



HAL
open science

Infections ostéo-articulaires communautaires à Staphylococcus aureus sécréteur de la Leucocidine de Panton-Valentine chez l'enfant

Pauline Lethellier

► **To cite this version:**

Pauline Lethellier. Infections ostéo-articulaires communautaires à Staphylococcus aureus sécréteur de la Leucocidine de Panton-Valentine chez l'enfant. Médecine humaine et pathologie. 2010. dumas-00623749

HAL Id: dumas-00623749

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00623749>

Submitted on 15 Sep 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2010

N°

**Infections ostéo-articulaires
communautaires à *Staphylococcus
aureus* sécréteur de la Leucocidine de
Panton-Valentine chez l'enfant.**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

PAULINE LETHELLIER

Née le 14 février 1981 à Ivry sur Seine

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE
Le 15 octobre 2010

DEVANT LE JURY COMPOSES DE:

Président du jury:

M. le Professeur DEBILLON

Membres du jury:

Mme le Docteur LORROT

Mme le Docteur BOST BRU

M. le Professeur PLANTAZ

M. le Professeur MERLOZ

REMERCIEMENTS

A Madame le Docteur Mathie LORROT,

Je vous remercie d'avoir dirigé cette thèse. Merci pour votre aide, votre rigueur, vos conseils et votre disponibilité au long de ce travail.

Veillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Thierry DEBILLON,

Je vous remercie pour la richesse de votre enseignement.

Vous me faites l'honneur de présider et juger cette thèse.

Veillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude.

A Madame le Docteur Cécile BOST BRU,

Je vous remercie pour la richesse de votre enseignement et votre gentillesse.

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Veillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur Dominique PLANTAZ,

Je vous remercie pour la richesse de votre enseignement

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Veillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur Philippe MERLOZ

Vous me faites l'honneur de vous intéresser à ce travail et de juger cette thèse.

Veillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur Georges-François PENNECOT et à Monsieur le Docteur Brice ILHARREBORDE du service d'orthopédie pédiatrique de l'hôpital Robert Debré.

Je vous remercie de m'avoir permis d'étudier vos dossiers et pour votre aide dans l'analyse des données des patients.

A Monsieur le Professeur Edouard BINGEN et à Madame le Docteur Catherine DOIT du service de microbiologie de l'hôpital Robert Debré.

Je vous remercie pour votre disponibilité, votre aide et précieux conseils.

A Cathy PHILLIPPE, pour sa précieuse aide en statistique.

A Marie-Noelle GEBALA et Isabelle LEMOAL pour m'avoir sorti tous ces dossiers !

A Marie LETHELLIER, pour son aide en informatique.

A mes parents,

A Marie-Paule,

A Gabriel.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	2
SOMMAIRE	4
RESUME	5
INTRODUCTION	7
METHODES	9
Définitions.....	9
Méthode de recueil.....	10
Méthode Bactériologique	13
Méthode statistique :.....	13
RESULTATS	14
Population.....	14
Caractéristiques démographiques.....	14
Microbiologie.....	17
Traitement	17
Analyse des complications	18
Complications initiales:	19
Complications secondaires:.....	20
Comparaison du groupe LPV+ et LPV-	21
DISCUSSION	25
CONCLUSION	30
ANNEXE	32
BIBLIOGRAPHIE	36

RESUME

Pré-requis et objectif : Le germe majoritairement en cause dans les infections ostéo-articulaires (IOA) communautaires de l'enfant est *Staphylococcus aureus*, germe parfois sécréteur d'une toxine impliquée dans des IOA plus sévères, la Leucocidine de Pantou-Valentine (LPV). Cette étude a pour objectif de décrire les caractéristiques cliniques des IOA à *Staphylococcus aureus*. Nous avons décrit les complications survenant au cours de la prise en charge de ces infections et nous avons cherché à identifier des facteurs de risque de complications.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective concernant les enfants de 0 à 18 ans hospitalisés à l'hôpital Robert Debré entre avril 2000 et mai 2010 pour une IOA à *S. aureus*.

Résultats : Soixante treize enfants ont été inclus : 29 enfants ont présenté une arthrite, 32 enfants ont présenté une ostéomyélite et 12 enfants une ostéoarthrite. L'âge moyen des enfants est de 8,3 ans. Quatre vingt huit pour-cent des *S. aureus* sont sensibles à la métilciline. La LPV a été recherchée dans 79 % des souches de *S. aureus*, 28% des *S. aureus* analysés sont sécréteurs de la LPV.

Quarante neuf pour-cent des enfants ont présenté des complications. Ces complications sont initiales (dans les 5 premiers jours d'hospitalisation) pour 29 enfants. Elles sont secondaires (après les 5 premiers jours) pour 15 enfants. Parmi les enfants ayant présenté des complications initiales et/ ou secondaires on observe de façon significative plus de *S. aureus* sécréteurs de LPV.

Parmi les enfants ayant une IOA à *S. aureus* sécréteur de LPV (LPV+), 68% ont présenté des complications, versus 38% dans le groupe LPV-, ($p < 0,001$). La

survenue d'abcès des tissus mous, d'abcès sous-périostés, de cellulite, de pneumopathie et de thrombophlébite est augmentée de façon significative dans le groupe LPV+ ($p < 0,05$).

Conclusion : Les IOA à *S. aureus* sont compliquées dans la moitié des cas. La présence de la LPV est associée à 62 % de complications, confortant son rôle dans la survenue de ces complications.

INTRODUCTION

Staphylococcus aureus est le germe majoritairement en cause dans les infections ostéo-articulaires (IOA) communautaires de l'enfant[1]. Parmi les toxines synthétisées par *S. aureus*, une a été associée à des infections particulièrement sévères [2-3] touchant des enfants sains, la toxine de Pantone-Valentine (LPV). Cette toxine est produite par de nombreux clones de *S. aureus* qu'ils soient sensibles ou résistants à la méticilline. Aux Etats-Unis la majorité des souches sont résistantes, alors qu'en Europe elles restent majoritairement sensibles à la méticilline. Un certain nombre de clones émergent dans différentes régions du monde, le plus connu est le clone USA300 très présent aux Etats-Unis[4].

La LPV lyse les leucocytes en formant des pores dans la membrane de surface ce qui entraîne une libération d'enzymes et de médiateurs de l'inflammation via un afflux calcique intracellulaire. La formation de ces pores nécessite les 2 composants de la toxine (LukS-PV et LukF-PV). Elle conduit également à la mort cellulaire par nécrose ou apoptose [5-6]. Son action sur la nécrose et l'apoptose des polynucléaires neutrophiles est dépendante de sa concentration plasmatique [7]. La synthèse d'anticorps anti LPV a été montrée par Gillet et al.[8]

L'implication de cette toxine est bien connue dans les pneumopathies nécrosantes [9] et les infections cutanées superficielles et profondes : Les pneumopathies nécrosantes à *S. aureus* sécréteurs de LPV (*S. aureus* LPV+) sont très sévères et présentent un taux de mortalité plus élevé, de l'ordre de 37 % [10-11]. De la même façon les infections musculo-cutanées à *S. aureus*

sécréteurs de LPV sont particulièrement récidivantes[12], elles sont associées à la formation d'abcès[13-14] et elles sont plus sévères [15].

Dans le cas des IOA, la présentation clinique plus sévère avec *S. aureus* LPV + a déjà été décrite par une étude américaine en 2005 par Bocchini et al. [16] et par une étude française en 2007 par Gillet et al.[17-18]. La nécessité d'un traitement prolongé et la survenue de complications locales plus fréquentes ont été décrites par Gillet et al. Ces 2 études n'ont pas analysé d'autres facteurs de risque de complications et n'ont pas détaillé la survenue de ces complications au cours du traitement.

