

Facteurs de virulence de *S. aureus* en cause dans les infections cutanées sévères

Dr Anne TRISTAN

Directrice du CNR des Staphylocoques

Centre International de Recherche en Infectiologie

INSERM U1111 - CNRS UMR5308 - Equipe : Pathogénie des Staphylocoques

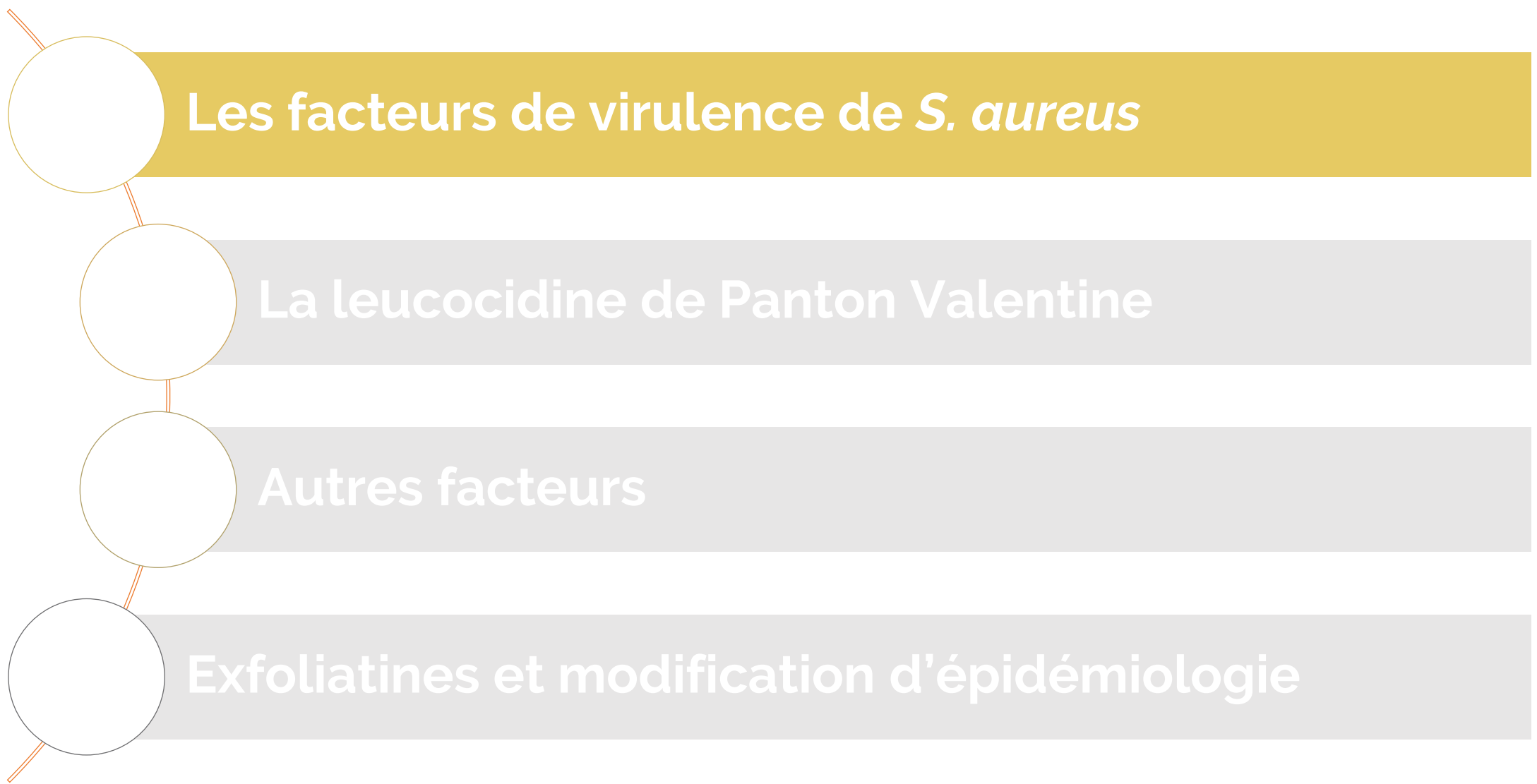


Les facteurs de virulence de *S. aureus*

La leucocidine de Panton Valentine

Autres facteurs

Exfoliatines et modification d'épidémiologie



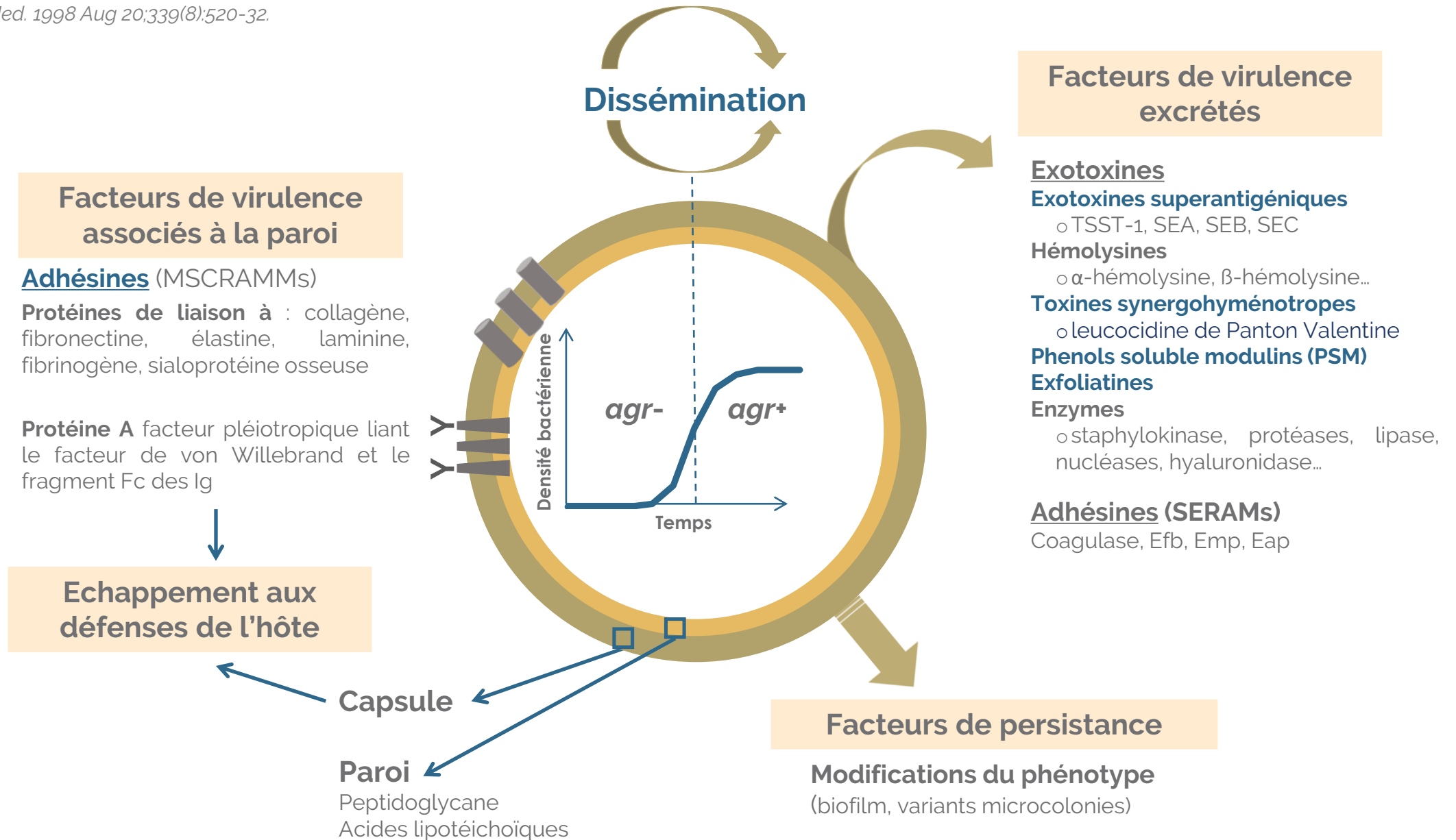
Les facteurs de virulence de *S. aureus*

La leucocidine de Panton Valentine

Autres facteurs

Exfoliatines et modification d'épidémiologie

D'après N Engl J Med. 1998 Aug 20;339(8):520-32.



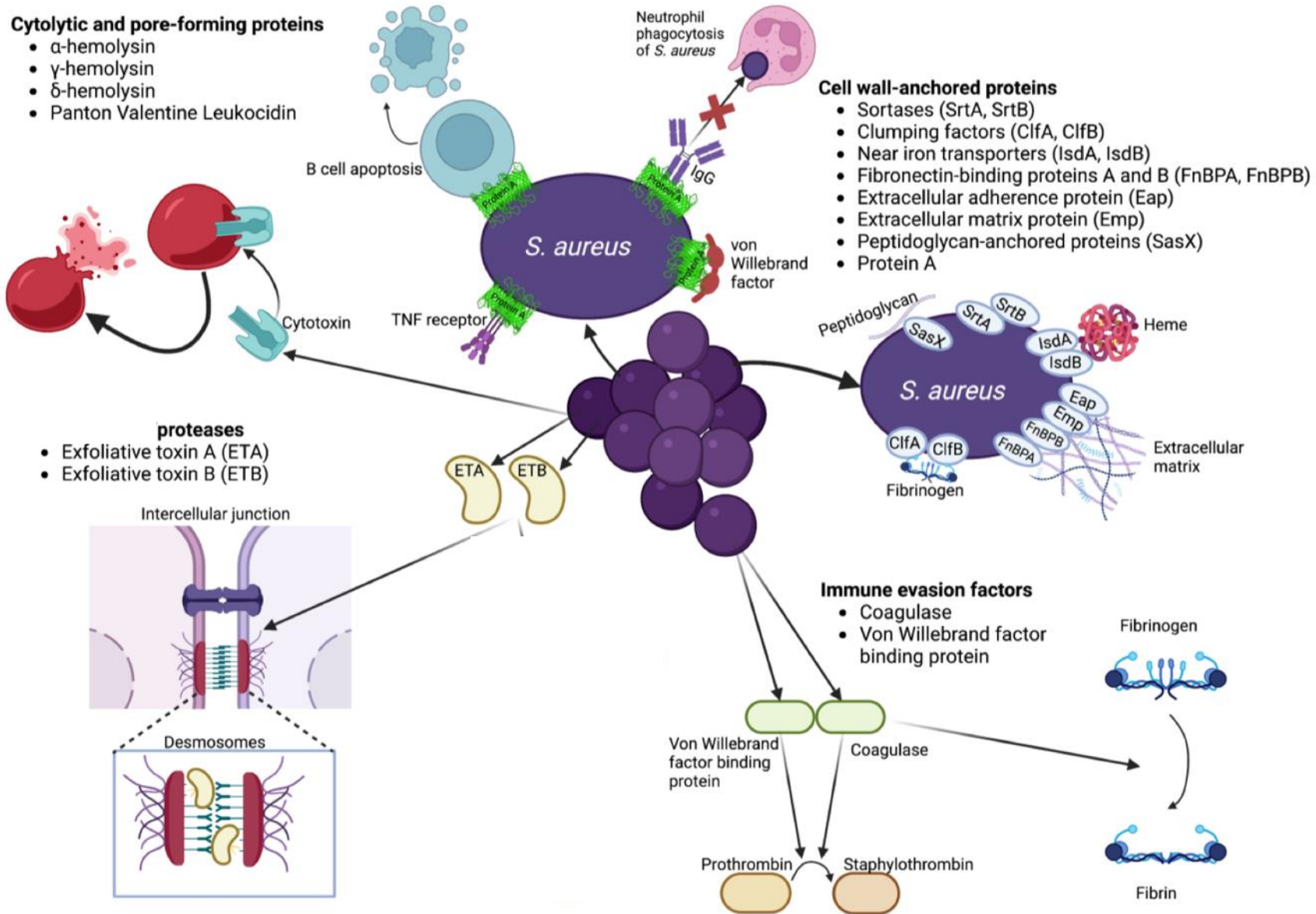
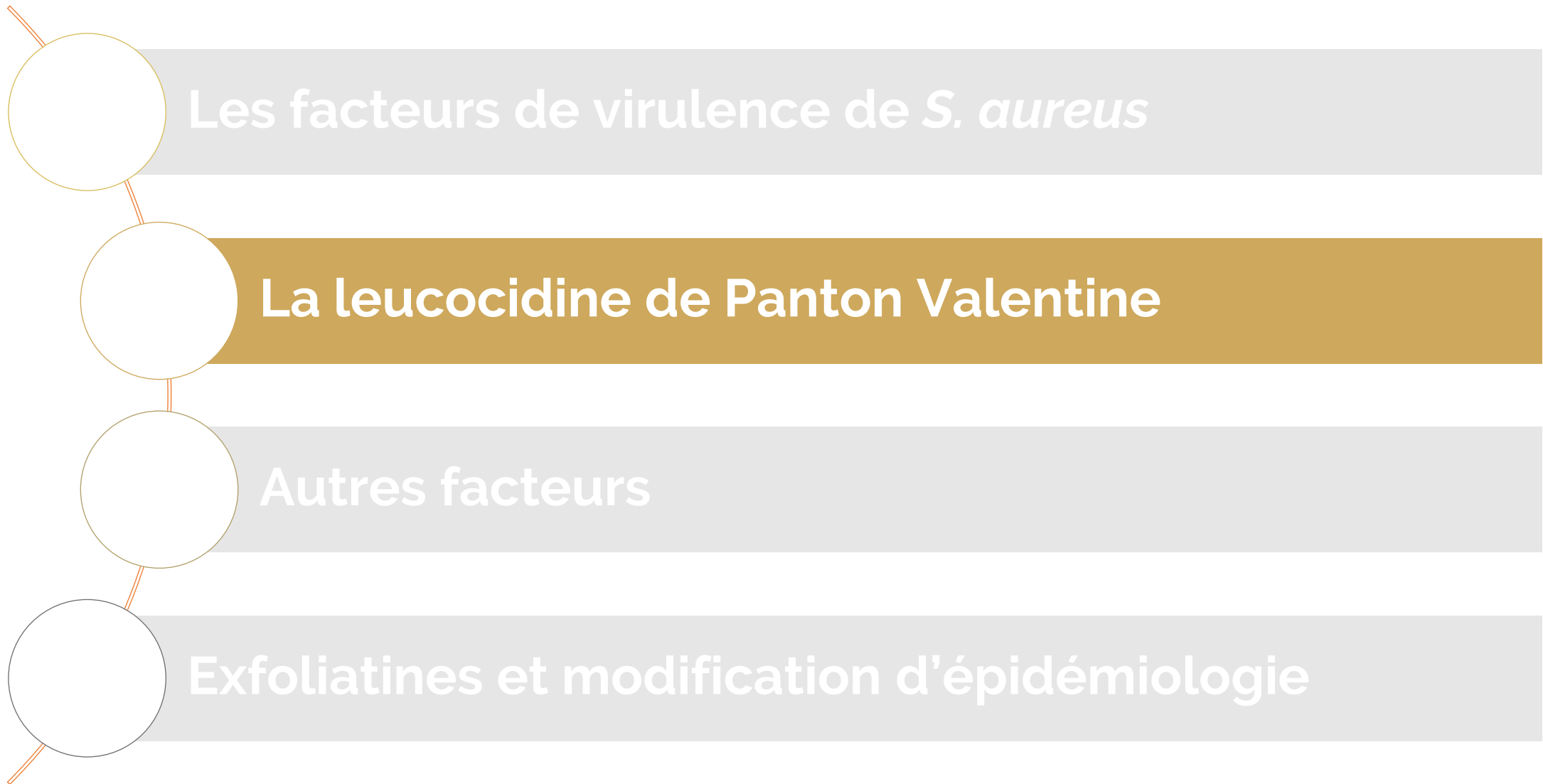


