

# **Les syndromes toxiniques staphylococciques. Données du Centre national de référence des Toxémies à Staphylocoques de 2002 à 2003**

Gérard Lina, Michèle Bes, Sophie Jarraud, Yves Gillet, Jérôme Etienne, François Vandenesch  
Centre National de Référence des Toxémies à Staphylocoques, INSERM E0230, Faculté de  
Médecine Laennec, 7 rue Guillaume Paradin, 69372 Lyon cedex 08 et Hôpital Edouard Herriot,  
Laboratoire Central de Microbiologie, 5 place d'Arsonval, 69437 LYON cedex 03.

Mots clés : *Staphylococcus aureus*, toxines, leucocidine, superantigènes,

Correspondance : Francois Vandenesch, Centre National de Référence des Toxémies à  
Staphylocoques, IFR Laennec, INSERM E0230, Faculté de Médecine Laennec, 7 rue  
Guillaume Paradin, 69372 Lyon cedex 08.

Tél : +33 (0) 4 78 77 86 57

Fax : +33 (0) 4 78 77 86 58

Email : [denesch@univ-lyon1.fr](mailto:denesch@univ-lyon1.fr)

## **Points essentiels**

- Deux cent soixante trois cas de toxémies staphylococciques provenant de 82 villes différentes signalés pendant la période 2002-2003.
- Stabilité des maladies associées aux superantigènes (choc toxique staphylococcique, 83 cas, et sa forme mineure la scarlatine staphylococcique, 50 cas) et de celles associées aux exfoliatines (syndrome d'exfoliation localisé , 47 cas, et généralisé, 52 cas).
- Parmi les maladies associées à la production de leucocidine de Panton et Valentine, les pneumonies nécrosantes restent une maladie rare (environ 20 cas/an), mais augmentation des notifications d'infections cutanées primitives (principalement les furoncles), essentiellement en milieu communautaire et parfois sous la forme de mini-épidémies.
- Les souches communautaires responsables d'infections cutanées primitives sont souvent résistantes à la méticilline et appartiennent à la nouvelle entité des SARM communautaires dont la diffusion dans les hôpitaux est à redouter dans un futur proche

## **Introduction.**

Le Centre National de Référence des Staphylocoques participe à la surveillance épidémiologique des infections toxiques staphylococciques en France. Cette surveillance consiste à confronter les résultats obtenus lors de l'expertise des souches adressées spontanément au centre pour la recherche de toxines, aux données cliniques obtenues grâce à un questionnaire associé. Ainsi, à partir de cette base de données, nous avons recherché les particularités cliniques et microbiologiques des infections toxiques. Ces infections comprennent :

1- le choc toxique staphylococcique, avec sa forme mineure, la scarlatine staphylococcique. Ces deux syndromes sont dus à la diffusion de la toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1) ou d'entérotoxines,

2- le syndrome d'exfoliation généralisée (appelé aussi syndrome de Ritter chez le nouveau-né ou syndrome de la peau ébouillantée), avec sa forme mineure localisée, l'impétigo bulleux. Ces deux syndromes sont dus à la diffusion d'exfoliatines,

3- les pneumonies staphylococciques nécrosantes causées par des souches productrices de la leucocidine de Pantone Valentine (LPV)(1).

4- les infections cutanées primitives (principalement les furoncles) associées à des souches productrices de la LPV (2) .

5- les intoxications alimentaires staphylococciques secondaires à l'ingestion d'entérotoxines ; ces cas étant exceptionnellement rapportés au CNR ont été exclus de l'analyse.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

### Recueil des cas

La surveillance des infections staphylococciques a été effectuée à partir des souches qui nous ont été adressées spontanément par des biologistes de laboratoires hospitaliers et privés de France métropolitaine, entre janvier 2002 et décembre 2003. Les cas de toxémies staphylococciques ont été classés selon les renseignements cliniques et microbiologiques obtenus par un questionnaire joint à l'envoi des souches et après des entretiens téléphoniques avec les biologistes ou les cliniciens. La même méthode a été appliquée aux infections cutanées primitives adressées spontanément au CNR. Il n'existe bien entendu pas d'exhaustivité de cette déclaration.

### Bactériologie

L'identification de toutes les souches de *S. aureus* a été confirmée par un test de coagulation du plasma de lapin citraté et par la mise en évidence du "clumping factor". Les gènes codant les entérotoxines A à E et G à P, la TSST-1, les exfoliatines A et B et la leucocidine de Panton Valentine ont été mis en évidence par amplification génique (3).