Cette étude a pour but de décrire le mode de présentation des IOA à *S. aureus* et de détailler les complications survenant lors de leur prise en charge. Nous avons recherché les différentes complications (abcès des parties molles, abcès sous-périosté, abcès intra osseux, cellulite et/ou myosite, une luxation septique, récurrence d'une arthrite après arthrotomie et la récurrence d'abcès après drainage, choc septique, pneumopathie ou pleuropneumopathie, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, endocardite, une autre localisation ostéo-articulaire), précisé leur délai de survenue par rapport au début de la prise en charge (< 5 jours ou > 5 jours). Nous avons recherché des facteurs expliquant la survenue de ces complications : présence de la LPV, antibiothérapie initiale inefficace, retard à la mise en route du traitement.

METHODES

Pour cette étude rétrospective, nous avons repris, dans le service de bactériologie du Pr Bingen (Service bactériologie hôpital Robert Debré), la liste des enfants de 0 à 18 ans hospitalisés à Robert Debré entre avril 2000 et mai 2010 pour lequel *S. aureus* a été isolé sur les liquides articulaires, les liquides d'abcès et les hémocultures et pour lesquels un diagnostic d'IOA a été posé.

Définitions

1. Les IOA à *S. aureus* ont été définies comme une IOA certaine si elles correspondent à :
 - Une arthrite diagnostiquée par une présentation clinique et/ou radiologique pour laquelle *S. aureus* a été retrouvé sur le liquide articulaire ou sur une hémoculture, soit
 - Une ostéomyélite évoquée par une présentation clinique et confirmée par un examen d'imagerie (échographie, scanner, IRM, ou scintigraphie osseuse), pour laquelle *S. aureus* a été isolé sur une biopsie osseuse, un liquide d'abcès ou une hémoculture, soit
 - Une ostéoarthrite.
2. Nous avons choisi d'exclure les patients ayant des symptômes de plus de 2 mois.
3. L'antibiothérapie initiale doit avoir été débutée dans les 24 premières heures de l'hospitalisation et être active sur *S. aureus*, à savoir :
 - ceftriaxone,
 - cefamandole,

- céfotaxime,
- oxacilline,
- amoxicilline-acide clavulanique,
- fosfomycine,
- rifampicine.

4. Ont été exclus des patients présentant une plaie intra articulaire ou intra osseuse, les ostéomyélites chroniques selon la définition de Waldvodel[19] (ostéomyélite évoluant sur plusieurs mois ou années, caractérisée par la persistance d'une inflammation résiduelle, des séquestres osseux et des fistules).

Méthode de recueil

Les données ont été recueillies à partir des dossiers de chaque patient, sur une fiche de recueil standardisée (annexe 1).

Les critères analysés concernent:

- Les données démographiques et d'anamnèse: sexe, âge, terrain favorisant, antécédent de plaie sans effraction articulaire, ou traumatisme, durée de la fièvre et de l'impotence fonctionnelle avant la prise en charge.
- Les données cliniques: fièvre maximale dans les 24h entourant de début d'hospitalisation, la localisation, le caractère unique ou multiple, l'atteinte articulaire ou osseuse ou mixte.
- Les données biologiques: C Protéine Réactive (CRP), le fibrinogène maximum dans les 3 premiers jours et les leucocytes, les polynucléaires

neutrophiles (PNN) et plaquettes minimum dans les 3 premiers jours. La procalcitonine (PCT) trop peu disponible n'a pas été analysée.

- Les données d'imagerie : radiographie, échographie, tomodensitométrie, IRM, scintigraphie osseuse.
- Les données bactériologiques : hémocultures dans les premières 48h, liquide articulaire, liquide d'abcès ou biopsie osseuse, ainsi que les résultats de l'antibiogramme.
- Les données de l'antibiothérapie : antibiotique, posologie, durée de l'administration intraveineuse (IV) et per os (PO). L'antibiothérapie est considérée efficace lorsqu'elle est active sur le germe isolé sur l'antibiogramme et utilisée aux posologies recommandées sur le GPIIP [20]:
 - oxacilline : 150 à 200 mg/kg/j
 - amoxicilline-ac clavulanique: 150 mg/kg/j
 - céfamandole : 100 à 140 mg/kg/j
 - cefotaxime : 150 à 200 mg/kg/j
 - clindamycine : 30 à 40 mg/kg/j
 - fosfomycine : 150 à 200 mg/kg/j
 - rifampicine : 20 mg/kg/j
 - vancomycine : 40 à 60 mg/kg/j
- Les données sur la prise en charge chirurgicale : ponction seule, arthrotomie, arthroscopie, mise à plat d'un abcès, curetage osseux ;
- Les données sur l'évolution : la durée de la fièvre après le début de l'antibiothérapie, la survenue de complications ainsi que le délai, le passage en réanimation.

Les infections sont initiales si elles surviennent dans les 5 jours après le début de l'hospitalisation, et secondaires si elles surviennent après 5 jours.

Les complications des IOA peuvent être locales comme la survenue de

- un abcès des parties molles,
- un abcès sous-périosté,
- un abcès intra osseux,
- une cellulite et/ou myosite (diagnostiquée sur l'imagerie),
- une luxation septique,
- la récurrence d'une arthrite après arthrotomie et la récurrence d'abcès après drainage.

Elles peuvent être également générales, comme

- un choc septique,
- une pneumopathie ou pleuropneumopathie,
- une thrombose veineuse profonde,
- une embolie pulmonaire,
- une endocardite,
- une autre localisation ostéo-articulaire,
- le décès.

Les géodes osseuses au cours de l'ostéomyélite ne sont pas considérées comme des complications.

Méthode Bactériologique

Tous les patients pris en charge ont fait l'objet d'au moins une hémoculture périphérique (Flacon Aérobie FAN Bact/Alert, Biomérieux®). En cas de ponction articulaire ou osseuse, le prélèvement est ensemencé d'une part directement par l'opérateur dans un flacon d'hémoculture (Flacon Aérobie FAN Bact/Alert, Biomérieux®), et d'autre part, un échantillon est adressé au laboratoire pour culture standard. Les flacons d'hémoculture et les cultures standards sont incubés à 37°C pour une période de 6 et 10 jours, respectivement. L'identification du *S. aureus* et l'antibiogramme sont effectués par technique classique. L'interprétation de l'antibiogramme est effectuée selon les recommandations du CA-SFM. La mise en évidence du gène codant pour la leucocidine de Panton Valentine est effectuée par PCR du gène *LukF*.

Méthode statistique :

Les variables ont été analysées par un test de Man-Whitney pour les données continues non paramétriques, et par un test de Fisher ou Chi deux pour les données nominales (logiciel StatView). Les valeurs de $p \leq 0,05$ notent une différence significative.