Figure 1. Major virulence factors involved in *S. aureus* SSTIs and some of their associated mechanisms.



É T U D E

SUR LE

MÉCANISME DE LA VIRULENCE

DU

STAPHYLOCOQUE PYOGÈNE

PAR LE

D^r Honoré VAN DE VELDE

ASSISTANT A LA CLINIQUE MÉDICALE DE L'UNIVERSITÉ DE LOUVAIN.

(Mémoire déposé le 30 juin 1894.)

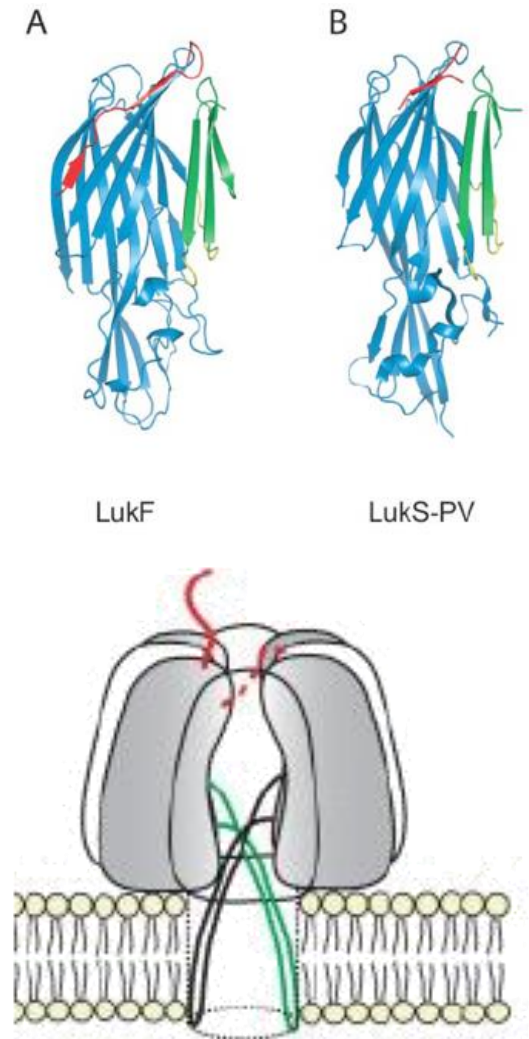
TRAVAIL DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
ET DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE DE L'UNIVERSITÉ DE LOUVAIN.

○ Denys and Van de Velde en 1895

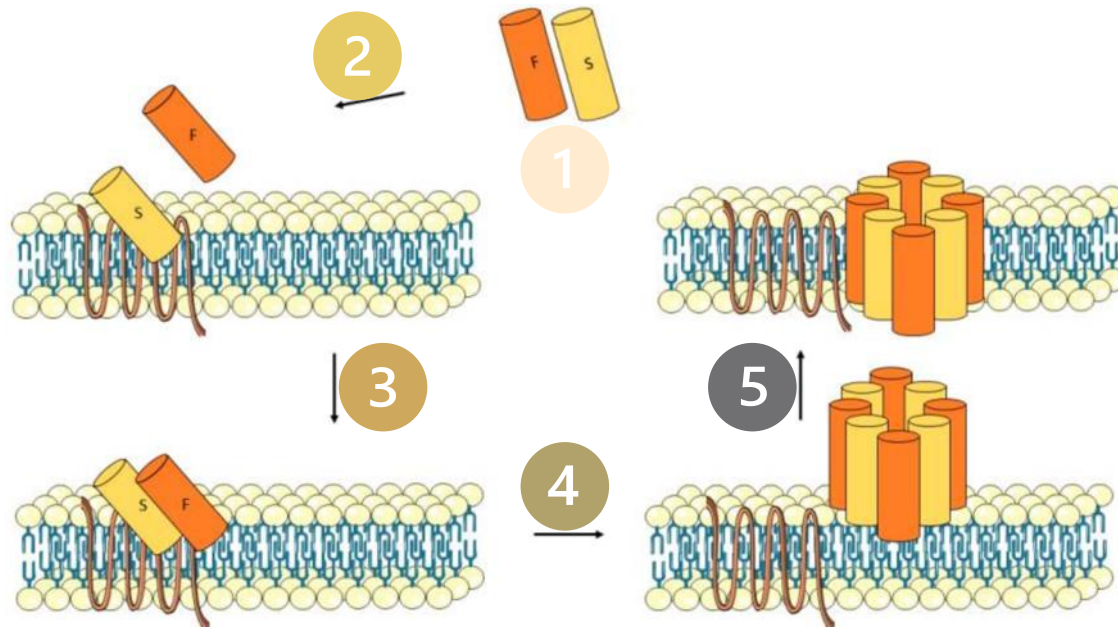
- « *S. aureus* a des **effets leucotoxiques** » dans un modèle de lapin
- « le sérum de lapins immunisés a des **effets anti-leucotoxiques** »
- « Mais il n'y a pas de différenciation claire entre l'activité hémolytique et leucotoxique.»

La Leucocidine de Panton Valentine (PVL)

- Toxine hétérodimérique, synergohyménotrope
- **Perforine**
- Codée par un phage (phiSLT)
- 2 exoprotéines hydrosolubles : LukF, LukS
- Cibles : polynucléaires neutrophiles, macrophages
- Faible dose (5nM) ⇒ apoptose
- Forte dose (200nM) ⇒ **nécrose**
- < 5% des isolats cliniques en France



Mécanisme d'action des leucotoxines



1

Sécrétion des monomères

2

Liaison de composant S au récepteur de la surface cellulaire

3

Recrutement du composant F et dimérisation

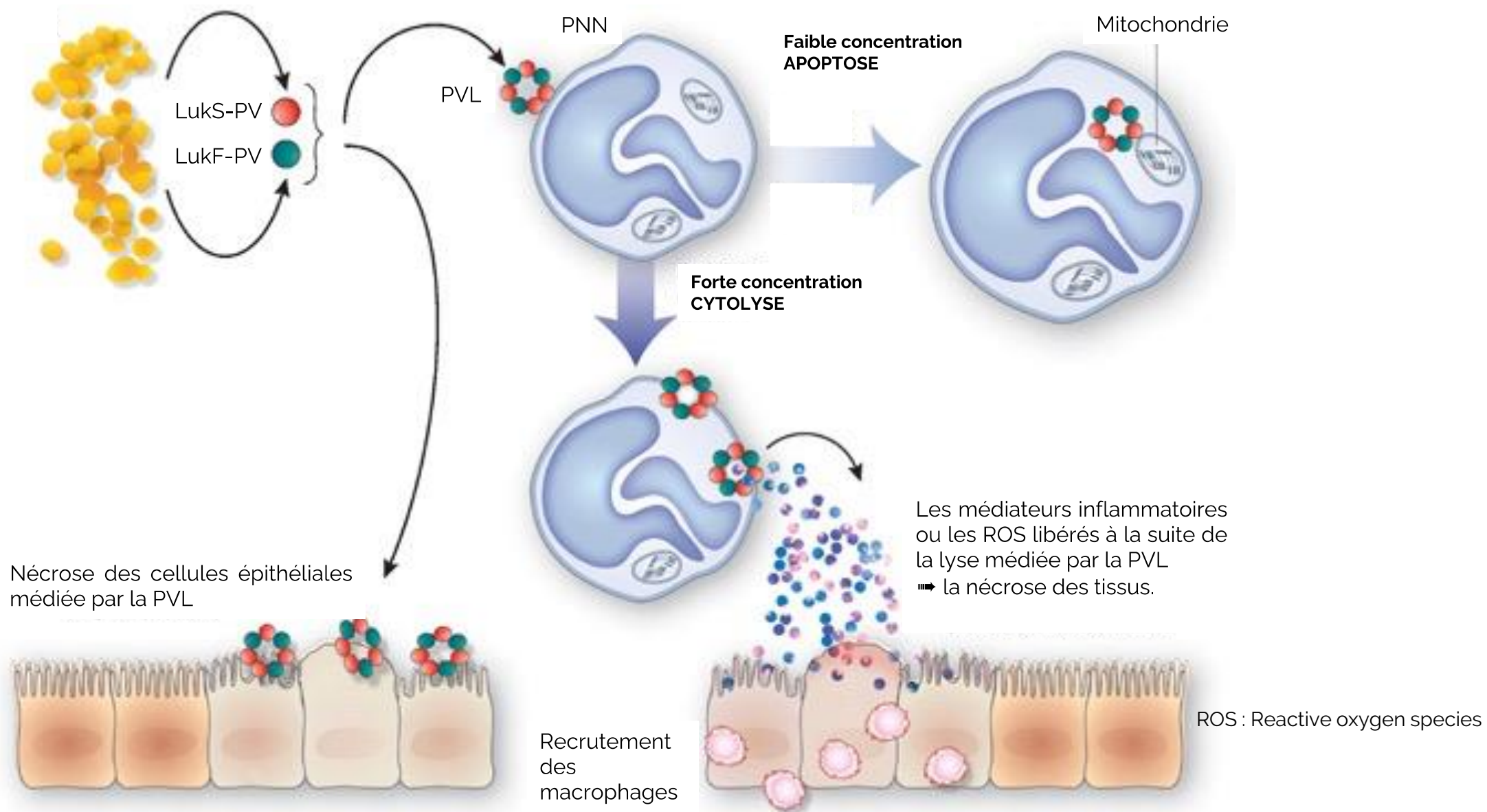
4

Oligomérisation des dimères sur la membrane plasmique et apparition d'un pré-pore

5

Formation du canal transmembranaire

Mode d'action



Abcès primitifs et PVL

Table 1. PVL gene detection in *S. aureus* isolates from primary and secondary abscesses

	Strains tested	PVL-positive strains	p value
All isolates			
Primary abscesses	41	38 (92.7%)	<0.001
Secondary abscesses	16	2 (12.5%)	- ^a
MRSA			
Primary abscesses	17	17 (100%)	0.056
Secondary abscesses	1	0 (0%)	- ^b
MSSA			
Primary abscesses	24	21 (87.5%)	<0.001
Secondary abscesses	15	2 (13.3%)	- ^c



- PVL significativement associée aux **abcès primitifs**
- **Aucune lésion** nécessaire pour l'infection (expérimenté en laboratoire...)

PVL et infections folliculaires



Clinical diagnosis	Total	PVL-positive isolates
Follicular infections	53	39 (74)
Folliculitis	17	8 (47)
Furuncle	35	30 (85.5)
Carbuncle	1	1 (100)
Nonfollicular infections	131	16 (12)
Impetigo	35	3 (8.5)
Ecthyma	3	1 (33)
Lymphangitis	2	0 (0)
Cellulitis	37	7 (19)
Necrotizing cellulitis	5	1 (20)
Secondary abscesses	18	2 (11)
Felon/paronychia	9	1 (11)
Secondary pyodermas	12	1 (8.5)
SSSS	5	0 (0)
Scarlet fever	3	0 (0)
Rash secondary to TSS	2	0 (0)
Primary abscesses	45	42 (93.5)
Total	229	97 (42.5)

○ *S. aureus* PVL+ envahit la peau *via* le **follicule pileux**

Rôle de la PVL : difficultés des modèles

○ Production de PVL dans les abcès = démontrée

Clin Microbiol Infect. 2008 Dec;14(12):1180-3.