## RÉSULTATS/ DISCUSSION

Du 1er janvier 2002 au 31 décembre 2003, 263 cas de toxémies staphylococciques provenant de 82 villes différentes ont été signalés par 106 laboratoires. Il s'agissait de 83 cas de choc toxique staphylococcique, 50 cas de scarlatine staphylococcique, 52 syndromes d'exfoliation généralisée, 47 cas d'impétigo bulleux et 41 cas de pneumonie nécrosante. Le nombre de cas déclarés par ville variait de 1 à 84 ; la ville à plus forte déclaration étant Lyon, siège du CNR.

En comparant ces résultats avec ceux des périodes de recensement antérieures (1994-1997 et 1998-2001) (4) (5), le relevé actuel a fait apparaître une augmentation du nombre de cas déclarés (111 cas/an en excluant les pneumonies qui n'étaient pas comptabilisées dans la période précédente contre 32 cas/an de 1994-97 et 84 cas/an de 1998-2001). L'incidence du choc toxique et de sa forme mineure la scarlatine, est toujours estimée en France à 50 cas par an, soit environ un cas par an et par million d'habitants. Ce chiffre reste inférieur à celui calculé aux États-Unis en 1986 qui avait déterminé une incidence de ces toxémies à 5,3 par an et par million d'habitants (6) et celui récemment rapporté dans l'état du Minnesota où depuis 2001 il semble y avoir une augmentation de l'incidence annuelle qui serait passée de 7 à 17 cas par million d'habitant (7). Ainsi, la fréquence d'identification des toxémies par le CNR est certainement sous-estimée pour plusieurs raisons : (i) l'absence de réseau formel de notification ; (ii) une certaine méconnaissance des possibilités de détection des toxines de *S. aureus* ; (iii) la détection de toxines réalisée par d'autres laboratoires sans notification secondaire du cas au CNR.

### **Sexe ratio et âge des cas**

L'analyse du sexe ratio des cas de toxémie à staphylocoque n'a pas montré de distribution particulière en fonction du sexe (sexe ratio de 0,9 pour le choc toxique staphylococcique, 1,2 pour la scarlatine staphylococcique, 0,9 pour le syndrome d'exfoliation généralisée, 0,8 pour l'impétigo bulleux et 1,9 pour la pneumonie nécrosante). Par contre, la moitié des cas de l'ensemble des toxémies staphylococciques signalés au CNR est survenue chez des enfants. Cependant l'âge de survenue des cas était différent en fonction des syndromes (Figure 1, Log Rank,  $P < 0.0001$ ). Les cas de syndrome d'exfoliation généralisée, d'impétigo bulleux et de scarlatine staphylococcique sont survenus surtout chez les jeunes enfants (médiane 3 ans, 2 ans, et 3 ans, respectivement), ceux de pneumonie nécrosante chez l'adulte jeune (médiane

14 ans), et ceux de choc toxique staphylococcique étaient répartis sur toute la vie (médiane 29 ans) (Figure 1).

### **Caractéristiques cliniques et microbiologiques des toxémies.**

#### **Choc toxique et scarlatine staphylococcique.**

Un forte proportion des chocs toxiques staphylococciques était d'origine iatrogène (32/83, 38,5%) et était principalement secondaire à une infection de site opératoire (orthopédique ou gynécologique), à une thrombophlébite sur cathéter veineux (Figure 2) à une pneumopathie nosocomiale et plus rarement à une infection urinaire sur sonde ou à une septicémie néonatale. Un cas est survenu dans les suites de transfusion de plaquettes contaminées par un donneur bactériémique avec une souche toxigène. Parmi les cas communautaires, 4 étaient menstruels ; ils se répartissaient sur les 3 années étudiées et impliquaient deux marques différentes de tampon vaginal. Pour les autres cas de choc toxique staphylococcique, la porte d'entrée de la toxémie était une infection cutanée, telle que des surinfections de brûlure, de plaie traumatique ou de varicelles, et des cellulites primitives ; ces cas étaient particulièrement fréquents en pédiatrie. Certains cas de choc toxique étaient survenus dans les suites d'une infection profonde, telles que des pneumonies, des infections ostéo-articulaires, des endocardites infectieuses ou des septicémies.

Pour les scarlatines staphylococciques, la majorité des cas était survenue également après infection cutanée, plus rarement après infection profonde ou infection iatrogène (Figure 2). Le point particulier de ces scarlatines est que dans 8 cas, l'éruption était survenue dans les suites d'une pharyngite d'allure virale avec surinfection par une souche de *S. aureus* toxigène.