Population

Caractéristiques démographiques

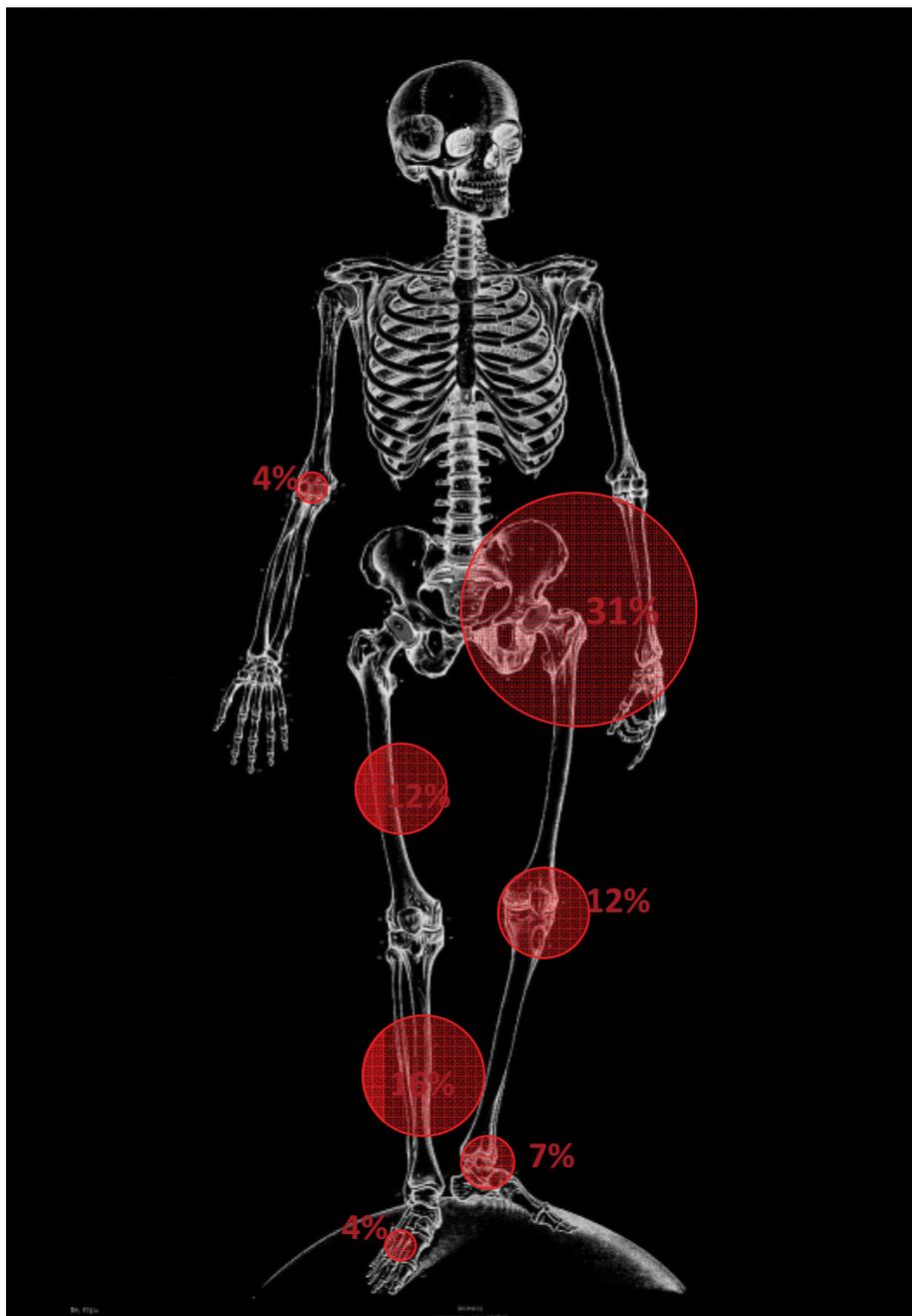
Soixante dix neuf patients ont présenté une IOA communautaire à *S. aureus* entre janvier 2000 et mai 2010. Six enfants ont été exclus : 1 enfant pour plaie intra articulaire avec matériel d'ostéosynthèse dans les suites d'un accident de la voie publique (AVP), 5 enfants pour données manquantes. Au total 73 patients ont été inclus.

Le sex ratio est de 46 garçons pour 27 filles. L'âge médian est de 8,7 ans (6 mois à 17 ans et demi). Les résultats sont résumés dans le tableau 1.

Parmi ces 73 patients, trois présentent des antécédents médicaux (une enfant une drépanocytose avec déficit en G6PD, un enfant une hémophilie et un autre un déficit immunitaire avec une infection à CMV). Trois patients ont eu une varicelle dans le mois qui a précédé.

Sept patients (10%) ont eu une plaie sans effraction de l'articulation ou de l'os dans les mois précédents, 23 (31%) enfants ont eu un traumatisme dans les 15 jours précédent l'hospitalisation. Un enfant a présenté une arthrite dans les suites d'une septicémie à point de départ d'un cathéter jugulaire.

Figure 1: Répartition des IOA



Les localisations sont pour 23 (31,5%) enfants à la hanche, 12 (16,4%) au tibia, 9 (12,3%) au genou, 9 (12,3%) au fémur, 5 (7%) à la cheville, 3 (4%) au coude, 3 (4%) le pied, 1 à l'omoplate, 1 aux vertèbres, 1 à la clavicule, 1 au péroné, 1 au poignet, 1 à l'épaule, 1 à l'arcade pubienne, 1 à l'humérus, 1 à la main.

La durée de l'impotence fonctionnelle avant l'hospitalisation est en moyenne de 5,8 jours et de la fièvre de 2,2 jours. Neuf enfants (12%) ne présentent pas de fièvre.

Tableau 1: Caractéristiques cliniques et biologiques des enfants présentant une IOA communautaire à *S. aureus*.

	Total inclus n=73
Sexe	
Fille: n (%)	27 (37%)
Garçon: n (%)	46 (63%)
Age (années)	
Moyenne (+/- écart type)	8,34 (+/- 4,82)
Médiane (extrêmes)	8,71 (0,52- 17,82)
Type infection	
Arthrite: n (%)	29 (39,7%)
Ostéomyélite: n (%)	32 (43,8%)
Ostéoarthrite: n (%)	12 (16,5%)
Durée Fièvre avant prise en charge (jours)	
Médiane (extrêmes)	2 (0-14)
Durée impotence fonctionnelle avant prise en charge (jours)	
Médiane (extrêmes)	3 (0-61)
Présentation initiale	
Fièvre Moyenne (°C)	38,9 (+/-1)
CRP max ≤ 3j (mg/l): Médiane (extrêmes)	86 (9-376)
Fibrinogène max ≤3j (g/l):Médiane (extrêmes)	7 (2-13)
Leucocytes min ≤ 3j (G/l): Médiane (extrêmes)	8350 (2600-28900)
Plaq min ≤ 3j (G/l): Médiane (extrêmes)	280000 (36000-750000)
Evolution	
Durée d'hospitalisation (j): Médiane (extrêmes)	11 (5-68)
Durée de l'antibiothérapie (j): Médiane (extrêmes)	42 (29-240)
Durée de la fièvre après début ATB (j): Médiane (extrêmes)	2 (0-30)
Nombre d'enfant ayant présenté ≥1 complication : n (%)	35 (49%)

Microbiologie

Dans notre étude, 64 patients (88%) présentent une IOA à *S. aureus* sensibles à la méticilline et 9 patients (12%) à *S. aureus* résistant à la méticilline.

Parmi les 73 cas d'IOA à *S. aureus*, 15 (21%) n'ont pas été déterminés pour la présence de LPV (LPV indéterminée). Sur les 58 cas pour lesquels la LPV a été déterminée, 16 (28%) sont sécréteurs de LPV et 42 (72%) non sécréteurs. Parmi les *S. aureus* LPV indéterminées, aucun ne concernent les années 2008 à 2010. Avant 2008 la recherche n'était pas systématique.

Sur les 16 *S. aureus* LPV+ retrouvés, 3 (19%) sont résistants à la méticilline.

Parmi les 9 *S. aureus* résistants à la méticilline,

- 3 sont LPV+,
- 4 sont LPV- et
- pour 2, la présence de LPV n'est pas déterminée.