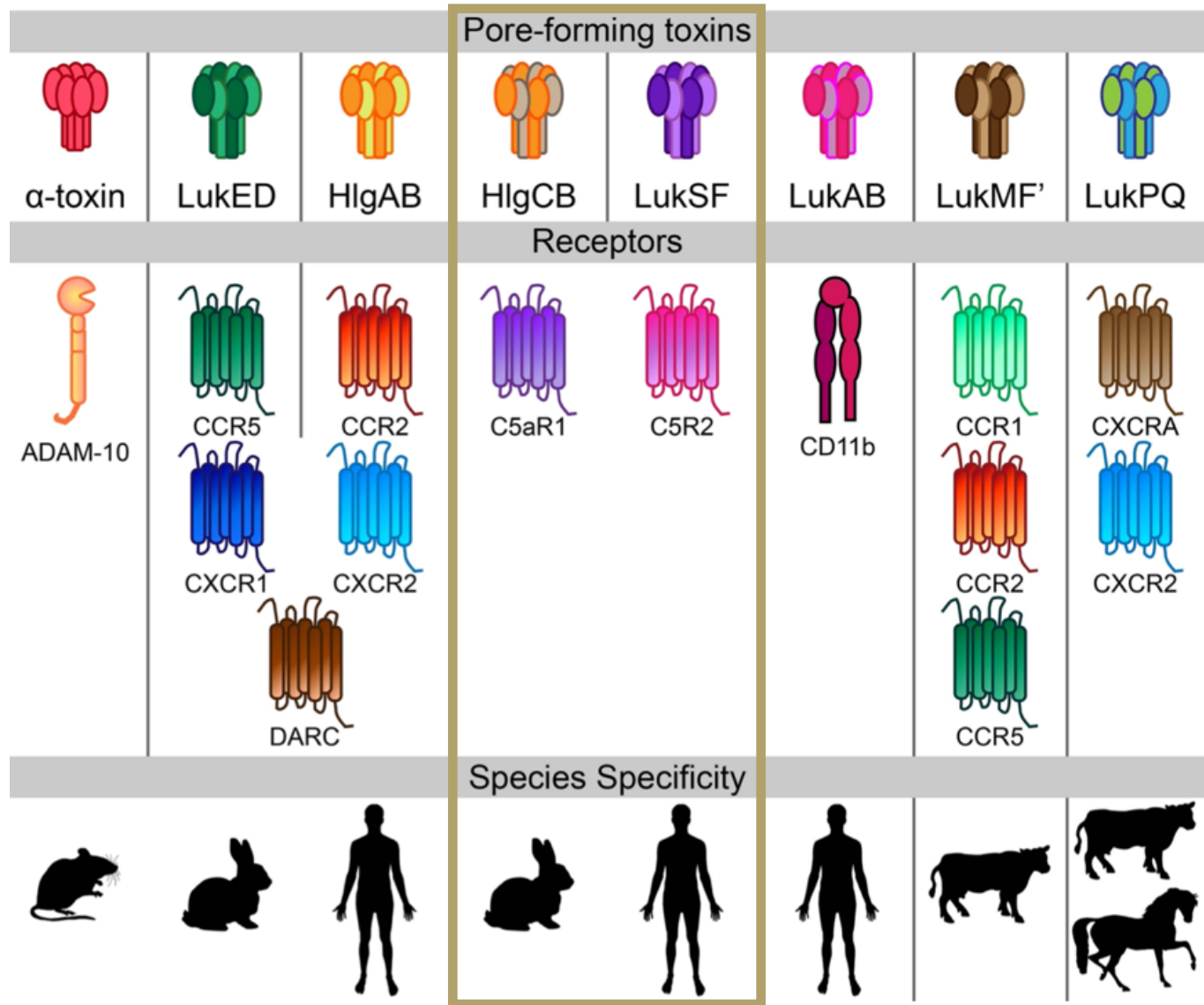
○ Modèles controversés



OUI	
Auteurs	Animal
Brown EL et al., CMI 2009	
Tseng CW et al., PlosOne 2009	mouse
Varshney AK et al., JID 2010	
Cribier B et al., Dermatology 1992	rabbit

NON	
Auteurs	Animal
Voyich JM et al., JID 2006	mouse
Wardenburg JB et al., JID 2008	
Li M et al., JID 2010	rabbit





Spécificité d'hôte

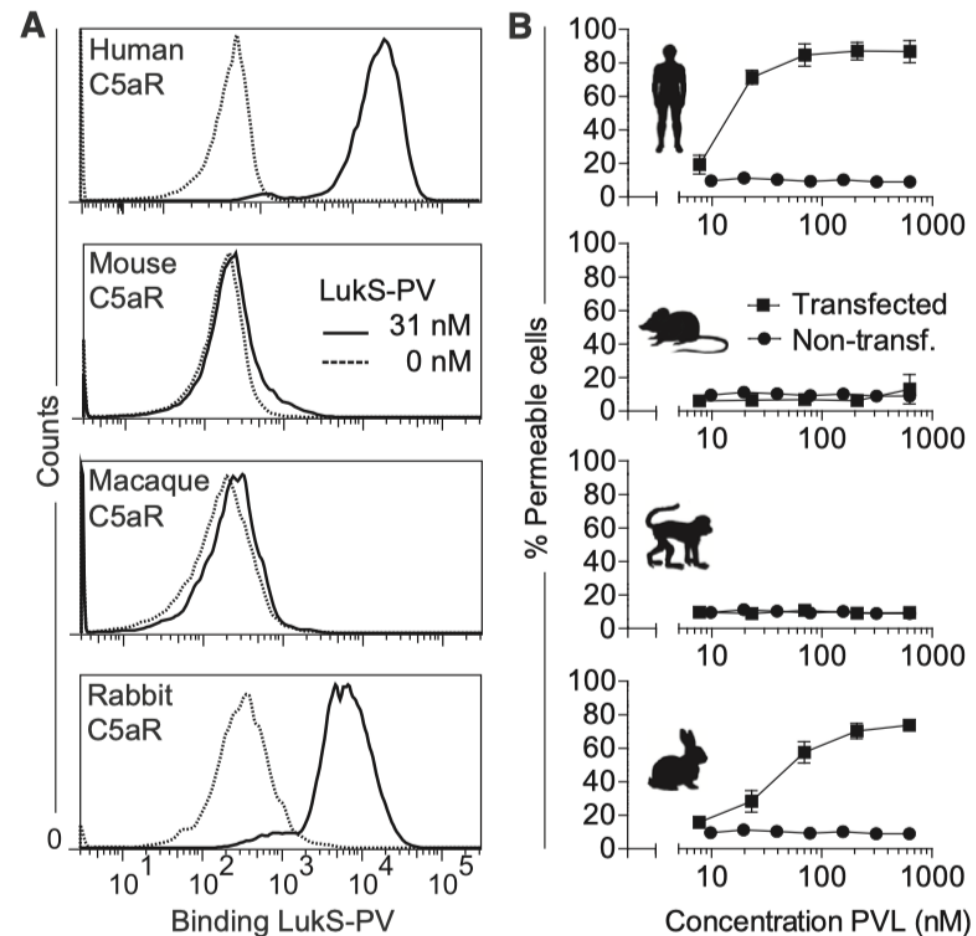


Figure 5. The C5aR Determines Species Specificity of PVL

(A) LukS-PV binding to HEK cells transfected with the human, mouse, macaque, and rabbit C5aR.

(B) PVL-induced pore formation in transfected HEK cells. Permeable cells are DAPI positive. Bars express SD, with n = 2-3. Histograms depict a representative example. See also Figure S4.

Bd. 3.

1885.

Fortschritte der Medicin.

Unter Mitwirkung hervorragender Fachmänner herausgegeben

von

Dr. Carl Friedländer,

Privatdocent der pathol. Anatomie.

Verlag von Theodor Fischer's medicinischer Buchhandlung,
Berlin NW., Dorotheenstrasse 8.

No. 6.

Diese Zeitschrift erscheint am 1. und 15. jeden Monats.
Abonnement für den Jahrg. von 24 Nummern M. 20.

15. März.

Original-Mittheilung.**Zur Aetiologie acut eitriger Entzündungen.**

(Osteomyelitis, Furunkel und Panaritium.)

Von Dr. Garrè,

Assistent am Privat-Laboratorium von Professor Socin in Basel.

**Auto-inoculation** sur une peau saine :

- o avec une souche de *S. aureus*
- o développement rapide : folliculite et furoncles

Aus dem bakteriologischen Institute des chemischen Untersuchungsamtes
zu Wiesbaden.**Über die Ätiologie und Therapie der Impetigo,
des Furunkels und der Sykosis.**

Vortrag gehalten am 5. Januar 1887 in ärztlichen Vereinen zu Wiesbaden

Von

Dr. MAX BOCKHART.

THE JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY
Copyright © 1971 by The Williams & Wilkins Co.

Vol. 57, No. 3
Printed in U.S.A.

EXPERIMENTAL *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* INFECTIONS IN HUMANS*

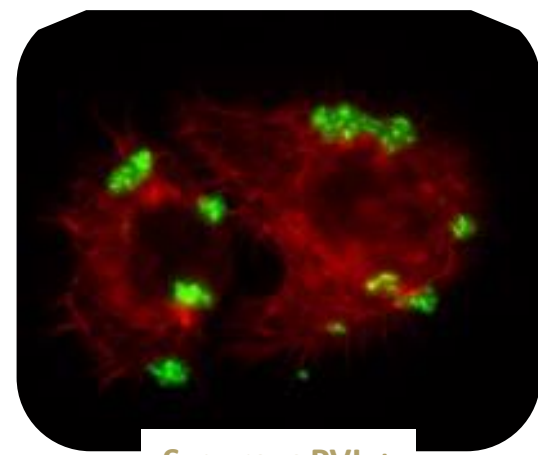
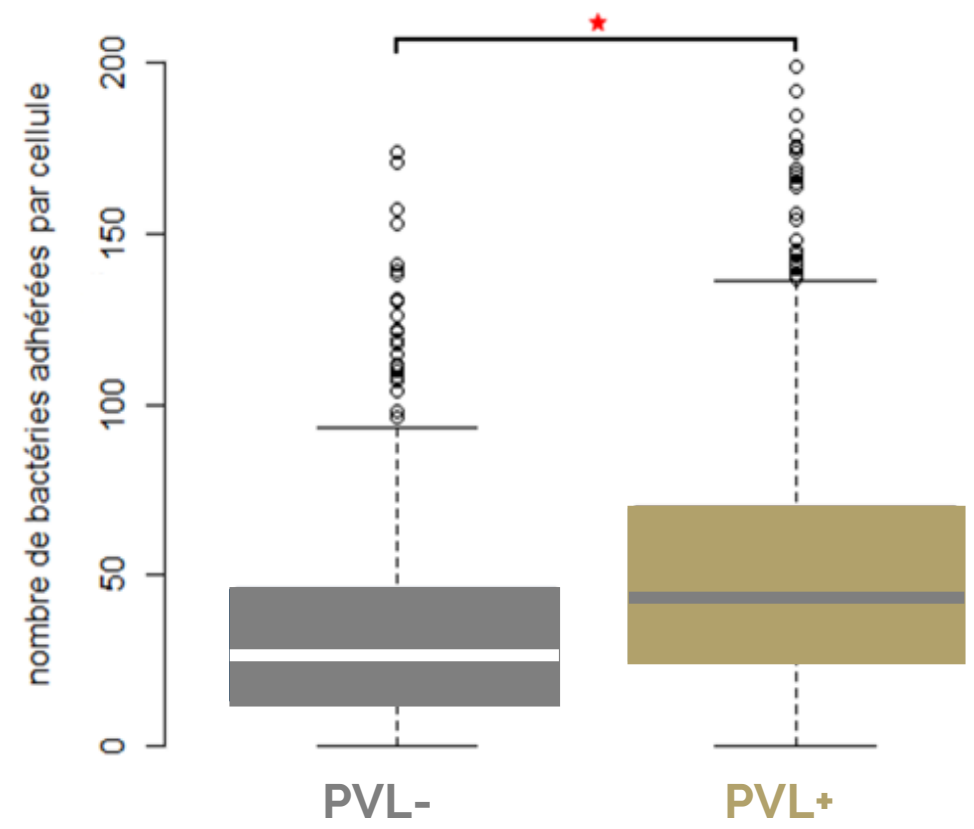
GURMOHAN SINGH, M.D., RICHARD R. MARPLES, B.M., M.Sc. AND
ALBERT M. KLIGMAN, M.D., Ph.D.