Ainsi, la plupart des cas de choc toxique et de scarlatine staphylococcique était survenu comme une complication d'une infection suppurative primitive, le plus souvent cutanée (36 cas/133, 35%), plus rarement profonde (35 cas/133, 26%). Par ailleurs 40 cas (30%) étaient des infections secondaires survenant après un geste médical.

L'identification des toxines produites par les souches de *S. aureus* responsables de choc toxique et de scarlatine staphylococcique montre que seulement 51 des 133 souches produisaient de la TSST-1. Dans les autres cas, les souches produisaient au moins une entérotoxine (Tableau 1). Il est à noter que la plupart des souches de *S. aureus* produisaient simultanément de

nombreuses toxines superantigéniques comme cela est suggéré par l'analyse du génome de *S. aureus* (8). Par ailleurs, les souches responsables de quatre cas de choc toxique staphylococcique produisaient aussi de la LPV. Il s'agissait d'un cas d'infection cutanée, de deux cas de septicémies compliquées de multiples abcès et d'une ostéo-arthrite. La production de LPV est associée à la survenue de telles infections suppuratives (4).

### **Syndrome d'exfoliation généralisée et impétigo.**

Parmi les syndromes d'exfoliation, une seule épidémie a été déclarée, correspondant à 3 cas d'impétigo bulleux survenus dans une maternité. Tous les autres cas étaient communautaires et sporadiques. Pour les cas de syndrome d'exfoliation généralisée, les souches toxigènes ont été retrouvées au niveau de la sphère ORL (nez, gorge : 18 cas), de lésions cutanées surinfectées notamment péri-nasal (29 cas) ou dans les larmes avec conjonctivite associée (1 cas). Dans 3 cas, la souche toxigène a été aussi retrouvée dans les hémocultures ; il s'agissait dans un cas d'une endocardite infectieuse, dans un autre d'une surinfection de lésions de varicelle ; Il est probable que dans le troisième cas, la bactériémie avait un point de départ rhino-pharyngé ou une lésion cutanée surinfectée. Dans les cas d'impétigo bulleux, la souche toxigène a été constamment retrouvée dans la lésion cutanée. Dans deux cas, l'impétigo bulleux était survenu après surinfection de varicelle

L'examen des souches isolées du rhinopharynx des enfants présentant un syndrome d'exfoliation généralisée et de lésions cutanées chez les enfants présentant un impétigo bulleux, a montré que la production d'exfoliatine A (ETA) et/ou B (ETB) était associée à la survenue de syndrome d'exfoliation généralisée. La production de la nouvelle toxine ETD a été détectée dans un cas d'impétigo bulleux ; cette souche ne produisait pas les autres exfoliatines (Tableau 1). Il n'existait pas de relation entre le type d'exfoliatine et le type de lésion bulleuse. Enfin dans 4 cas, ni ETA ni ETB n'ont été détectées. Pour ces cas, il est probable que de nouvelles toxines exfoliantes soient à l'origine des lésions cutanées.

### **Pneumonie nécrosante.**

Dix huit et vingt trois nouveau cas nous ont été signalé en 2002 et 2003. L'augmentation du nombre de cas déclaré est peut-être en rapport avec une

meilleure connaissance de cette maladie par la communauté médicale suite à l'article publié en 2001 dans le Lancet (1). Parmi ces nouveaux cas, un nombre très limité est associé à des souches résistantes à la méticilline (1 cas en 2002, 2 cas en 2003). Si l'on analyse la cohorte de 51 cas de pneumonies nécrosantes survenus entre 1998 et 2004 pour lesquels nous disposons d'informations complètes, les cas étaient tous d'origine communautaire et sont survenus le plus souvent après un épisode infectieux viral rhino-pharyngé (68% des cas) mais parfois dans les suites d'une infection cutanée primitive (15,6% des cas). Les cas ont été hospitalisés d'emblée en unité de soins intensifs avec des signes de détresse respiratoire et de choc. Des hémorragies pulmonaires ont été observées dans 42% des cas. La radiographie pulmonaire a montré des signes de pneumonies localisées ou diffuses sous forme d'infiltrats multinodulaires et/ou avec des signes d'épanchement pleural. Le diagnostic bactériologique de pneumonies à *S. aureus* producteur de LPV a été réalisé à partir de prélèvements broncho-pulmonaires et/ou pleuraux ; les hémocultures n'étaient positives que dans 50% des cas. Le décès est survenu dans 47,1% des cas, le plus souvent rapidement (médiane de survenue de 4 jours). Les facteurs plus particulièrement associés à la mortalité en analyse univariée étaient la survenue d'une hémoptysie (moyenne de survie si présent 2 jours, si absent 35 jours,  $p < 0,001$ ), l'existence d'un rash scarlatiniforme (moyenne de survie si présent 1 jour, si absent 21 jours,  $p = 0,06$ ), un syndrome de détresse respiratoire aigu (moyenne de survie si présent 6 jours, non calculable si absent,  $p = 0,03$ ), un rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  très abaissé = 57 (survivant = 147,  $p = 0,013$ ), une leucopénie moyenne à 3,49 G/L (survivant = 10,38,  $p < 0,001$ ), une thrombopénie moyenne à 123 G/L (survivant = 271 G/L,  $p = 0,01$ ), une élévation de la créatininémie  $\geq 258,3 \mu\text{mol/L}$  (survivant 93,2,  $p = 0,009$ ). L'histopathologie sur les prélèvements autopsiques a montré une nécrose extensive de l'épithélium à la fois laryngée, trachéale et bronchique, une destruction des cloisons septales inter-alvéolaires et la présence de nombreux cocci.

