

Staphylococcus spp

Items de l'ECN concernés

- N°110 Dermatose bulleuse touchant la peau et/ou les muqueuses externes
- N°112 Exanthème et érythrodermie de l'adulte et de l'enfant
- N°144 Fièvre aiguë chez l'enfant et l'adulte
- N°145 Infections naso-sinusiennes de l'adulte et de l'enfant
- N°147 Otites infectieuses de l'adulte et de l'enfant
- N°148 Méningites, méningoencéphalites chez l'adulte et l'enfant
- N°149 Endocardite infectieuse
- N°151 Infections broncho pulmonaires communautaires de l'adulte et de l'enfant
- N°152 Infections cutané-muqueuses et des phanères, bactériennes et mycosiques de l'adulte et de l'enfant
- N°153 Infections ostéo articulaires (IOA) de l'enfant et de l'adulte
- N°154 Septicémie/Bactériémie/Fongémie de l'adulte et de l'enfant
- N°160 Exanthèmes fébriles de l'enfant
- N°172 Diarrhées infectieuses de l'adulte et de l'enfant
- N°173 Prescription et surveillance des anti-infectieux chez l'adulte et l'enfant
- N°175 Risques sanitaires liés à l'eau et à l'alimentation
- N°196 Douleur et épanchement articulaire. Arthrite d'évolution récente
- N°202 Épanchement pleural
- N°233 Péricardite aiguë
- N°267 Douleurs abdominales et lombaires aiguës chez l'enfant et chez l'adulte
- N°271 Vomissements du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte
- N°283 Diarrhée aiguë et déshydratation chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte
- N°344 Infection aiguë des parties molles (abcès, panaris, phlegmon des gaines)
- N°345 Grosse jambe rouge aiguë
- N°358 Prothèses et ostéosynthèse

Rédactrice/Relecteur Anne Tristan, Jean Philippe Rasigade

1. Classification

Phylum : Firmicutes

Famille : *Staphylococcaceae*

Genre : *Staphylococcus*

Cocci à Gram positif en amas, catalase positive, coagulase positive

2. Modes de transmission et épidémiologie

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

Le site de colonisation préférentiel de *S. aureus* chez l'homme est la muqueuse nasale. 20 à 30% des adultes sont porteurs de *S. aureus* au niveau des fosses antérieures du nez. 20% le sont également au niveau digestif et entre 8 et 15% au niveau vaginal. A partir des sites de portage, *S. aureus* colonise les territoires cutanés, en particulier les zones humides (aisselles, périnée) et les mains.

La transmission intra- ou inter-humaine s'opère généralement par contact direct (manuportage). Plus rarement, elle peut être indirecte à partir d'une source environnementale (vêtements, draps, matériels médicaux).

3. Physiopathologie

Le scénario actuellement admis d'une infection à *S. aureus* comprend d'abord la colonisation du patient. A partir du site de colonisation, la souche va secondairement être capable ou non de provoquer un certain type d'infection, en fonction des facteurs de virulence qu'elle produit.

S. aureus possède de nombreux facteurs de virulence : (i) des protéines de surface ; (ii) des cytotoxines ; (iii) des enzymes ; (iv) des superantigènes. Les protéines de surface sont principalement synthétisées pendant la phase exponentielle de croissance alors que les exoprotéines sont synthétisées pendant la phase stationnaire. Les différentes étapes de l'infection staphylococcique impliquent des panels différents de facteurs de virulence : la phase initiale de l'infection requiert des protéines de surface pour lier la matrice extracellulaire et coloniser les tissus, tandis que la phase de dissémination de l'infection nécessite des exoprotéines.

Parmi les facteurs de virulence, on distingue donc des protéines de surface (adhésines) qui permettent la colonisation de l'hôte, des facteurs qui conduisent au développement et à l'extension de l'infection et des toxines spécifiques responsables de syndromes toxiques.

- Protéines de surface : colonisation

S. aureus colonise la peau et les muqueuses en adhérant aux cellules et aux composants de la matrice extra-cellulaire. La colonisation s'observe en dehors de toute lésion préalable, mais elle est favorisée par une effraction de la barrière cutané-muqueuse.

S. aureus possède un grand nombre de protéines exposées à sa surface, qui ont la capacité de se fixer sur des molécules de l'hôte. On parle ainsi d'adhésines. Un certain nombre de ces adhésines appartiennent à la famille des MSCRAMM (Microbial Surface component Recognizing Adhesive Matrix Molecule) qui reconnaissent les molécules de la

matrice extra-cellulaire, composée de collagène, d'élastine, de protéoglycanes et de glycoprotéines de structure telles que la fibronectine. Parmi ces protéines, les mieux caractérisées sont la protéine A, la protéine de liaison au collagène de type I, II et IV, les protéines de liaison à la fibronectine et les protéines de liaison au fibrinogène- Clumping factor (ClfA, ClfB).