Traitement

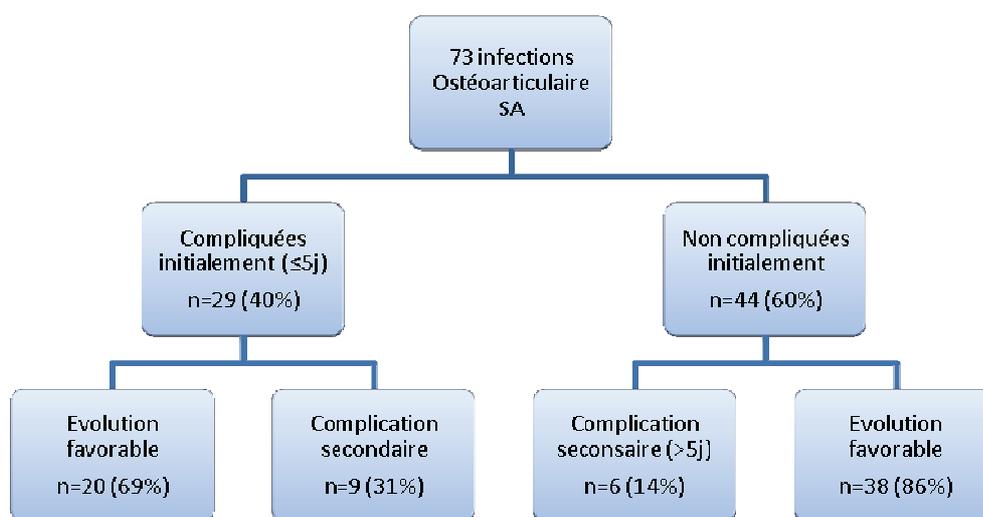
Tous les traitements antibiotiques ont été débutés dans les 48h de l'hospitalisation et ont été initiés par voie intra veineuse pour un minimum de 5 jours. Tous les enfants ont reçu une antibiothérapie active vis-à-vis de *S. aureus*. L'antibiothérapie utilisée est pour

- 42 patients (58%) claforan-fosofomycine,
- 15 (20%) claforan - vancomycine,
- 6 (8%) céphalosporine seule,
- 5 (7%) vancomycine avec clindamycine ou rifampicine,
- 2 (3%) oxacilline seule,
- 2 (3%) vancomycine – oxacilline,
- 1 (1%) oxacilline – Rifampicine.

Analyse des complications

Parmi les complications, nous avons séparé d'un coté les complications initiales pouvant être observées à l'arrivée jusqu'au 5^{ème} jour d'hospitalisation, de l'autre les complications secondaires survenant après 5 jours d'hospitalisation. La population est représentée sur la figure 1.

Fig. 1: Répartition des complications



Complications initiales:

Vingt neuf des patients (40%) ont présenté une complication.

Nous avons analysé la présence de complications en fonction : de l'âge, du délai de prise en charge depuis le début des symptômes, de la résistance à la méticilline et de la présence de toxine. Seule la présence de LPV apparait comme un facteur de risque significatif dans la survenue de complications initiales : 50% dans le groupe complication, versus 9% dans le groupe sans complication ($p < 0,001$) (tableau 2).

Tableau 2 : Complications initiales (survenant dans les 5 premiers jours) chez les enfants présentant une IOA à *S aureus*.

n total = 73	Complication initiale n=29	Pas de complication initiale n=44	p
Age (années): moyenne	8,89 (+/- 4,62)	7,99 (+/- 4,92)	0,43
Durée impotence fonctionnelle (j): moyenne	6,21 (+/- 11,12)	5,44 (+/- 12,68)	0,0586
SAMR: n (%)	3 (10,3 %)	6 (13,6%)	>0,9999
LPV +: n (%) (n total=58)	13/26 (50%)	3/32 (9%)	0,0009***

*si < 0,05, ** si < 0,01, *** si < 0,001. La comparaison des 2 groupes en fonction de la LPV a été réalisée avec 58 patients (le groupe LPV indéterminé ayant été retiré)

Complications secondaires:

Quinze des patients (21%) ont développé des complications secondaires. De la même façon, nous avons analysé la présence de complications en fonction : de l'âge, du délai de prise en charge depuis le début des symptômes, de la résistance à la méticilline, de la présence de toxine, de l'adaptation de l'antibiothérapie (posologie, antibiothérapie efficace sur les SAMR pour les cas de résistance et utilisation de clindamycine ou rifampicine pour les *S. aureus* LPV+).

Le délai de prise en charge depuis le début des symptômes est de 8,6 jours dans le groupe d'enfants présentant des complications et de 5 jours dans l'autre groupe ($p < 0,01$). Ce délai joue un rôle significatif dans la survenue de complications secondaires (tableau 3).

La LPV est présente dans 54% des complications secondaires versus 20% dans l'autre groupe, différence apparaissant de façon significative ($p < 0,05$). Tous les IOA à SAMR ont été traités par une antibiothérapie adaptée. Nous avons observé que dans le groupe sans complication secondaire avec *S. aureus* LPV+, aucun patient n'avait bénéficié d'un traitement antitoxinique dans les 48h.

Tableau 3 : Complications secondaires (survenant après 5 jours) chez les enfants présentant une IOA à *S. aureus*.

n total = 73	Complication secondaire	Pas de complication secondaire	p
	n=15	n=58	
Age (années): moyenne	9,7 (+/- 4,61)	7,99 (+/- 4,82)	0,2688
Durée impotence fonctionnelle (j): moyenne	8,6 (+/- 14,2)	5 (+/- 11,3)	0,0054**
SAMR: n (%)	2 (13,3%)	7 (12%)	>0,9999
ATB aux posologies inférieures aux recommandations: n (%)	4 (27%)	21 (36%)	0,1225
LPV +: n (%) (n total=58)	7/13 (54%)	9/45 (20%)	0,031*
Pas d'utilisation de la clindamycine ou rifampicine dans les 48h pour les LPV+: n (%) (n total= 16)	4/7 (57%)	9/9 (100%)	0,0625

La comparaison des 2 groupes en fonction de la LPV a été réalisée avec 58 patients (le groupe LPV indéterminé ayant été retiré) et la comparaison des 2 groupes en fonction de l'utilisation de la clindamycine ou rifampicine a été réalisée avec 16 patients (groupe *S. aureus* LPV+).

Ces premiers résultats sur *S. aureus* LPV+ et complications nous ont amenés à comparer les patients avec *S. aureus* LPV+ et ceux avec *S. aureus* LPV-.

Comparaison du groupe LPV+ et LPV-

Cette analyse a été réalisée avec 58 patients, le groupe LPV indéterminée ayant été retiré (tableau 4).

La démographie des 2 groupes est comparable : on observe 69% (n=11) de garçons dans le groupe LPV+ et 60% (n=25) dans le groupe LPV-, l'âge moyen est de 11 ans dans le groupe LPV+ et de 8 ans dans le groupe LPV-.

Dans le groupe LPV+, on observe 25% d'arthrite, 50% d'ostéomyélite et 25% d'ostéoarthrite. La fièvre moyenne dans les 24 heures entourant l'hospitalisation est comparable dans les 2 groupes (39°). Par contre on observe une durée de l'impotence fonctionnelle avant la prise en charge plus longue dans le groupe LPV+ (moyenne de 13 jours) que dans le groupe LPV- (moyenne de 3 jours) ($p<0,01$).

Concernant le syndrome inflammatoire, on retrouve une différence significative sur la CRP qui est en moyenne à 234mg/l dans le groupe LPV+ et 104mg/l dans le groupe LPV- ($p<0,005$). Le fibrinogène n'est pas significativement différent dans les 2 groupes. On ne retrouve pas de leuco ou neutropénie dans le groupe LPV+ ; au contraire on observe une élévation des leucocytes dans les 3 premiers jours plus importante dans le groupe LPV+ et ce de façon significative ($p<0,01$).

L'évolution diffère par la durée de la fièvre après le début de l'antibiothérapie de façon significative. Elle est de 9 jours dans le groupe LPV+ et 3 jours en moyenne dans l'autre groupe ($p<0,01$). La durée de l'hospitalisation est également significativement différente. Elle est en moyenne de 27 jours dans le groupe LPV+ versus 12 jours dans le groupe LPV- ($p<0,01$).

Le nombre d'enfant ayant présenté une complication est de 62% (n=14) dans le groupe LPV+ versus 38% dans l'autre groupe : cette différence apparait aussi bien dans les complications initiales 81%, versus 31% ($p=0,0009$), que les complications

secondaires 44%, versus 14% ($p<0,05$). Parmi les complications nous observons une différence significative entre les 2 groupes pour plusieurs complications:

- les abcès des parties molles (43,7% dans le groupe LPV+ versus 16,7% dans le groupe LPV-, $p<0,05$),
- les abcès sous-périostés (avec les mêmes fréquences),
- les cellulites et/ou myosites (31,2% versus 2,38%, $p<0,01$),
- les récurrences d'arthrite ou d'abcès (moyenne de 1 récurrence dans le groupe LPV+, versus 0 récurrence, $p<0,05$),
- les pneumopathies (37,5% versus 7,1%, $p<0,01$),
- les thrombophlébites (18,7% versus 0%, $p<0,05$).