### **Infection cutanée primitive et résistance à la méticilline.**

Cent vingt et un cas d'infections cutanées primitives à type de furonculose chronique ou de cellulite extensive ont été rapportées au CNR. Quinze de ces cas ont été reliés à l'épidémie survenue dans une même région entre octobre 1999 et février 2003 et qui a atteint 67 patients appartenant à 12 familles différentes. Les quinze cas correspondant à la période 2002-2003

appartenait à 9 familles différentes et pouvaient être relié soit à un passage dans la même maternité, soit correspondaient à des enfants de familles différentes gardés par la même nourrisse. En dehors de cette épidémie, tous les autres cas étaient communautaires et incluent quatre épidémies intra familiales et des cas sporadiques. Le nombre de souches productrices de LPV était de 102 dont 54 résistantes à la méticilline. Depuis leur apparition en 1998-2000, le taux de souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline responsable d'infection communautaire ne cesse d'augmenter : 40% en 2002 et 61% en 2003 (Chi2 p=0.015). L'analyse du profil toxinique et du profil de restriction de l'ADN chromosomique de ces souches résistantes à la méticilline montre qu'il s'agit dans 53 cas de la souche « CA-MRSA » (*community acquired MRSA*), identique à celle décrite précédemment (*agr3*, PVL+ *mecA*+) (9). L'autre souche correspond à l'un des clones de « CA-MRSA » décrit aux Etats-Unis et possède le profil (*agr1*, PVL+, *mecA*+) . Les souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline et responsables d'infections communautaires ont également été caractérisées au niveau de leur fond génétique par séquençage nucléotidique de 7 gènes de ménage. On a ainsi confirmé que ces souches correspondaient à l'émergence d'un nouveau clone, totalement différent des souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline responsables d'infections nosocomiales. Pour valider cette observation, nous avons analysé une population de 117 souches de *S. aureus* communautaires et résistantes à la méticilline, provenant d'Europe, des USA, d'Australie et de Nouvelle-Zélande. Ainsi, il a été montré que dans des fonds génétiques différents et propre à chaque continent, ces nouveaux clones avaient tous en commun les gènes codant le leucocidine de Panton Valentine et une cassette de résistance à la méticilline de type IV (10).

### **Evolution de la résistance a la méticilline chez les souches responsables de toxémie**

Face à la diffusion de la résistance à la méticilline dans les infections d'origine communautaire, nous avons initié en 2002 une surveillance systématique de la cette résistance chez les souches responsables de toxémie. Contrairement à ce que l'on observe avec les souches LPV-positives responsables d'infection communautaire, nous n'avons pas observé d'augmentation significative de la résistance à la méticilline chez les souches productrices de TSST-1, d'entérotoxines (SEA à SEL) ou de LPV responsable de toxémie. Nous observons au contraire une légère diminution (non significative) de la résistance

à la métiline chez les souches productrices de SEA ou de SEH, responsables de toxémie.

**Conclusion.**

Le Centre National de Référence des Staphylocoques participe à la surveillance épidémiologique des infections toxiques staphylococciques en France. Malgré les imperfections de cette surveillance basée sur une déclaration volontaire, la comparaison avec les années antérieures a permis de montrer la stabilité de certaines maladies (maladies associées aux superantigènes et aux exfoliatines) et l'apparition de phénomènes émergents associés à des souches productrices de la leucocidine de Panton Valentine, comme les pneumonies nécrosantes dues à des souches sensibles à la métiline et les infections cutanées primitives dues à des souches de plus en plus fréquemment résistantes à la métiline bien qu'identifiées en milieu communautaire.