- Facteurs protégeant la bactérie de la phagocytose

Quatre vingt dix pour cent des souches cliniques de *S. aureus* produisent une capsule composée d'exopolysaccharides qui, avec la protéine A, protègent la bactérie de la phagocytose et favorisent ainsi l'extension de l'infection. Un autre facteur, la coagulase, se lie à la prothrombine et forme un complexe appelé staphylothrombine. Le complexe staphylothrombinique entraîne la polymérisation du fibrinogène en fibrine et la formation d'un caillot qui protège également la bactérie de la phagocytose.

- Facteurs conduisant à l'extension de l'infection

Extension locale

S. aureus produit plusieurs toxines qui ciblent les membranes cellulaires. Ces toxines provoquent la formation de canaux membranaires laissant passer les ions (pore-forming toxins). On peut citer les hémolysines A, B et D et les toxines synergohyménotropes. D'autres enzymes produites par *S. aureus* sont capables de dégrader le tissu conjonctif et favorisent l'extension du foyer infecté, dont les protéases, l'élastase et la hyaluronidase.

Diffusion hématogène

La diffusion hématogène de *S. aureus* à partir du foyer primaire se fait probablement par le biais de thrombophlébites locales où la coagulase joue un rôle majeur. La coagulase entraîne la formation d'un caillot autour des bactéries. La staphylokinase, activateur du plasminogène en plasmine exerce un effet inverse à celui de la coagulase. Elle conduit à la dislocation du thrombus riche en bactéries et ainsi à la formation de localisation septiques secondaires.

- Toxines

Exfoliatines

Les exfoliatines A et B sont à l'origine du syndrome d'exfoliation généralisé et de l'impétigo bulleux staphylococcique. Le mécanisme d'action de ces toxines protéiques au niveau de l'épiderme n'est pas complètement élucidé. Il fait initialement intervenir un élargissement de l'espace intercellulaire, puis un clivage des desmosomes reliant les cellules granuleuses de l'épiderme, probablement via l'activation d'une pro-enzyme extracellulaire (protéase) par les exfoliatines.

Toxines superantigéniques

Les superantigènes sont un groupe de molécules capables de provoquer une activation polyclonale des lymphocytes T. Pour cela, ils se fixent directement aux cellules présentatrices d'antigènes, par deux liaisons au niveau de l'antigène de classe II du complexe

majeur d'histocompatibilité (CMH II) en dehors du site de fixation classique des antigènes. Les superantigènes sont reconnus par les lymphocytes T. Cette reconnaissance se fait par une liaison de la chaîne Vb du récepteur lymphocytaire TCR2 des cellules CD4+ ou CD8+ (fixation sur les régions constantes de certains types de chaîne Vb).

Les toxines staphylococciques ayant une activité superantigénique sont la toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1) et les entérotoxines A à E, G, et I à U. D'autres bactéries produisent des toxines superantigéniques, dont *Streptococcus pyogenes* (toxines érythrogènes) ou *Pseudomonas aeruginosa* (exotoxine A).

La fixation d'un superantigène sur la chaîne Vb est suffisante pour induire une activation cellulaire. Ainsi, 5 à 50% des lymphocytes T sont concernés et sont activés indépendamment de leur spécificité antigénique, ouvrant la possibilité :