S. AUREUS INFECTIONS ON INTACT SKIN

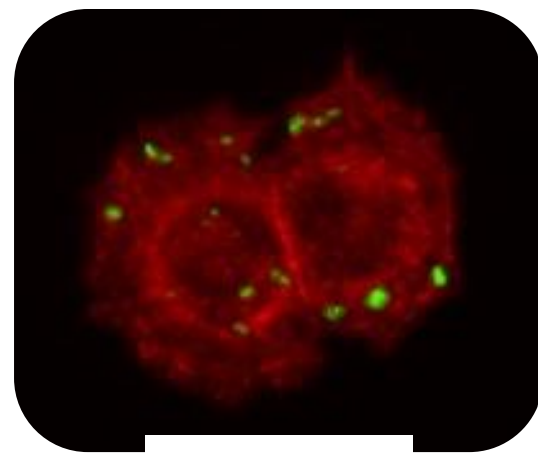
It is surprising how many investigators have tried with so little success to reproduce lesions in intact skin by rubbing in large numbers of living cells

Aucun modèle de primo-infection cutanée.

Adhésion aux kératinocytes



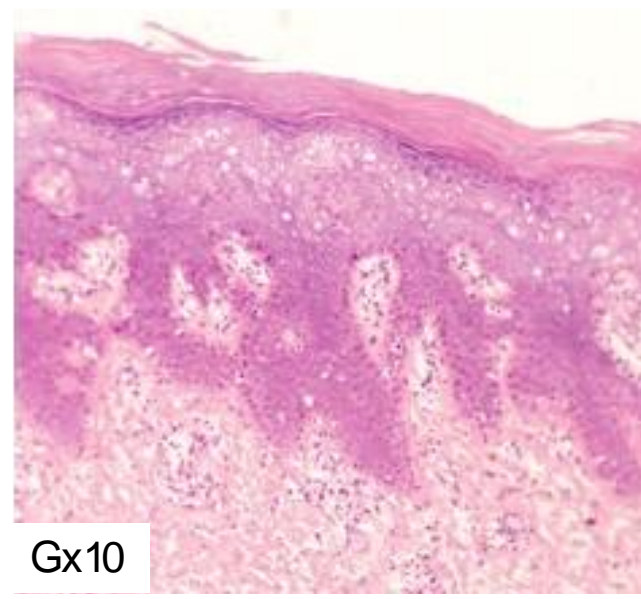
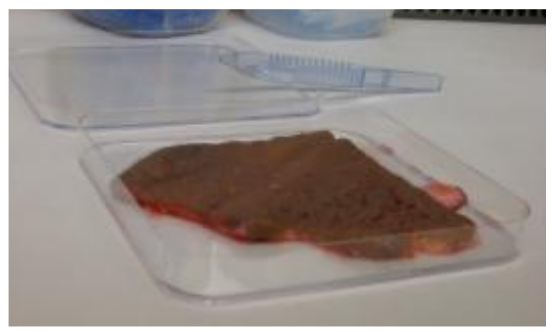
S. aureus PVL +



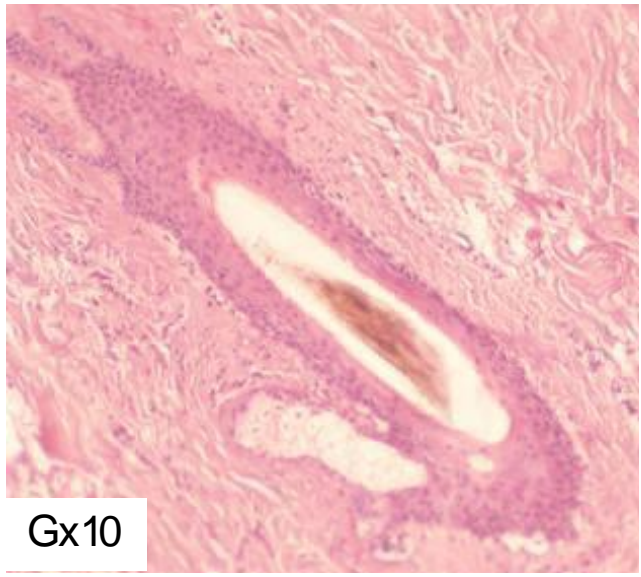
S. aureus PVL -

o Adhésion *S. aureus* **PVL+** aux HaCaT > **PVL-**

Modèle d'explant de peau humaine

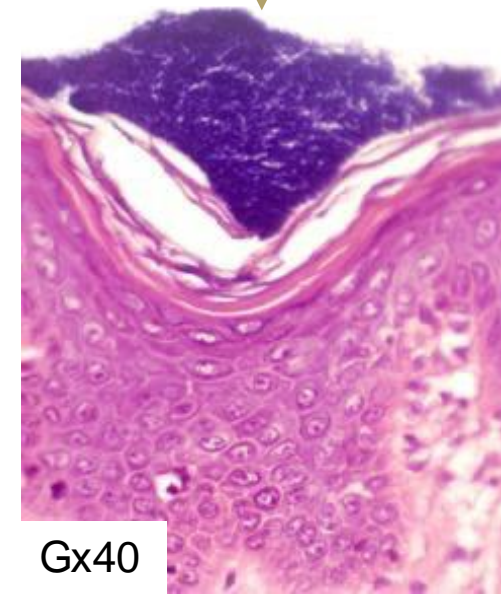


Gx10



Gx10

S. aureus PVL +



Gx40

Infections cutanées primitives

- folliculites
- furoncles (±récidivants)
- transmission intrafamiliale

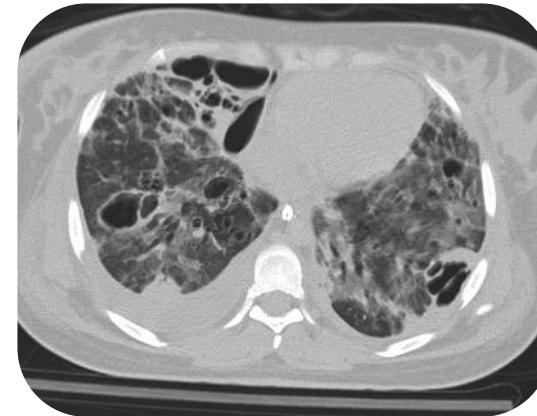


Dr P. Del Giudice



Infections profondes sévères

- ostéites extensives
- pneumopathies nécrosantes





○ Définition

- infection profonde et nécrosante du follicule pilo-sébacé

○ Formes compliquées

- anthrax
- multiplication des lésions
- dermohypodermite péri-lésionnelle
- abcédation secondaire
- signes systémiques

○ Risque de complications

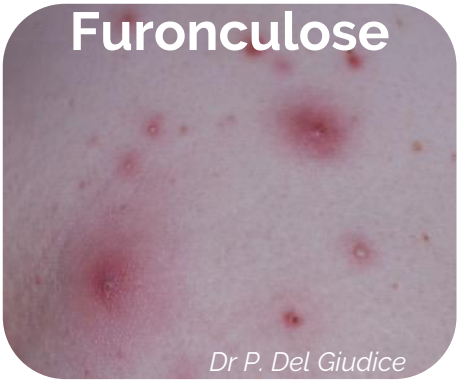
- < 1 an
- immunodépression
- comorbidités (diabète, obésité ...)
- localisation
- Pas de réponse au traitement

○ Diagnostic :

- Furoncle isolé : pas de prélèvement
- Furoncle compliqué : prélèvement de pus avant ATB
- **Pas d'intérêt à rechercher la PVL en routine**

○ Traitement :

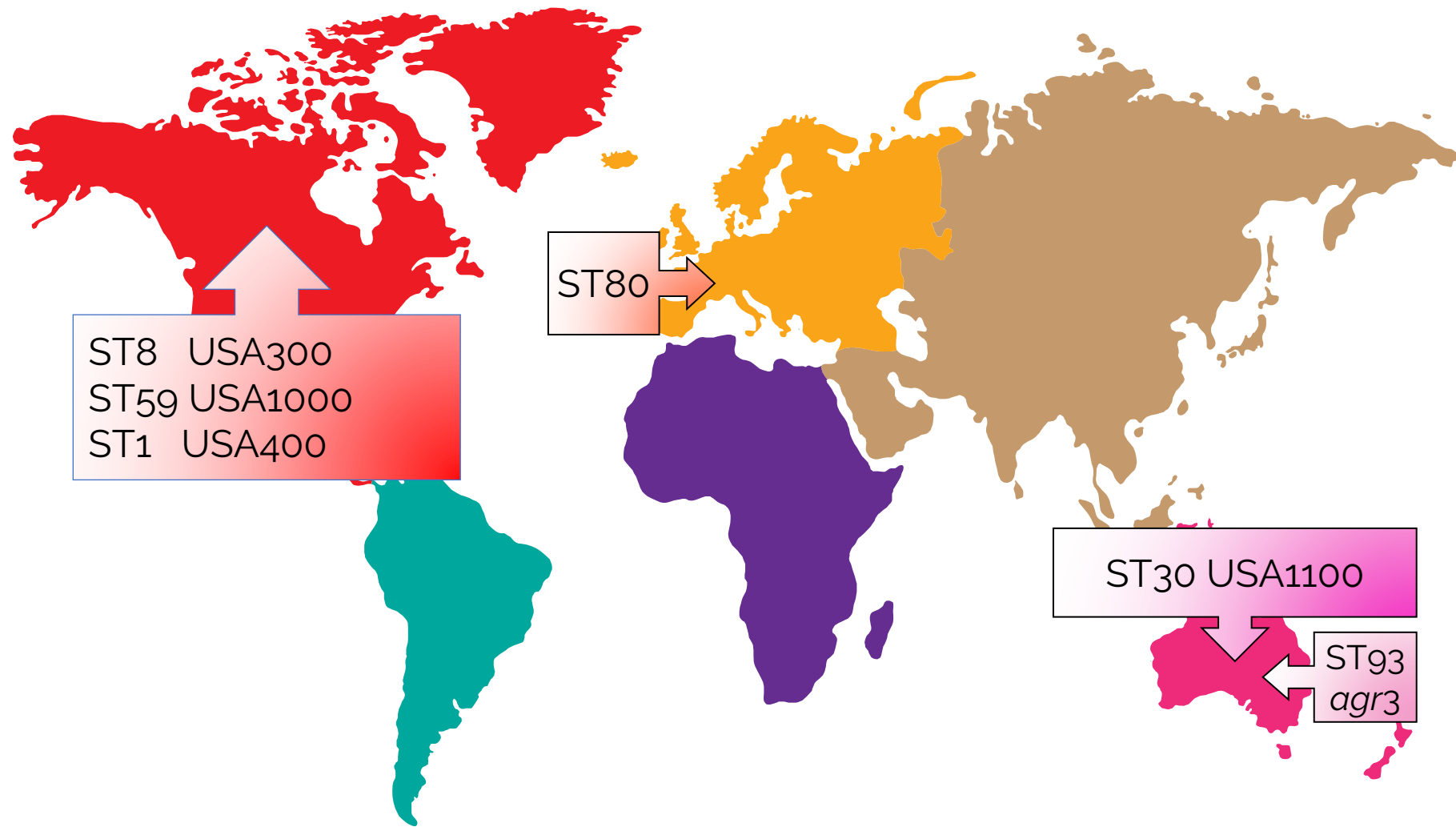
- **Furoncle isolé**
 - **PAS de manipulation**
 - soins de toilette quotidiens
 - incision de l'extrémité
 - protéger la lésion
 - pas d'antibiotique
- **Furoncle compliqué**
 - **pas d'antibiotique local**
 - mesures d'hygiène rigoureuses
 - Adultes : clindamycine ou pristinamycine, 5 jrs
 - Enfants : avis spécialisé



- **Définition :**
 - répétition de furoncles (plusieurs mois, voire années)
- **Facteurs de risque :**
 - portage (y compris digestif)
 - promiscuité
- **Diagnostic**
 - prélèvement furoncle
 - dépistage gîte si échec de décolonisation
 - cas groupés : **recommandations HCSP**
- **Traitement**
 - clindamycine/pristinamycine, 7 jours
 - hygiène +++
 - décolonisation à distance de la poussée !!!