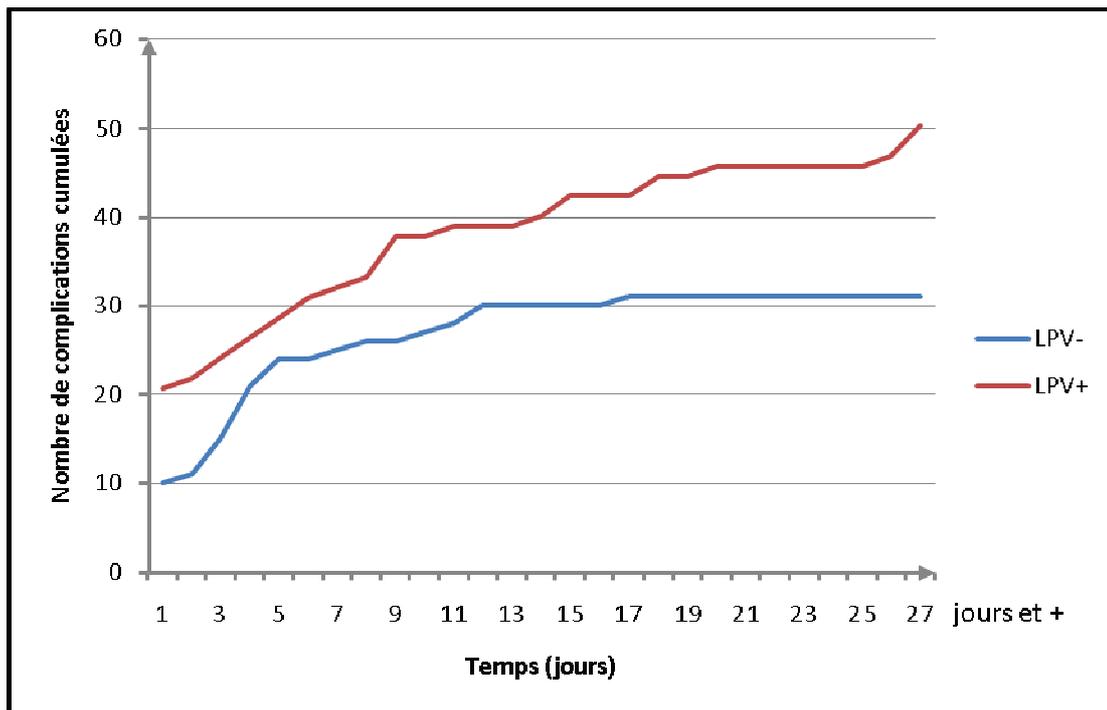
On n'observe pas de différence significative pour la survenue d'abcès intra osseux, d'embolie pulmonaire, de choc septique, la présence d'une autre localisation.

Les enfants hospitalisés en réanimation sont au nombre de 3 (18,7%) dans le groupe LPV+ et de 2 (4,8%) dans le groupe LPV-. Les enfants ayant nécessité au moins une reprise chirurgicale sont 6 (37,5%) dans le groupe LPV+, versus 4 (9,5%) dans l'autre groupe, différence qui est significative ($p<0,05$). Aucun décès, aucune endocardite n'ont été observés.

Tableau 4 : Comparaison LPV+/LPV-

n total = 58	Nombre de données manquantes	Groupe LPV+ n= 16	Nombre de données manquantes	Groupe LPV- n=42	p
Genre					
Garçon		11 (69%)		25 (60%)	0,5620
Fille		5 (31%)		17 (40%)	
Age (années)					
Moyenne (écart type)		11 (+/- 4)		8 (+/- 5)	0,0493
Médiane (extrêmes)		11 (3-18)		9 (1-15)	
Type infection					
Arthrite		4 (25%)		16 (38,1%)	0,3952
Ostéomyélite		8 (50%)		8 (19%)	
Ostéo Arthrite		4 (25%)		5 (11,9%)	
Délai prise en charge					
Durée fièvre (j) médiane (extrêmes)	1	6 (0-61)	1	2 (0-14)	0,2200
Durée impotence fonctionnelle (j): médiane (extrêmes)	1	6 (0-61)		2 (0-14)	0,0093**
Présentation clinique initiale					
Fièvre max dans les +/-24h (° C): médiane (extrêmes)		39 (37-41)		39 (37-41)	0,7938
Sd inflammatoire initial					
CRP max les 3 premiers j (mg/l): médiane (extrêmes)	2	261 (10-376)		76 (9-309)	0,0002***
Fg max les 3 premiers j (g/l): médiane (extrêmes)	3	8 (2-13)	3	7 (4-11)	0,1151
GB min les 3j (G/l): médiane (extrêmes)	1	12000 (2600-28900)		7950 (3200-16000)	0,0095**
PNN min les 3 j'G/l): médiane (extrêmes)	5	9900 (1900-24800)	6	4900 (1050-14270)	0,1080
Plaquettes min les 3j médiane (extrêmes)	1	331000 (36000-718000)	1	273000 (51000-666000)	0,1859
Hémocultures positives	4	9 (56,2%)	7	59,52 (n=25)	0,7491
Evolution					
Durée de la fièvre (j): médiane (extrêmes)	1	6 (0-30)		2 (0-17)	0,0073**
Durée d'hospitalisation (j) médiane (extrêmes)		21 (7-68)		10 (5-34)	0,0003 ***
Complications					
Survenue complication (%)		14 (62%)		16 (38%)	0,0010**
Survenue complication initiale (%)		13 (81%)		13 (31%)	0,0009***
Survenue complication secondaire (%)		7 (44%)		6 (14%)	0,0310*
Nombre complication par enfant: moyenne (écart type)		3 (+/-3)		1 (+/-1)	0,0004***
Type de complications					
Abcès des tissus mous (%)		7 (43,75%)		7 (16,67%)	0,0433*
Abcès sous périostés (%)		7 (43,75%)		7 (16,67%)	0,0433*
Abcès intra osseux (%)		1 (6,25%)		4 (9,52%)	>0,9999
Nombre de récurrences d'abcès ou d'arthrite		1 (+/-1)		0 (+/-0)	0,0434*
Cellulite/myosite (%)		5 (31,25%)		1 (2,38%)	0,0047**
Luxation septique (%)		1 (6,25%)		n=0	0,2759
Pneumopathie (%)		6 (37,50%)		3 (7,14%)	0,0096**
Thrombophlébite (%)		3 (18,75%)		n=0	0,0181*
Embolie pulmonaire (%)		1 (6,25%)		n=0	0,2759
Choc Septique (%)		1 (6,25%)		n=0	0,2759
Autre localisation (%)		3 (18,75%)		3 (7,14%)	0,3319
Nombre de jours en réanimation: moyenne (écart type)		1 (+/-4)		0 (+/-2)	0,0930
Passage en réanimation (%)		3 (18,75%)		2 (4,76%)	0,1229
Traitement					
Durée ATB (j): médiane (extrêmes)	1	91 (35-240)	6	42 (29-114)	0,0108*
Reprise chirurgicale ≥1: (%)		6 (37,5%)		4 (9,52%)	0,0199*
Nombre de reprise chirurgicale par enfant: moyenne (écart type)		1 (+/-1)		0 (+/-2)	0,0114*

Fig. 2 : Courbe cumulative des complications dans le groupe LPV- et LPV+ en fonction du temps (jours)



La figure 2 illustre la survenue au cours du temps des complications dans le groupe LPV+ comparativement au groupe LVP-. Au premier jour, on observe 2 fois plus de complications dans le groupe LPV+.

