine leucocidin positive *Staphylococcus aureus* pneumonia with antibiotics and immunoglobulins targeting the toxin production. *Rev Med Interne*. **2009** Oct;30(10):907-10.
- [86] HCSP. recommandations sur la prise en charge et la prévention des infections cutanées liées aux souches de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline communautaire (SARM CA). **2009**.
- [87] HPA Local and Regional Services. Management of PVL-*Staphylococcus aureus*. Recommendations for practice. **2008**
- [88] **Wargo KA, Eiland EH.** Appropriate antimicrobial therapy for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. *Clin Infect Dis*. **2010** May 1;40(9):1376-8.
- [89] **Angstwurm M.W, Engelmann.L, Zimmermann.T, Lehmann.C, Spes C.H and Abe.PI et al.** Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock, *Crit Care Med* 35 (**2007**), pp. 118–126
- [90] **Creech C.B, Johnson B.G, Bartilson R.E, Yang .E and Barr F.E,** Increasing use of extracorporeal life support in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sepsis in children, *Pediatr Crit Care Med* 8 (**2007**), pp. 231–235

- [91] **Peleg A.Y, Munckhof W.J, Kleinschmidt S.L, Stephens A.J and Huygens.F**, Life-threatening community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in Australia, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 24 (6) (2005), pp. 384–387
- [92] **Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD**. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis* 2005; 191: 2149-52
- [93] **Creech CB, Johnson BG, Bartilson RE, Yang E, Barr FE**. Increasing use of extracorporeal life support in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sepsis in children. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8:231-5
- [94] **Vandenbroucke-Grauls.C**, ICAAC communication orale . 2006 ;563

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بوانح من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

المكورات العنقودية الذهبية المفرزة للكوسيديين بانتن وفلنتين

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : خالد غربي

المزاد في: 26 يونيو 1986 بمراكش

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: المكورات العنقودية الذهبية – لكوسيديين بانتن وفلنتين – الالتهابات الجلدية –
الإلتهاب الرئوي النخري.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زهدي

مشرفة

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: فاطمة جابوريك

أعضاء

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: نوال شرقاوي

أستاذة في الصيدلة الغالينيكية