- **Définition**
 - collection purulente localisée dans le derme et/ou l'hypoderme, pouvant s'étendre aux structures musculo-squelettiques sous-jacentes
 - **primaire** ou secondaire
- **Diagnostic**
 - clinique
 - prélèvement de pus
- **Traitement**
 - incision/drainage chirurgical
 - renforcement des mesures d'hygiène
 - clindamycine ou pristinamycine, 5 jours



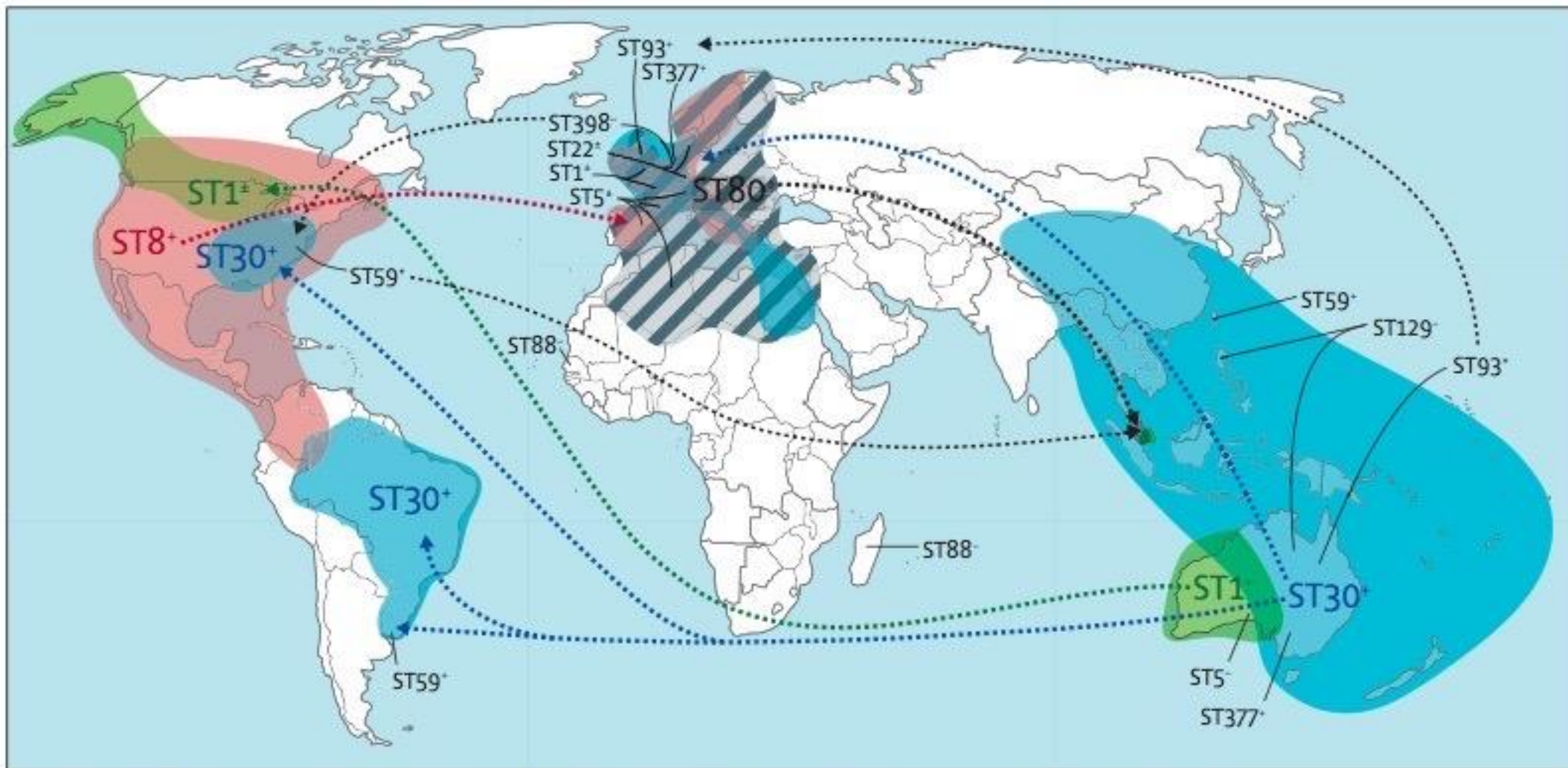
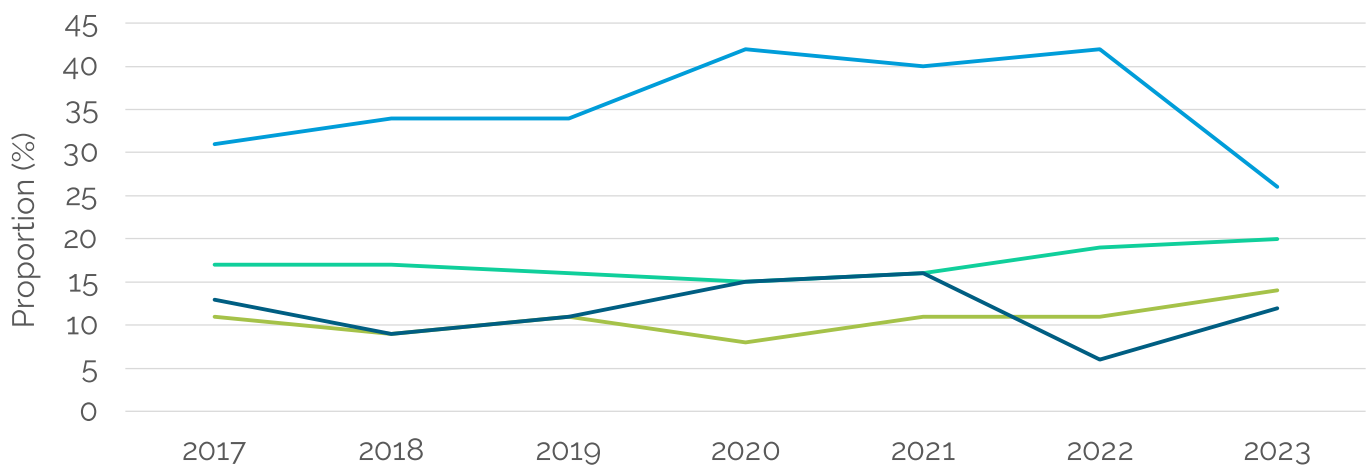


Figure 1: Global distribution of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) by multilocus sequence type (ST)

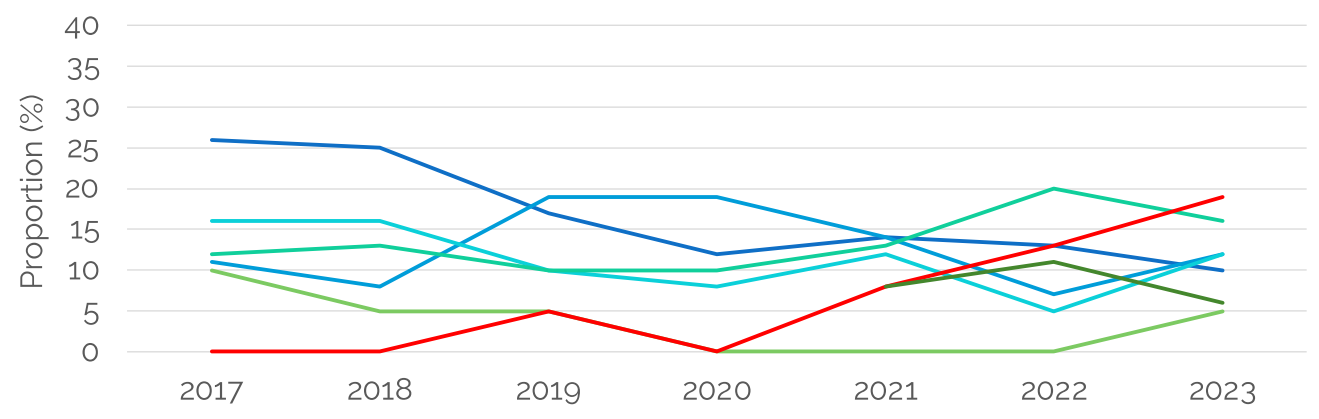
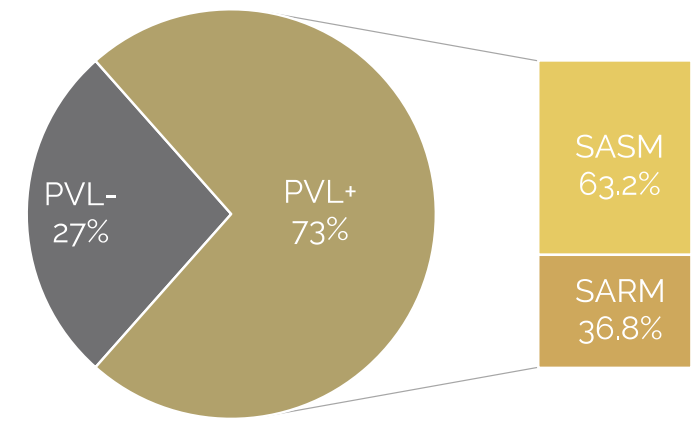
Dotted lines indicate possible route of dissemination of the CA-MRSA strains. Estimates of the areas in which infections with the main strains—ie, ST1 (green), ST8 (red), ST30 (blue), and ST80 (grey hatched)—have been reported. +=Panton-Valentine leukocidin (PVL)-positive strains. -=PVL-negative strains. ±=combination of PVL-positive and PVL-negative strains.



- 73% PVL+ mais **97,9%** si **infections primitives**
- La majorité des souches **PVL + = SASM !!!**



- CC152-MSSA 50% R SXT
- CC15-MSSA 68% R SXT
- CC1-MSSA
- CC121-MSSA

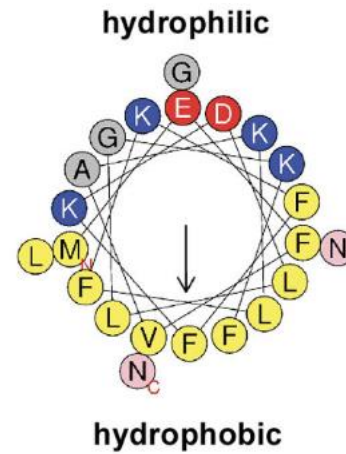


- CC80-MRSA
- CC30-MRSA
- USA300
- USA300-LV
- CC5-MRSA-IV
- CC152-MRSA R aminosides
- CC8-MRSA-IV



Les Phenol-soluble modulins

- **Peptides amphipatiques** composés d'hélice α
 - 4 PSMs de type α : $\alpha 1$ à $\alpha 4$
 - 2 PSMs de type β : $\beta 1$ et $\beta 2$
 - PSM γ = toxine δ ou hémolysine δ



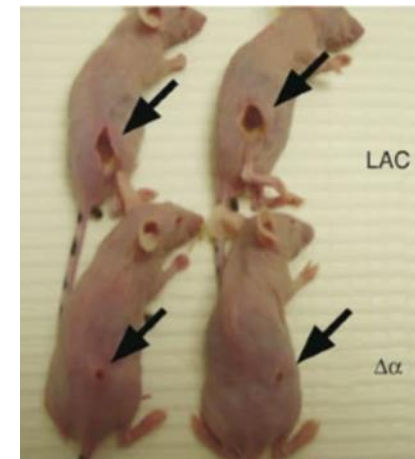
- Portés par le « core » génome de *S. aureus*

- **Cytotoxines :**

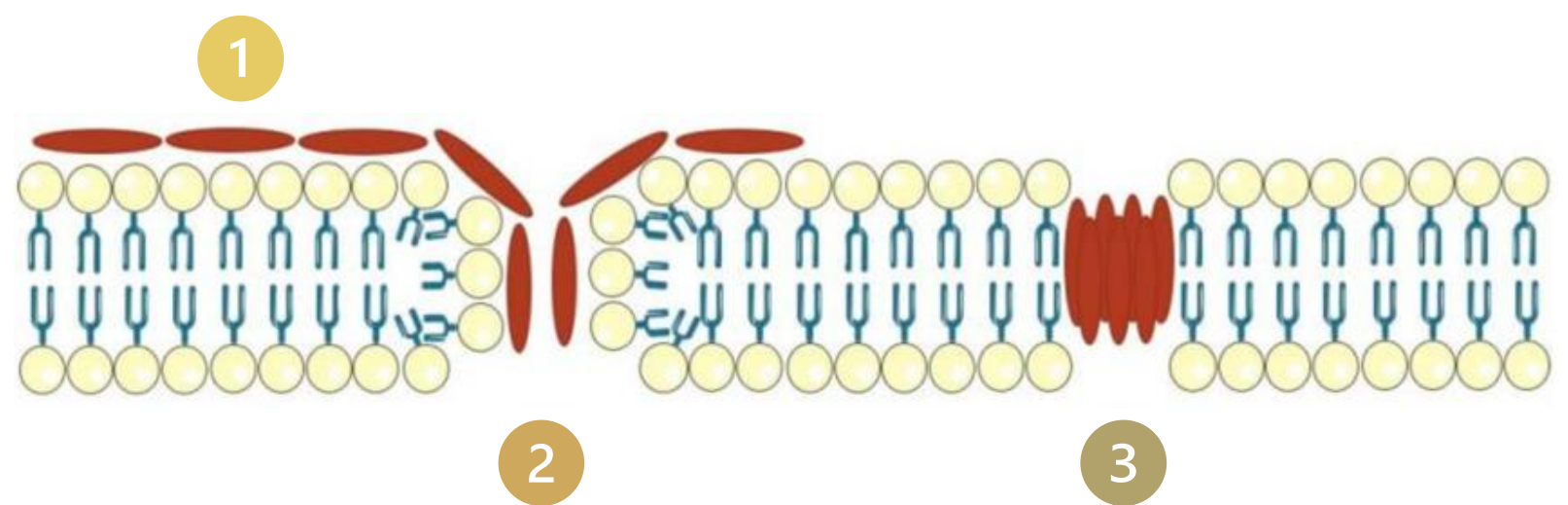
- cibles : polynucléaires neutrophiles, érythrocytes, ostéoblastes, kératinocytes
- les plus cytotoxiques : PSM α