Les complications observées dans le groupe LPV- surviennent toutes dans les 16 premiers jours de la prise en charge. A l'inverse, dans le groupe LPV+, 84% des complications surviennent dans les 16 premiers jours mais 16% surviennent au-delà de ces 16 premiers jours. En effet, dans ce groupe, 2 enfants présentent des complications particulièrement tardives avec la rechute septique d'un foyer initial de l'infection ostéo-articulaire, 32 et 49 jours après le début de la prise en charge.

DISCUSSION

Cette étude regroupe 73 enfants présentant une IOA à *S. aureus* hospitalisés à l'hôpital Robert Debré (Paris) sur une période de 10 ans.

Nous avons montré que les IOA à *S. aureus* restent des infections sévères marquées par la survenue très fréquente, dans près d'un cas sur 2, de complications. Nous disposons de peu de données dans la littérature sur la survenue des complications au cours du traitement des infections ostéo-articulaires en fonction des germes retrouvés. Les seules données précises concernent les IOA à *Kingella kingae* qui sont caractérisées par une évolution bénigne avec des complications très rares aux alentours de 1% des cas [21].

Dans cette série qui reprend rétrospectivement toutes les IOA à *S. aureus* pris en charge à l'hôpital Robert Debré sur une période de 10 ans, 22 % des patients présentent une IOA avec un *S. aureus* LPV +, 58 % des patients avec un *S. aureus* LPV- et pour 20 % des patients la recherche de toxine n'avait pas pu être réalisée. Il n'y a, à l'heure actuelle, que très peu de données concernant la proportion des *S. aureus* producteur de LPV dans les infections invasives à *S. aureus*. L'étude de Gillet et al.[17], réalisée en France regroupe 31 IOA à *S. aureus*. Cette étude n'évalue pas la proportion des *S. aureus* producteurs de toxine car elle regroupe des dossiers d'IOA à *S. aureus* LPV + provenant de plusieurs hôpitaux français dont les données ont été comparées à celles de patients hospitalisés pour une IOA LPV- à Lyon. Seule l'étude de Bocchini et al. [16] réalisée aux Etats-Unis (Texas Children's Hospital), retrouve parmi 89 enfants présentant une IOA à *S. aureus*, 29 % de *S. aureus* LPV-, 66 % de *S. aureus* LPV +, et pour 5 % la recherche de LPV n'était pas connue.

Comparativement aux Etats-Unis, nous retrouvons une proportion un peu moins importante de ces *S. aureus* producteurs de la LPV dans les IOA. En revanche la proportion des *S. aureus* résistants à la méticilline (SAMR) est très différente [16]. Dans notre étude, les *S. aureus* sont rarement résistants à la méticilline (12 %), ces résultats sont comparables avec la prévalence de la résistance à la méticilline dans le cadre de toutes les infections à *S. aureus* à l'hôpital Robert Debré publiés par C. Doit et al. en 2010 [22]. Bocchini retrouve, dans son étude 63 % de SAMR. De plus, dans notre étude, la plupart des souches de *S. aureus* LPV+ restent sensibles à la méticilline (81%). Aux Etats-Unis, les souches de *S. aureus* LPV + sont très souvent résistantes à la méticilline : 52% dans l'étude de Carrillo-Marquez et al. [4] et 95 % dans l'étude de Bocchini[16].

Des complications surviennent dans la moitié des cas, soit initialement (dans les 5 premiers jours d'hospitalisation) pour 40 % des cas, soit secondairement (après 5 premiers jours d'hospitalisation) pour 21 % des cas. La survenue des complications survient ainsi de manière fréquente et prolongée au cours du traitement. Nous avons essayé de mettre en évidence des facteurs pouvant influencer la survenue de ces complications.

Pour l'ensemble de ces complications, nous nous sommes intéressés au délai de prise en charge et à 2 facteurs de virulence de *S. aureus* (SAMR et LPV+). Pour les complications survenant après les 5 premiers jours d'hospitalisation, nous avons recherché si l'antibiothérapie utilisée était en cause (posologies des antibiotiques, adaptation à l'antibiogramme). Nous avons étudié si l'utilisation d'antibiotiques à visée anti-toxinique (rifampicine ou clindamycine pour les *S. aureus* LPV+) avait une influence.

Les résultats montrent que la durée de l'impotence fonctionnelle avant la prise en charge joue un rôle dans la survenue de complications secondaires (8,6 jours versus

5 jours avec $p < 0,01$) mais n'apparaît pas comme un facteur de risque significatif dans la survenue de complications initiales. La présence de *S. aureus* sécréteur de LPV augmente également de façon significative la survenue des complications, quelles soient initiales ou secondaires. La LPV est retrouvée dans 50% des IOA initialement compliquées et dans 57% des IOA compliquées secondairement ($p < 0,05$). Nous montrons dans notre étude que le groupe *S. aureus* LPV+ présente davantage de complications. Ce groupe présente également un délai plus long d'impotence fonctionnelle avant la prise en charge, rendant difficile de préciser l'imputabilité de chacun de ces facteurs. Nous avons prévu de poursuivre les analyses statistiques afin d'essayer de départager le rôle respectif de ces 2 facteurs.

A l'inverse, la présence de *S. aureus* résistant à la méticilline n'est pas un facteur favorisant de complications. Ces résultats sont différents de ce qui a été montré aux Etats-Unis, où il est difficile de séparer le rôle de la toxine LPV et de la résistance à la méticilline puisque ces 2 facteurs coexistent [23]. Tous les enfants ont reçu une antibiothérapie adaptée à l'antibiogramme du *S. aureus* secondairement isolé. L'utilisation d'une antibiothérapie aux posologies inférieures aux recommandations du GPIP n'apparaît pas comme un facteur de risque de complication secondaire [20]. L'absence d'utilisation d'antibiotiques à action « anti-toxine » tels que la clindamycine ou de rifampicine n'augmente pas la survenue de complications secondaires dans notre série.

Dans un second temps, nous avons comparé les IOA à *S. aureus* LPV- et LPV+. Comme il a été déjà démontré dans les études de Gillet Y [17] et al. et Bocchini et al [16], nous retrouvons que la présence de LPV augmente la durée de la fièvre (6 jours versus 2 jours), la durée d'hospitalisation (21 jours versus 10 jours), le syndrome inflammatoire (CRP moyenne à 261 versus 76 mg/l), la durée de

l'antibiothérapie (91 jours versus 42 jours). En revanche, contrairement à ce que décrit l'équipe d'Y. Gillet dans les pneumonies sévères à *S. aureus* LPV+ [24], nous ne retrouvons pas de leucopénie associée à la LPV.

De plus dans cette comparaison des IAO à *S. aureus* LPV+ et LPV-, nous retrouvons que la LPV joue un rôle dans la survenue des complications et de façon significative pour les abcès des parties molles (44% versus 17%), les abcès sous-périostés (44% versus 17%), les récurrences d'abcès et d'arthrite après chirurgie (1 versus 0), la cellulite et/ou myosite (31% versus 2%), les pneumopathies (37% versus 7%), les thrombophlébites (18% versus 0). Les cas d'IOA à *S. aureus* LPV+ nécessitent également plus de reprises chirurgicales (37% versus 10% avec $p < 0,05$). Le rôle de la LPV dans la survenue d'infections sévères a été mis en évidence dans des séries de patients présentant des pneumonies nécrosantes [10], dans des IOA et des infections cutanées à *S. aureus* LPV+ *in vivo* [14] et *in vitro* [25]. Cependant, l'implication de la LPV dans la survenue de ces infections sévères est controversée [26].