-

Tableau 1. Toxines produites par les souches de *S. aureus* responsables de toxémies en 2002 et 2003.

Toxines détectées	Toxémies staphylococciques (263 cas)				
	Choc toxique (83 cas)	Scarlatine staphylococcique (50 cas)	Syndrome d'exfoliation généralisée (52 cas)	Impétigo bulleux (47 cas*)	Pneumonie nécrosante (41 cas)
TSST-1	36	15	0	0	1
SEA	30	15	1	1	2
SEB	9	7	3	0	5
SEC	22	12	2	3	2
SED et SEJ	19	7	0	0	1
SEE	0	0	0	0	0
SEG et I	88	33	44	28	16
SEH	20	6	0	0	2
SEK	3	5	0	0	7
SEL	21	13	2	1	1
ETA	0	2	43	38	0
ETB	0	2	33	14	0
ETD*	1	0	0	1	0
LPV	4	0	0	1	41

TSST-1, toxine du choc toxique staphylococcique, SEA à SEI ; entérotoxine staphylococcique A à I ; ETA, ETB et ETD, exfoliatine A, B et D; LPV, leucocidine de Panton Valentine.

\* dans 2 cas de syndrome d'exfoliation généralisée et 2 cas d'impétigo bulleux, aucune toxine spécifique au syndrome n'a été détectée. La recherche d'ETD n'a été réalisée qu'en 2003.

**Tableau 2 :** Evolution de la résistance à la méticilline en fonction de l'habillage toxinique des souches de *S.aureus*

toxine	nb de souches <i>mecA</i> + / nombre total de souche dans l'année (%)		
	Année 2002	Année 2003	Chi 2
<i>tst</i>	5/21 (24%)	2/31(6%)	NS
<i>sea</i>	15 /24 (62%)	6/25(24%)	0.01
<i>seb</i>	4 /14(28%)	2/10 (20%)	NS
<i>sec</i>	4 / 12(33%)	3/29(10%)	NS
<i>sedj</i>	11/14(78%)	4/13(31%)	NS
<i>seg, sei, sem, sen</i> et <i>seo</i>	11/102(11%)	4/107(4%)	NS
<i>seh</i>	1/11 (9%)	1/17(6%)	NS
<i>sek</i>	1/7(14%)	2/8(25%)	NS
<i>sel</i>	6/11(55%)	2/27(7%)	0.03
<i>lukS lukF</i>	1/23(4%)	4/23(17%)	NS
<i>eta</i>	0/41(0%)	0/42(0%)	NS
<i>etb</i>	0/25(0%)	0/24(0%)	NS
<i>etd</i>	ND	1/2(50%)	NS

## LEGENDE DES FIGURES

Figure 1. Age de survenue des cas de toxémie staphylococcique

Figure 2. Circonstances de survenue des chocs toxiques staphylococciques et des scarlatines staphylococciques

## REFERENCES

1. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002;359:753-9.
2. 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;29(5):1128-32.
3. Jarraud S, Peyrat MA, Lim A, Tristan A, Bes M, Mougel C, et al. *egc*, a highly prevalent operon of enterotoxin gene, forms a putative nursery of superantigens in *Staphylococcus aureus*. *J Immunol* 2001;166(1):669-77.
4. Lina G, Etienne J, Vandenesch F. Les syndromes toxiques staphylococciques en France de 1994 à 1997. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 1998;17:69-70.
5. Lina G, Bes M, Jarraud S, Gillet Y, Etienne J, Vandenesch F. Données du Centre National de Référence des Toxémies à Staphylocoques de 1998 à 2001. *Surveillance Nationale des Maladies Infectieuses* 2003:287-290.
6. Chesney P. Toxic Shock syndrome. In: Crossley K, Archer G, editors. *The staphylococci in human disease*. New York, NY: Crurchill Livingstone; 1997. p. 509-25.
7. Schlievert PM, Tripp TJ, Peterson ML. Reemergence of staphylococcal toxic shock syndrome in Minneapolis-St. Paul, Minnesota, during the 2000-2003 surveillance period. *J Clin Microbiol* 2004;42:2875-6.
8. Kuroda M, Ohta T, Uchiyama I, Baba T, Yuzawa H, Kobayashi I, et al. Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001;357(9264):1225-40.
9. Dufour P, Gillet Y, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Floret D, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 2002;35:819-24.
10. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003;9(8):978-84.