- Induction de **médiateurs pro-inflammatoires** dans les kératinocytes

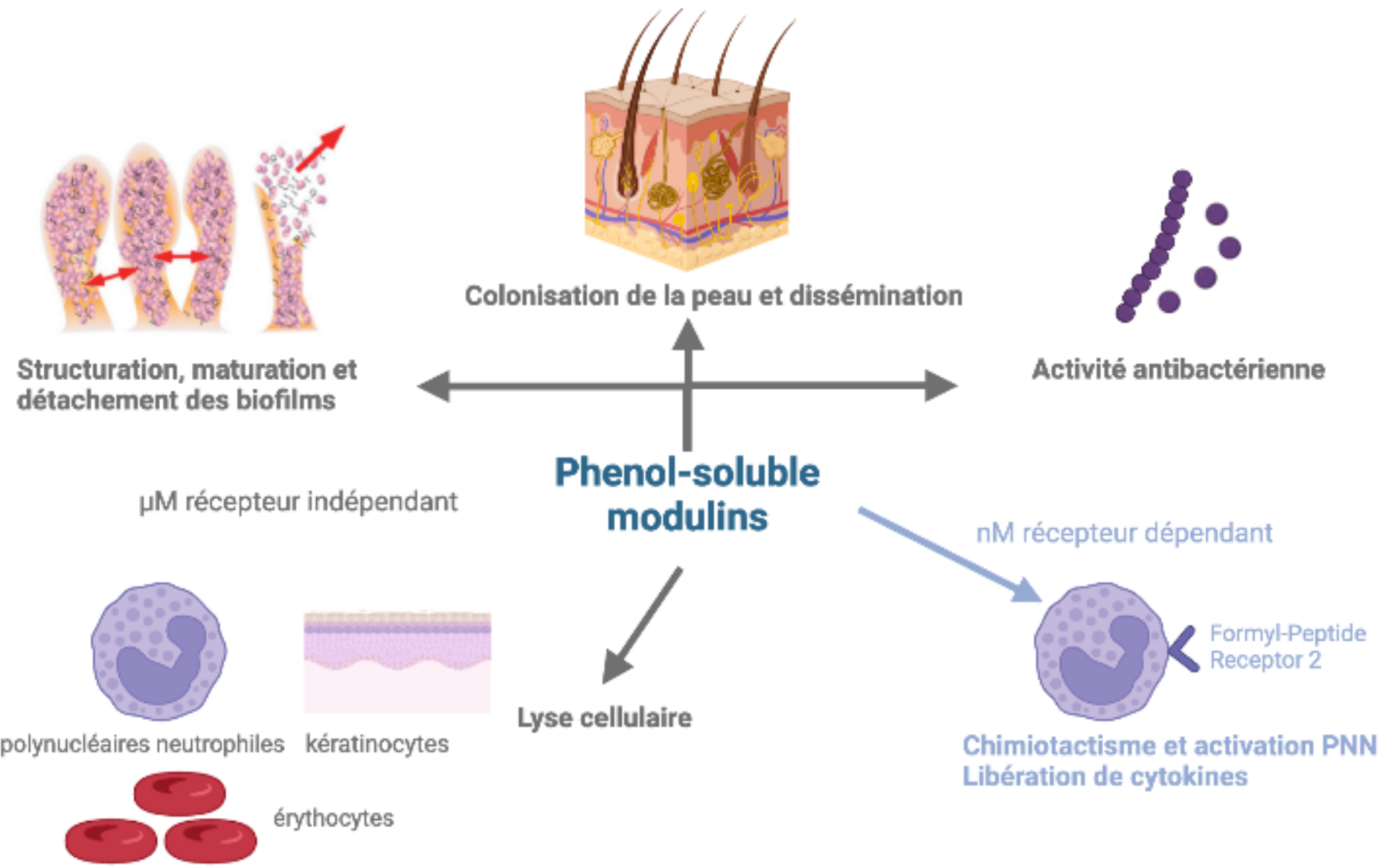
- *S. aureus* et *S. non aureus*



Mécanisme de formation de pores

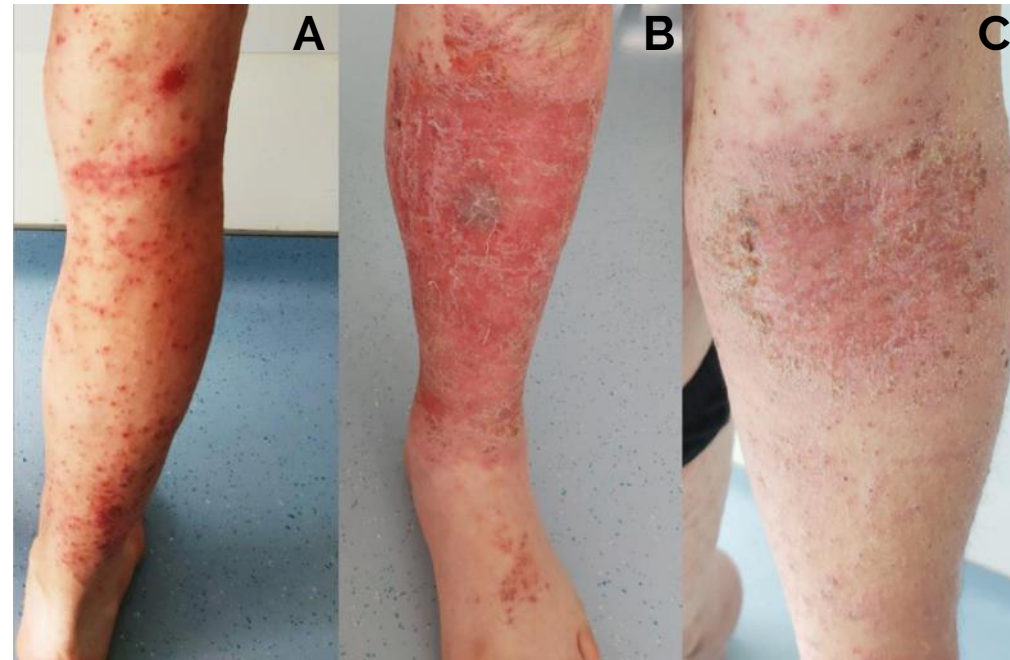


- 1 Attachement à la membrane cytoplasmique de manière non spécifique
- 2 Désintégration de la membrane
- 3 Agrégation en oligomères et formation d'un pore



PSM et dermatite atopique

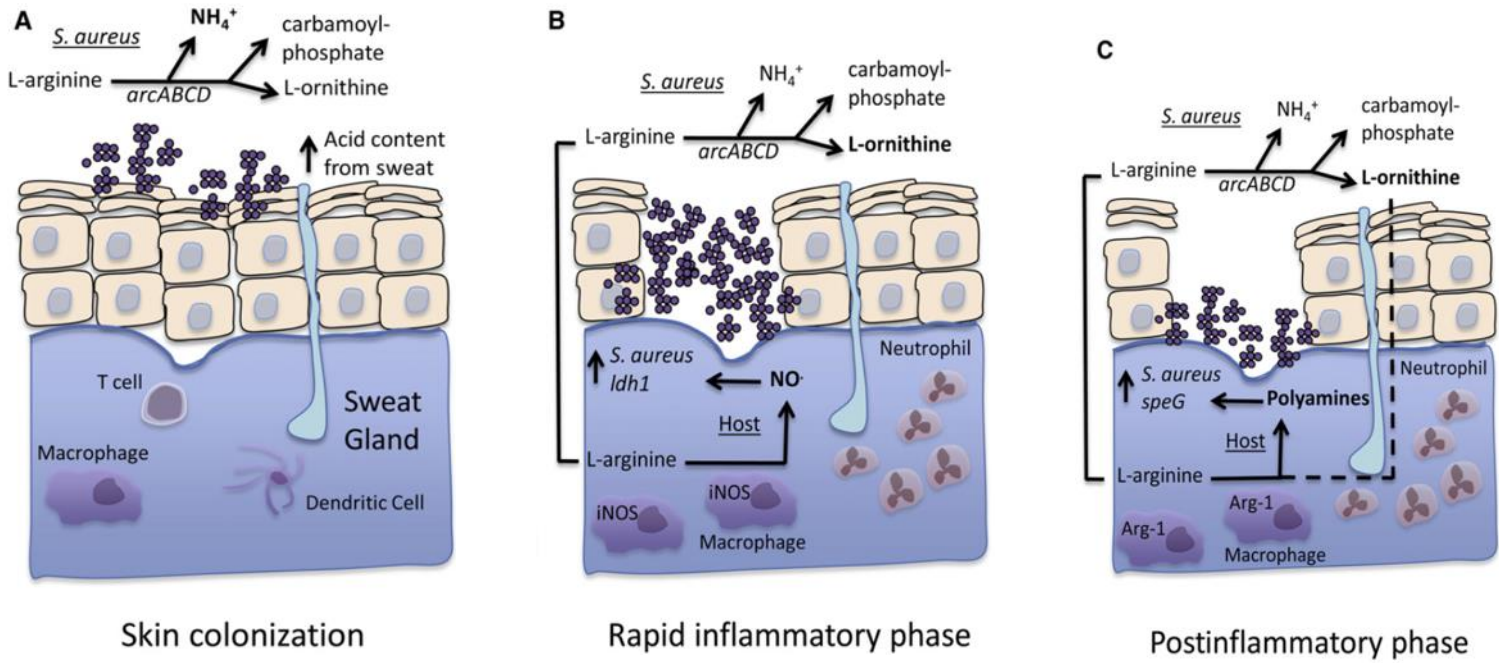
- ↗ de l'inflammation
- *S. aureus* et *S. non aureus*
- Responsable des démangeaisons



Manifestations cliniques

- en phase aiguë sur la jambe (A, B)
- en phase chronique sur le bras (C)

ACME : arginine catabolic mobile element Clone USA300



iNOS : inducible NO synthase NO : nitric oxide

(A) Neutralisation du pH acide de la sueur humaine ➡ ammoniacale à partir du catabolisme de la L-arginine.

(B) Couche épidermique est franchie
 - PNN et macrophages recrutés
 - NO pour combattre l'infection ➡ SA ↗ lactate déshydrogénase

(C) Arg-1 par les macrophages de l'hôte ➡ synthèse de polyamines : cicatrisation des plaies, toxiques SA
 - USA300 utilise *speG* codée/ACME pour contrer la toxicité des polyamines

> [Infect Immun.](#) 2009 Jul;77(7):2650-6. doi: 10.1128/IAI.00256-09.  Epub 2009 Apr 20.

The arginine catabolic mobile element is not associated with enhanced virulence in experimental invasive disease caused by the community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genetic background

Christopher P Montgomery ¹, Susan Boyle-Vavra, Robert S Daum

> [Microorganisms.](#) 2020 Feb 18;8(2):275. doi: 10.3390/microorganisms8020275. 

Arginine Catabolic Mobile Element in Evolution and Pathogenicity of the Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strain USA300

Kaiyu Wu ¹, John Conly ^{1 2 3 4 5}, Jo-Ann McClure ⁵, Habib A Kurwa ³,
Kunyan Zhang ^{1 2 3 4 5}

Gen Dent. 2012 Jan-Feb;60(1):70-4.

Acute cervicofacial necrotizing fasciitis: three clinical cases and a review of the current literature.

Bilodeau E, Parashar VP, Yeung A, Potluri A.

University of Pittsburgh, School of Dental Medicine, Pittsburgh, PA, USA.

Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jul 15;186(2):202-3.

Necrotizing fasciitis secondary to community pneumonia by Panton-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant Staphylococcus aureus.

de Carvalho Ferreira D, Cisne Frota AC, Cavalcante FS, Abad ED, Netto Dos Santos KR.

Ann Plast Surg. 2011 Dec;67(6):632-6. doi: 10.1097/SAP.0b013e31820b372b.

Necrotizing fasciitis caused by Staphylococcus aureus: the emergence of methicillin-resistant strains.

Cheng NC, Wang JT, Chang SC, Tai HC, Tang YB.

Department of Surgery, National Taiwan University Hospital and College of Medicine, Taipei, Taiwan.

Indian J Med Microbiol. 2012 Oct-Dec;30(4):476-9. doi: 10.4103/0255-0857.103778.

Necrotizing fasciitis caused by a variant of epidemic methicillin resistant Staphylococcus aureus -15.

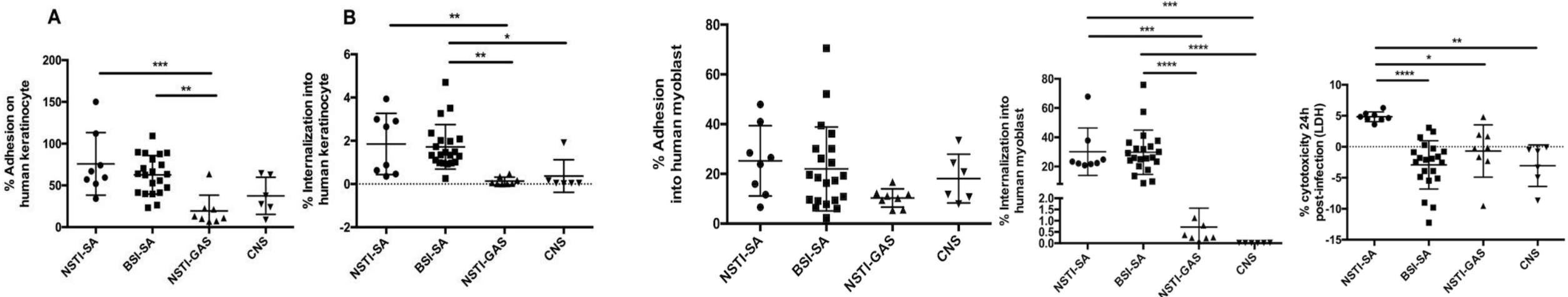
Govindan S, Chakrakodi B, Prabhakara S, Arakere G, Kumar S, Bairy I.