L'intérêt du traitement antibiotique « anti-toxinique » est démontrée pour les infections toxiques à Streptocoque A [27]. Son intérêt dans les infections à *S. aureus* producteur de LPV est discuté. La clindamycine et le linézolide sont des antibiotiques connus pour leurs efficacité dans les infections toxiques *in vitro* et dans le modèle animal [28]. L'étude de Dumitrescu et al. [25] retrouve une diminution de la production de toxine sous antibiothérapie par linézolide, clindamycine et acide fusidique *in vitro*. L'effet du traitement par linézolide a également été suggéré *in vivo* chez 2 patients sur la diminution du taux de la Leucocidine de Panton-Valentine dans les expectorations pulmonaires parallèlement à l'augmentation des polynucléaires neutrophiles dans les cas de neutropénie [29]. La daptomycine et le linézolide ont également une efficacité anti-toxine [5]. Dans notre étude, l'absence d'utilisation de

clindamycine ou de rifampicine n'augmente pas la survenue de complications secondaires. L'intérêt des perfusions d'immunoglobuline a été montré *in vitro*[30] en neutralisant la formation de pores dans la membrane et dans un cas *in vivo*[31]. Ce traitement n'a pas été utilisé dans notre étude et reste encore à développer.

CONCLUSION

Cette étude a regroupé 73 enfants présentant une IOA à *S. aureus* hospitalisés à l'hôpital Robert Debré (Paris) sur une période de 10 ans.

En nous attachant à préciser les complications survenant au cours de la prise en charge médico-chirurgicale de ces patients, nous avons montré que ces infections restent des infections sévères marquées par la survenue très fréquente, dans près d'un cas sur 2, de complications. Ces complications sont la présence de foyers de suppuration du foyer initial (abcès des parties molles, abcès sous-périosté, cellulite et/ou myosite, récurrence d'arthrite après chirurgie), une autre localisation septique (pneumopathie, autre foyer d'infection ostéo-articulaire) ou des complications plus générales (sepsis, thrombophlébite associée). Les complications peuvent être initiales (diagnostiquées dans les 5 premiers jours d'hospitalisation) dans 40 % des cas, elles peuvent également être secondaires (diagnostiquées après les 5 premiers jours d'hospitalisation) dans 21 % des cas.

La présence de la Leucocidine de Pantone-Valentine (LPV) produite par le *S. aureus* est associée à des tableaux cliniques initiaux et évolutifs plus sévères. La présence de la LPV est associée à des complications significativement plus fréquentes (62 %). Certaines complications rares n'ont été retrouvées qu'en présence de la LPV: choc septique, thrombophlébites, embolie pulmonaire. D'autres complications sont plus fréquentes en présence de la toxine LPV: abcès des parties molles, abcès sous-périostés, récurrences d'abcès et d'arthrite après chirurgie, cellulite et/ou myosite, pneumopathies. La présence de la LPV est également associée à la survenue de complication tardives, jusqu'à 49 jours après le début de la prise en charge versus 16 jours dans le groupe des IOA LPV- .

Des questions restent en suspens. En effet, 38 % des patients présentant une infection avec un *S. aureus* producteur de LPV évoluent rapidement et très favorablement et sans aucune complication. D'autres facteurs, encore inconnus, sont certainement impliqués : des facteurs liés à l'hôte pourraient jouer un rôle dans la « protection » de ces patients vis-à-vis de ces infections.

A l'inverse, plus d'un tiers des patients LPV- présentent des complications, ceci peut être en rapport avec une susceptibilité particulière de ces patients à l'infection ou avec la présence de facteurs de virulence de *S. aureus* autres que la LPV.

Dermo-hypodermite: Oui Non

Site de l'infection au cours des 24 premières heures.

Ostéo-articulaire : Unique Multiple

Humérus coude Radius Cubitus

Vertèbre

Bassin hanche

Fémur

Genou Tibia cheville

Localisation extra-articulaire :

Pulmonaire : Pneumopathie Pleurésie

Cutanée

Thrombophlébite

Examens biologiques au cours des 24 premières heures/ A partir de J5

CRP (mg/l)	max entre J0 et J3 :	J5:	J7:
PCT (µg/l)	max entre J0 et J3 :	J5 :	J7 :
Fibrinogène (g/l)	max entre J0 et J3 :	J5 :	J7 :
GB (G/l)	min entre J0 et J3:	J5 :	J7 :
PNN (G/l)	min entre J0 et J3:	J5 :	J7 :
Plaquettes (G/l)	min entre J0 et J3:	J5 :	J7 :

DONNEES RADIOLOGIQUES INITIALES:

Radio dans les 5 premiers jours: date : (J par rapport au début d'hospitalisation)

Atteinte: localisation: épiphysaire métaphysaire pan-diaphysite

Echographie dans les 5 premiers jours: date : (J d'hospitalisation)

Articulation/os

épanchement articulaire

épaississement des parties molles

abcès des parties molles

abcès sous-périosté

Thrombose; localisation:

TDM dans les 5 premiers jours: date : (J par rapport au début d'hospitalisation)

IRM: date: anomalie: Oui Non

Epaississement parties molles: Oui Non

Myosite: Oui Non

Abcès musculaire Oui Non

Abcès parties molles: Oui Non

Abcès sous-périosté: Oui Non

Abcès intra osseux: Oui Non

Hypoperfusion tête fémorale : Oui Non

Scintigraphie osseuse dans les 5 premiers jours: date : (J par rapport au début d'hospitalisation)

Données bactériologiques

Hémocultures : Positif Négatif Non fait Si positif : germe :

Liquide articulaire :

- Examen direct
 - o Positif Négatif Non fait Si positif : germe :
- Culture
 - o Positif Négatif Non fait Si positif : germe :
- ARN 16S :
 - o Positif Négatif Non fait Si positif : germe :

Biopsie synoviale :

- Examen direct
 - o Positif Négatif Non fait Si positif : germe :
- Culture standard
 - o Positif Négatif Non fait Si positif : germe :
- ARN 16 S
 - o Positif Négatif Non fait Si positif : germe :

Biopsie osseuse :

- Examen direct
 - o Positif Négatif Non fait Si positif : germe :
- Culture standard
 - o Positif Négatif Non fait Si positif : germe :
- ARN 16 S
 - o Positif Négatif Non fait Si positif : germe :

Abcès profond :

- Examen direct
 - o Positif Négatif Non fait Si positif :
- Culture standard
 - o Positif Négatif Non fait Si positif :
- ARN 16 S
 - o Positif Négatif Non fait Si positif :

Prélèvement de nez:

Durée positivité des redons après antibiothérapie.

Si *Staphylococcus aureus* :

- Toxines
 - o LPV Positif Négatif Non fait
 - o TSST : Positif Négatif Non fait
- Sensibilité à la méthicilline : Se R I CMI=

Traitement médical = ATB

Durée IV (en jours) :

Durée PO (en jours)

Total (en jours) (IV + PO) :

IV :

IV après adaptation à l'antibiogramme :

PO :

Apyrexie (J = nb de jours après début des ATB) :

Traitement chirurgical

Ponction articulaire seule Oui date: Non

Ponction articulaire/ lavage Oui date: Non

Arthrotomie/ Lavage Oui date: Non

Drainage abcès: Oui date: Non

Curetage osseux: Oui date: Non

Nombre de jours de réanimation / USIC =

Complications

A court terme : Oui Non

Abcès parties molles Oui date: Non

Abcès sous-périosté Oui date: Non

Abcès intra osseux Oui date: Non

Myosite/ Cellulite Oui date: Non

Luxation septique Oui date: Non

Récidive arthrite

Pneumopathie Oui date: Non

Thrombose VP Oui date: Non

Embolie pulmonaire Oui date: Non

Récidive d'arthrite Oui date: Non

Choc septique Oui date: Non

Autre Localisation OMA: Oui date: Non

A long terme : Oui Non

Bilan immunitaire fait au décours

Fait Non fait Si fait : normal anormal

THESE SOUTENUE PAR : LETHELLIER PAULINE

TITRE : Infections ostéoarticulaires communautaires à *Staphylococcus aureus* sécréteur de la Leucocidine de Panton-Valentine chez l'enfant.

CONCLUSION

Cette étude a regroupé 73 enfants présentant une infection ostéo-articulaire (IOA) à *S. aureus* hospitalisés à l'hôpital Robert Debré (Paris) sur une période de 10 ans.

En nous attachant à préciser les complications survenant au cours de la prise en charge médico-chirurgicale de ces patients, nous avons montré que ces infections restent des infections sévères marquées par la survenue très fréquente, dans près d'un cas sur 2, de complications. Ces complications sont la présence de foyers de suppuration du foyer initial (abcès des parties molles, abcès sous périosté, cellulite et/ou myosite, récurrence d'arthrite après chirurgie), une autre localisation septique (pneumopathie, autre foyer d'infection ostéo-articulaire) ou des complications plus générales (sepsis, thrombophlébite associée). Les complications peuvent être initiales (diagnostiquées dans les 5 premiers jours d'hospitalisation) dans 40 % des cas, elles peuvent également être secondaires (diagnostiquées après les 5 premiers jours d'hospitalisation) dans 21 % des cas.

La présence de la Leucocidine de Panton-Valentine (LPV) produite par le *S. aureus* est associée à des tableaux cliniques initiaux et évolutifs plus sévères. Sa présence est associée à des complications significativement plus fréquentes

(62 %). Certaines complications rares n'ont été retrouvées qu'en présence de la LPV: choc septique, thrombophlébite, embolie pulmonaire. D'autres complications sont plus fréquentes en présence de la toxine LPV: abcès des parties molles, abcès sous périostés, récurrence d'abcès et d'arthrite après chirurgie, cellulite et/ou myosite, pneumopathie. La présence de la LPV est, également associée à la survenue de complication tardives, jusqu'à 49 jours après le début de la prise en charge versus 16 jours dans le groupe des IOA LPV-

Des questions restent en suspens. En effet, 38 % des patients présentant une infection avec un *S. aureus* producteur de LPV évoluent rapidement très favorablement et sans aucune complication. D'autres facteurs, encore inconnus, sont certainement impliqués : des facteurs liés à l'hôte pourraient jouer un rôle dans la « protection » de ces patients vis-à-vis de ces infections.

A l'inverse, plus d'un tiers des patients PLV- présentent des complications, ceci peut être en rapport avec une susceptibilité particulière de ces patients à l'infection ou avec la présence de facteurs de virulence de *S. aureus* autres que la LPV.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 5.10.2010

LE DOYEN

B. SELE



LE PRESIDENT DE THESE

PROFESSEUR DEBILLON

BIBLIOGRAPHIE

1. Timsit S, Pannier S, Glorion C and Cheron G. [Acute osteomyelitis and septic arthritis in children: one year experience]. *Arch Pediatr* 2005;12:16-22
2. Cunnington A, Brick T, Cooper M, et al. Severe invasive Panton-Valentine Leukocidin positive *Staphylococcus aureus* infections in children in London, UK. *J Infect* 2009;59:28-36
3. Cremieux AC, Dumitrescu O, Lina G, et al. Panton-valentine leukocidin enhances the severity of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rabbit osteomyelitis. *PLoS One* 2009;4:e7204
4. Carrillo-Marquez MA, Hulten KG, Hammerman W, Mason EO and Kaplan SL. USA300 is the predominant genotype causing *Staphylococcus aureus* septic arthritis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:1076-80
5. Libert N, Batjom E, Cirodde A, et al. [Antitoxin treatments for necrotizing pneumonia due to Panton-Valentine leukocidin-secreting *Staphylococcus aureus*]. *Med Mal Infect* 2009;39:14-20
6. Genestier AL, Michallet MC, Prevost G, et al. *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin directly targets mitochondria and induces Bax-independent apoptosis of human neutrophils. *J Clin Invest* 2005;115:3117-27
7. Loffler B, Hussain M, Grundmeier M, et al. *Staphylococcus aureus* panton-valentine leukocidin is a very potent cytotoxic factor for human neutrophils. *PLoS Pathog* 2010;6:e1000715
8. Croze M, Dauwalder O, Dumitrescu O, et al. Serum antibodies against Panton-Valentine leukocidin in a normal population and during *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:144-8
9. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal

necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002;359:753-9

10. Gillet Y, Etienne J, Lina G and Vandenesch F. Association of necrotizing pneumonia with Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus*, regardless of methicillin resistance. *Clin Infect Dis* 2008;47:985-6

11. Gillet Y, Vanhems P, Lina G, et al. Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* containing Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 2007;45:315-21

12. Masiuk H, Kopron K, Grumann D, et al. Association of recurrent furunculosis with Panton-Valentine leukocidin and the genetic background of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2010;48:1527-35

13. Papenburg J, Fontela P, Raynal L, et al. Panton-Valentine leukocidin in pediatric community-acquired *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Invest Med* 2009;32:E352-9

14. del Giudice P, Blanc V, de Rougemont A, et al. Primary skin abscesses are mainly caused by Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* strains. *Dermatology* 2009;219:299-302

15. Lehman D, Tseng CW, Eells S, et al. *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin targets muscle tissues in a child with myositis and necrotizing fasciitis. *Clin Infect Dis* 2010;50:69-72

16. Bocchini CE, Hulten KG, Mason EO, Jr., Gonzalez BE, Hammerman WA and 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;117:433-40

17. Dohin B, Gillet Y, Kohler R, et al. Pediatric bone and joint infections caused by Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:1042-8

18. Gillet Y, Dohin B, Dumitrescu O, et al. [Osteoarticular infections with *Staphylococcus aureus* secreting Panton-Valentine leukocidin]. *Arch Pediatr* 2007;14 Suppl 2:S102-7

19. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *N Engl J Med* 1997;336:999-1007
20. Grimprel E, Lorrot M, Haas H, et al. [Osteoarticular infections: therapeutic proposals of the Paediatric Infectious Diseases Group of the French Society of Paediatrics (GPIP)]. *Arch Pediatr* 2008;15 Suppl 2:S74-80
21. Ilharreborde B, Bidet P, Lorrot M, et al. New real-time PCR-based method for *Kingella kingae* DNA detection: application to samples collected from 89 children with acute arthritis. *J Clin Microbiol* 2009;47:1837-41
22. Doit C, Mariani-Kurkdjian P, Mahjoub-Messai F, et al. Epidemiology of pediatric community-acquired bloodstream infections in a children hospital in Paris, France, 2001 to 2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;66:332-5
23. Arnold SR, Elias D, Buckingham SC, et al. Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Pediatr Orthop* 2006;26:703-8
24. Rouzic N, Janvier F, Libert N, et al. Prompt and successful toxin-targeting treatment of three patients with necrotizing pneumonia due to *Staphylococcus aureus* strains carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. *J Clin Microbiol* 2010;48:1952-5
25. Dumitrescu O, Boisset S, Badiou C, et al. Effect of antibiotics on *Staphylococcus aureus* producing Panton-Valentine leukocidin. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1515-9
26. Olsen RJ, Kobayashi SD, Ayeras AA, et al. Lack of a major role of *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin in lower respiratory tract infection in nonhuman primates. *Am J Pathol* 2010;176:1346-54
27. Stevens DL. Invasive groupe A streptococcal disease. *Infect Agents disease*.1996;57: 157-66
28. Coyle EA. Targeting bacterial virulence: the role of protein synthesis inhibitors in severe infections. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2003;23:638-42

29. Pasquier P, Muller V, Villevieille T, Rousseau JM, Janvier F and Etienne J. Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* necrotising pneumonia: measuring toxin levels in microbiological samples to attest of linezolid clinical efficacy. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:613-4

30. Gauduchon V, Cozon G, Vandenesch F, et al. Neutralization of *Staphylococcus aureus* Panton Valentine leukocidin by intravenous immunoglobulin *in vitro*. *J Infect Dis* 2004;189:346-53

31. Hampson FG, Hancock SW and Primhak RA. Disseminated sepsis due to a Panton-Valentine leukocidin producing strain of community acquired meticillin resistant *Staphylococcus aureus* and use of intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Dis Child* 2006;91:201