Department of Microbiology, Melaka Manipal Medical College, Manipal University, Manipal, India.

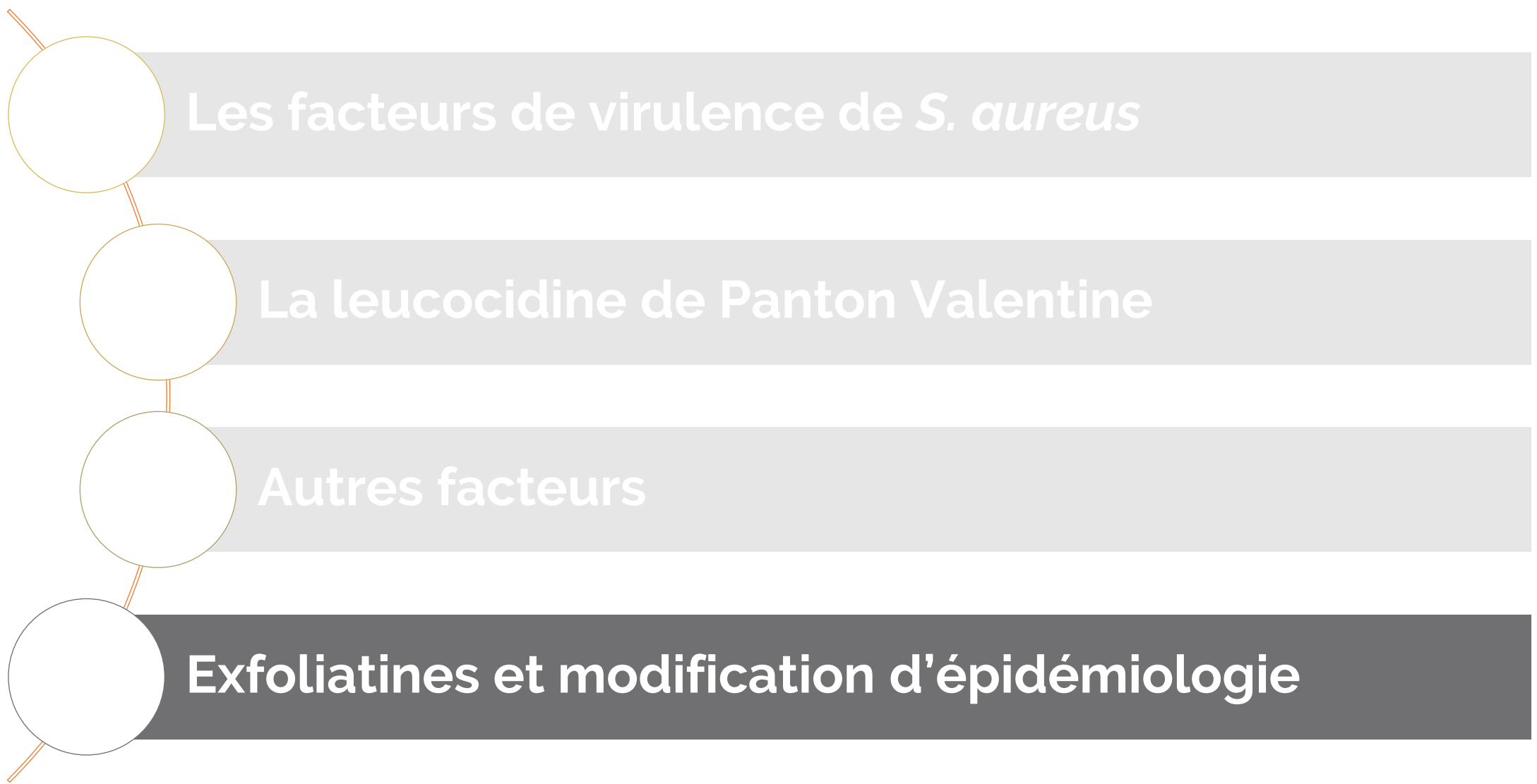
**Zones à forte prévalence
de souches PVL +**

○ **Etude INFECT** : SA et DHDN

- Peu fréquent : 7 % si monomicrobien
- Peu fréquent seul : 7 % associé à un SGA
- Fréquemment associée à une **atteinte musculaire**
- Pas de lignées spécifiques et/ou de facteurs de virulence spécifiques (Ø PVL)



- Plus d'adhésion et d'internalisation dans kératinocytes
- **Plus d'internalisation dans les myocytes** : voie de la FnbpAB-intégrin $\alpha 5\beta 1$
- **Plus cytotoxique** sur les myocytes



Les facteurs de virulence de *S. aureus*

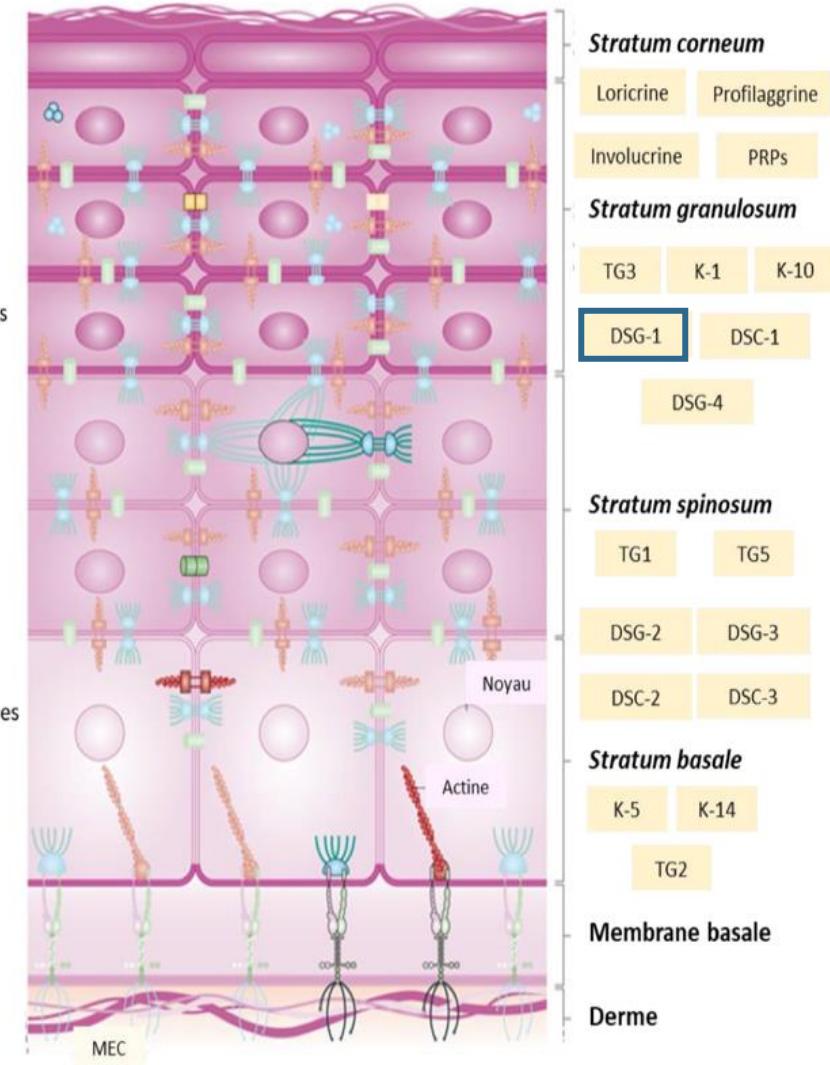
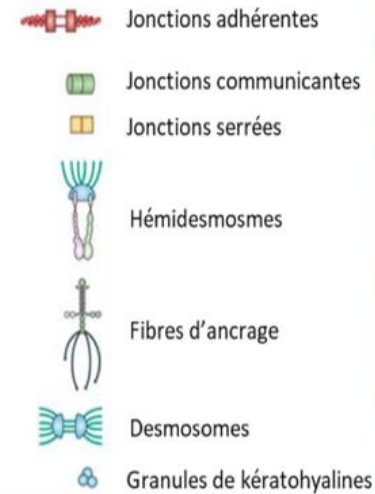
La leucocidine de Panton Valentine

Autres facteurs

Exfoliatines et modification d'épidémiologie

○ Cible des exfoliatines :

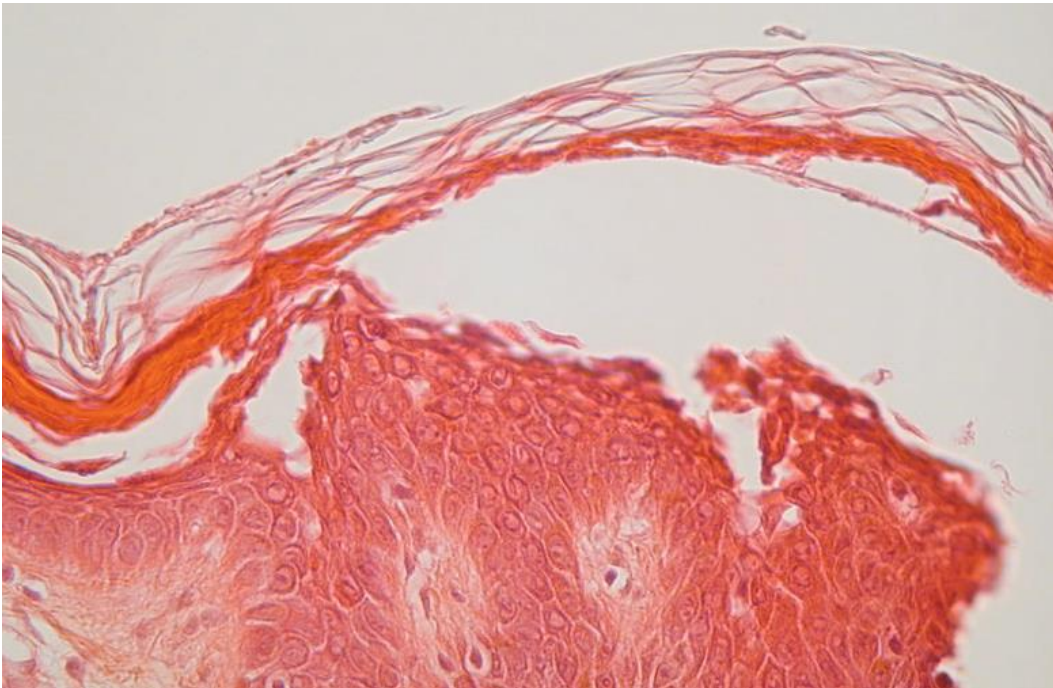
- **Desmogléine 1** : Dsg1
- Famille des **cadhérines**
- Protéine transmembranaire à passage unique
- Grands domaines extracellulaires et cytoplasmiques
- Composant structural des héli-desmosomes des kératinocytes



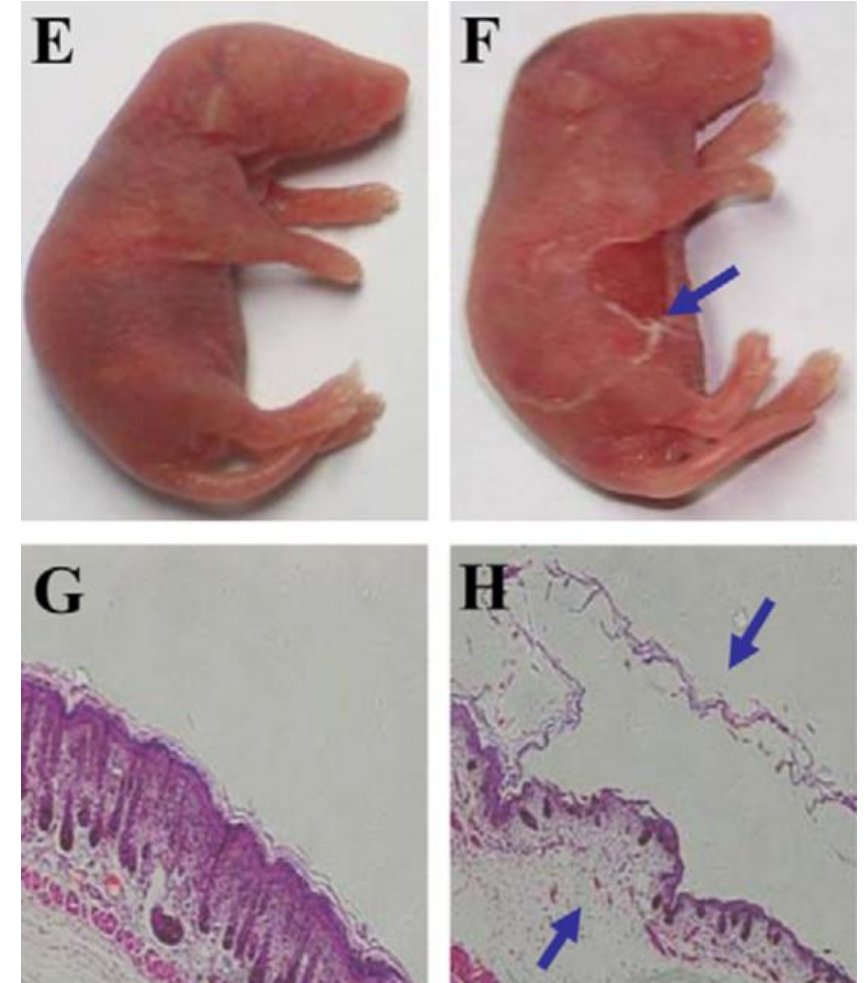
D'après Nat Rev Mol Cell Biol. 2011 Aug 23;12(9):565-80.

Mode d'action des exfoliatines

- Clivage **spécifique** de Dsg1
 - perturbe les héli-desmosomes
 - formation de vésicules
 - perte de l'épiderme supérieur
- Scission au niveau du **stratum granulosum**



www.lookfordiagnosis.com



PLoS One. 2011;6(7):e23145.

○ Impétigo bulleux

- porte d'entrée cutanée
- multiplication locale
- sécrétion locale de toxine
- bulles à contenu trouble
- *S. aureus* présent dans le liquide
- traitement simple



○ Formes graves :

- ecthyma
- impétigo > 2 % SCT ou > 6 lésions
- extension rapide



○ Syndrome d'exfoliation généralisée

- Diffusion systémique de l'exfoliatine à partir d'un site de portage
- Clinique
 - fièvre, malaise général
 - érythrodermie (péri orificielle) douloureuse
 - pas d'atteinte muqueuse
 - apparition rapide de bulles puis larges décollements



Pr Y. Gillet

Signe de Nikolsky



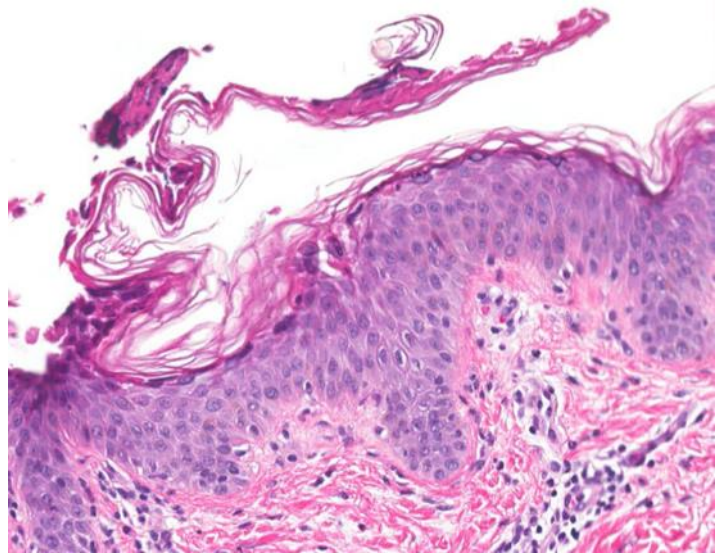
Pr Y. Gillet



Dr P. Del Giudice

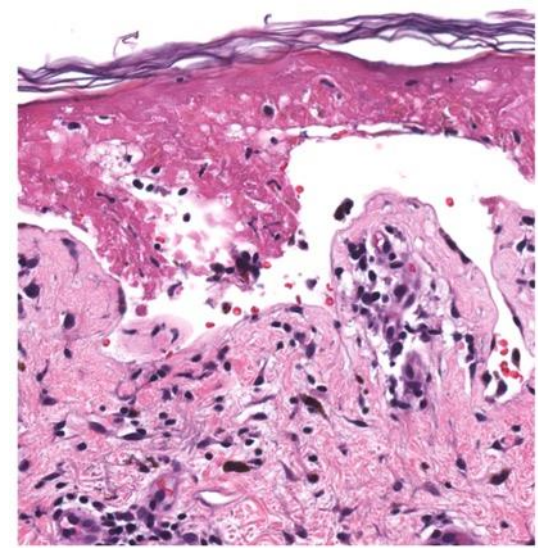
Diagnostic différentiel :

SSSS



Medicina 2021, 57, 1157

Syndrome de Lyell



Medicina 2021, 57, 895.



<http://www.jupso.fr> > file > stud0162 > pdf00001



Pr Y. Gillet

○ **Traitement impétigo localisé :**

- soins de toilette quotidiens ou biquotidiens (eau /savon)
- pas d'antiseptiques locaux
- mupirocine 2 à 3 fois/J, 5 jours

○ **Traitement des formes graves**

- ATBth, per os, 7 jours
- Adultes : pristinamycine ou C1G
- Enfants : amoxicilline/acide clavulanique ou C1G
- applications biquotidiennes de vaseline
- pas d'ATB local

○ **Eviction de la collectivité**

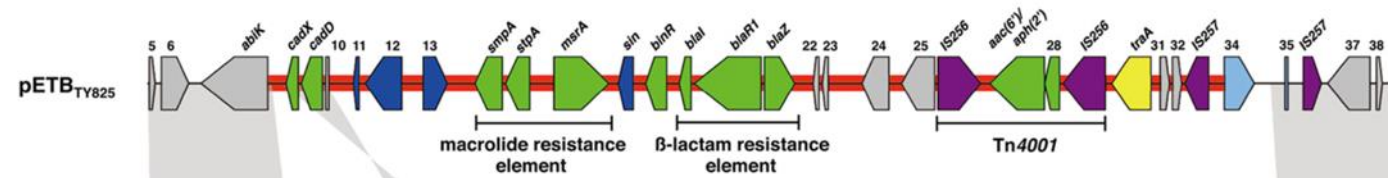
- si lésions protégeables par pansement : pas d'éviction
- si lésions non protégeables : 3 jours après début du traitement



- Deux fonds génétiques dans pathologies bulleuses en France :
 - CC15 et CC121 (majoritaire)
 - *etA* (phage), *etB* (plasmide)

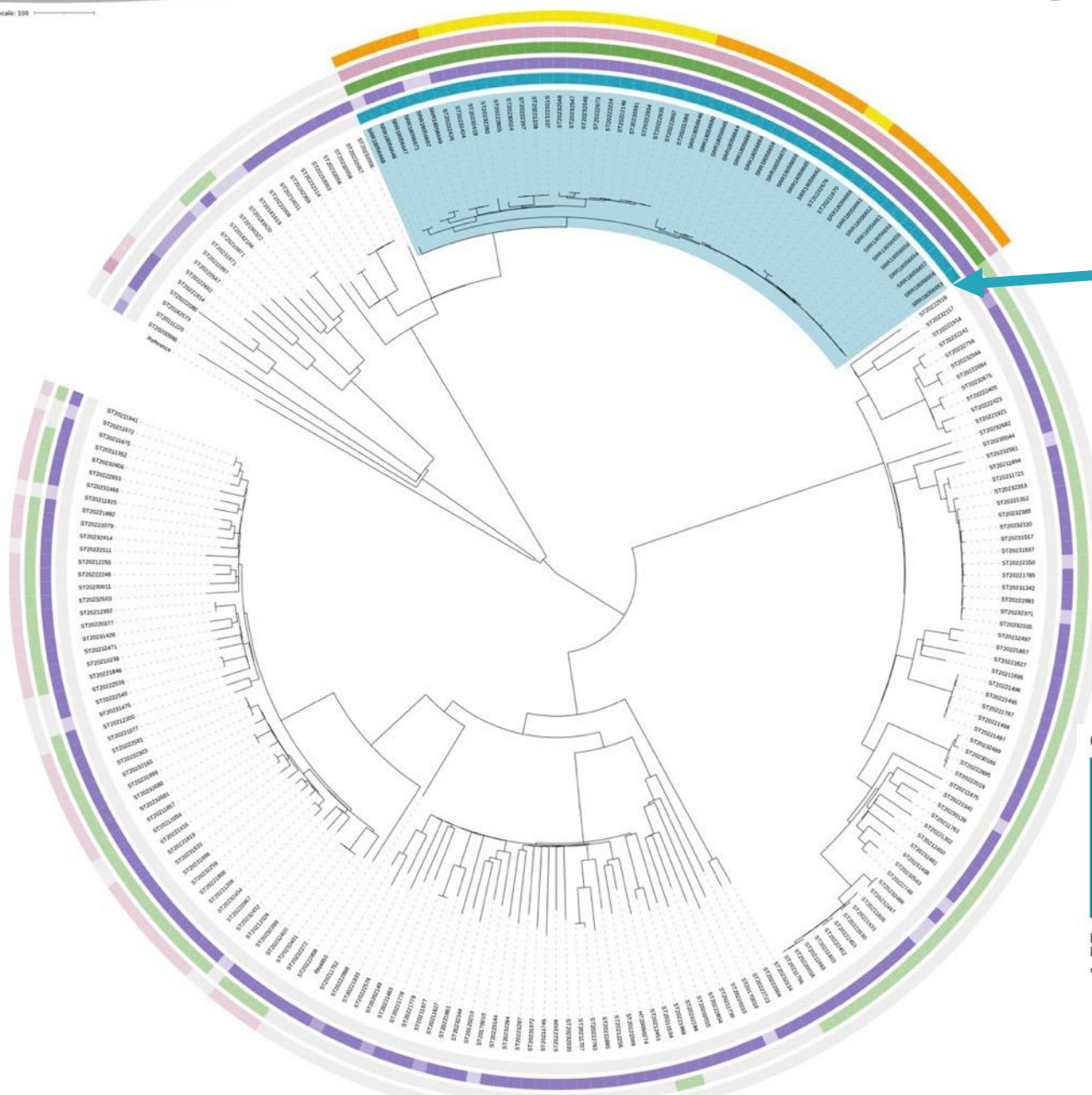
- SARM producteur d'exfoliatines

- En Asie
 - ST 88-MRSA-IV, ST89-MRSA-II et ST91-MRSA-IV en Asie
 (Choi JH et al. Med Sci. 2021 Jan 18;36(3):e22 - Shi D et al; J Clin Microbiol. 2011 May;49(5):1972-4.)
 - Multirésistance sur plasmide *etB*



(Hisatsune J et al. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Dec;57(12):6131-40.)

- France avant 2020 : Pas de SARM exfo +
 - **CC121** en France
 - **↗ de la prévalence** : 2% 2020 à 13% novembre 2023
 - **↗ de la médiane d'âge** : 4,5 ans en 2020 à 8,2 en 2023
 - **↗ des cas groupés et récidive**
 - **Résistance** : KTG, acide fucidique, +/- mupirocine



ST121-MRSA-V
 - *etA et etB*
 - **KTG**
 - *fusC*

○ Signalement fait à SPF

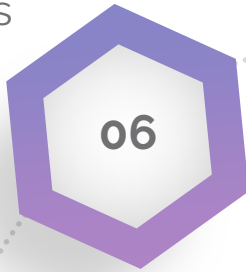
OUTBREAKS
 An unusual outbreak in the Netherlands: community-onset impetigo caused by a meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* with additional resistance to fusidic acid, June 2018 to January 2020

Karuna E.W. Vendrik^{1,2}, Ed J. Kuijper^{1,2}, Marieke Dimmendaal³, Welmoed Silvis⁴, Els Denie-Verhaegh⁵, Annemarie de Boer⁶, Bent Postma⁵, Annelot F. Schoffelen¹, Wilhelmina L.M. Ruijs¹, Fleur M.H.P.A. Koene^{7,8}, Mariska Petrigiani⁷, Mariëtte Hoiveld⁹, Sandra Witteveen¹, Leo M. Schouls¹, Daan W. Notermans¹, MRSA consortium¹⁰

Vendrik KEW et al. Euro Surveill. 2022 Dec;27(49):2200245.

Rash / Desquamation

- Toxines superantigéniques



06



01

Infections folliculaires

- Souvent PVL

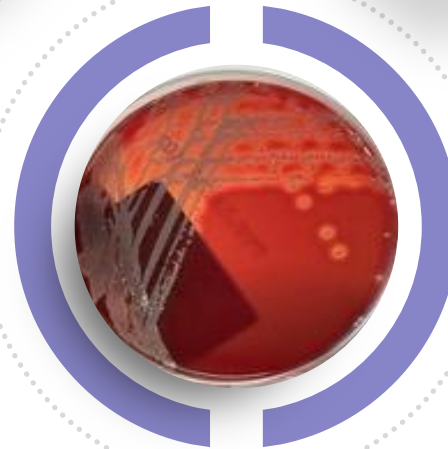


Infections & exfoliatines

- IBL
- SSSS



05



02

Abcès

- 1^{ère} : PVL
- 2ndaire : tout SA



04

Pyomyosite



03

DHDNN (pas DHDN)

- Tout SA : pas de toxines spécifiques.





> *J Infect Dis.* 2019 Jul 19;220(4):710-719. doi: 10.1093/infdis/jiz167.

Necrotizing Soft Tissue Infection *Staphylococcus aureus* but not *S. pyogenes* Isolates Display High Rates of Internalization and Cytotoxicity Toward Human Myoblasts

Jessica Baude¹, Sylvère Bastien¹, Yves Gillet^{1,2}, Pascal Leblanc³, Andreas Itzek⁴, Anne Tristan^{1,2}, Michèle Bes^{1,2}, Stéphanie Duguez⁵, Karen Moreau¹, Binh An Diep⁶, Anna Norrby-Teglund⁷, Thomas Henry¹, François Vandenesch^{1,2}; INFECT Study Group

- Plutôt une souche d'infection que de portage
- Si infection grave ou atypique
- Si nécessité de décontamination
- Si épidémie
- En fonction de la clinique....

- Si doute :  et/ou 

- <https://cnr-staphylocoques.univ-lyon1.fr>



**MERCI
de votre attention**

« Au lieu de s'ingénier à tuer les microbes dans les plaies, ne serait-il pas plus raisonnable de ne pas en introduire »

Louis Pasteur