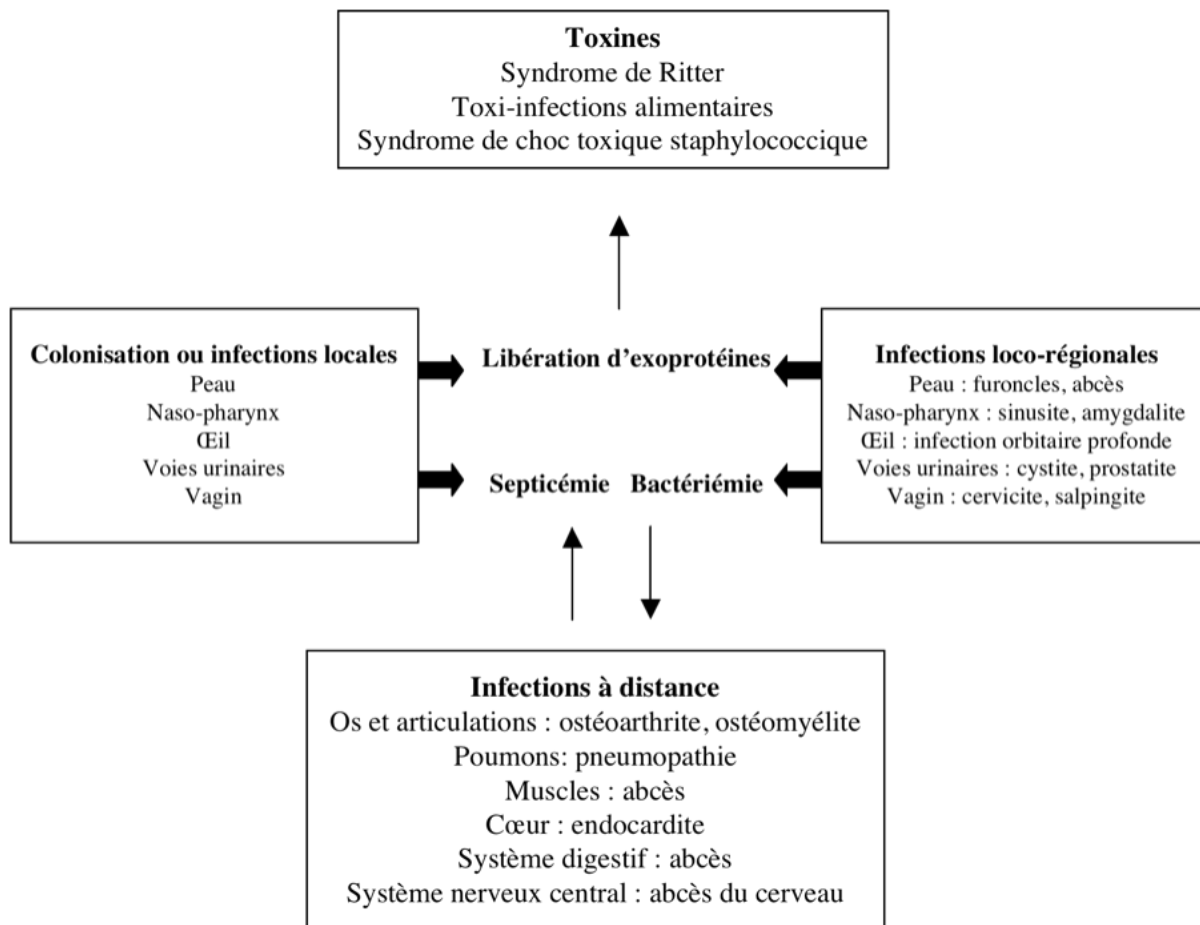
- d'une activation massive du système immunitaire, la libération de cytokines de l'inflammation et la survenue du choc toxique.
- d'une activation parasite des lymphocytes dirigés contre des antigènes du « soi » et ainsi la survenue d'une réaction auto-immune. Les toxines staphylococciques à activité superantigéniques telles que les entérotoxines et la TSST-1 ont été impliquées dans la survenue de maladies de type auto-immun comme la maladie de Kawasaki, la dermatose atopique, le psoriasis et certaines arthrites rhumatismales. Le rôle exact de ces toxines dans ces pathologies n'est pas encore clairement établi. Elles pourraient être soit un facteur étiologique, soit un cofacteur favorisant la survenue de poussées évolutives.

Leucocidine de Panton Valentine

La leucocidine de Panton Valentine ou PVL est une toxine à deux composants agissant de façon synergique sur les membranes cellulaires (toxine synergohyménotrope) appartenant à la famille des *pore-forming toxins*. In vitro, la PVL induit la lyse de plusieurs cellules participant aux défenses de l'hôte comme les polynucléaires neutrophiles, les monocytes, et les macrophages. La formation d'un pore dans la membrane cellulaire requiert la présence des deux composants de la toxine, LukS-PV et LukF-PV. Les concentrations sublytiques de PVL induisent une libération massive d'histamine par les polynucléaires basophiles et stimulent la libération par les polynucléaires neutrophiles d'enzymes (b-glucuronidase et lysozyme), composés chimiotactiques (leukotriène-B4 et interleukine-8) et des métabolites oxygénés. LukS-PV et LukF-PV sont codés par un bactériophage présent dans moins de 3% des souches de *S. aureus* isolées en France. Les souches de *S. aureus* PVL+ sont classiquement associées aux infections cutanées primitives comme les furoncles.

4. Clinique

S. aureus est une bactérie pyogène et toxigène, responsable de nombreuses infections nosocomiales et communautaires. Elle provoque des infections suppuratives dues à la multiplication de la bactérie et des infections toxiques liées à la diffusion de toxines spécifiques.



- Les infections suppuratives

On distingue les infections suppuratives superficielles et profondes qui impliquent la prolifération bactérienne, l'invasion, puis la destruction des tissus de l'hôte, la réponse inflammatoire locale et systémique. *S. aureus* est principalement responsable d'infections suppuratives loco-régionales comme les folliculites, les furoncles, les panaris, l'anthrax, les cellulites, les sinusites et les otites.

Ces infections se compliquent parfois par extension loco-régionale ou par diffusion hématogène de la bactérie. *S. aureus* peut alors être responsable d'infections profondes comme les septicémies, les endocardites, les pneumopathies, les ostéomyélites, les arthrites et les méningites.

- Les infections toxiques

Parmi les infections toxiques, on distingue le choc toxique staphylococcique, le syndrome d'exfoliation généralisée, l'impétigo bulleux, la pneumonie nécrosante et les toxi-infections alimentaires.

Le choc toxique staphylococcique : Le syndrome de choc toxique staphylococcique est provoqué par la diffusion dans l'organisme de la toxine (TSST-1) et/ou d'une autre entérotoxine à activité superantigénique. La forme clinique complète de ce syndrome associe une fièvre supérieure à 39°C, une hypotension artérielle, une érythrodermie

scarlatiniforme généralisée suivie 7 à 14 jours après d'une desquamation intense, et des manifestations systémiques (au moins trois):

- Digestives : vomissement, diarrhée
- Musculaires : myalgies, augmentation de la créatine phosphokinase sérique
- Hyperhémies des muqueuses vaginale, oropharyngée, conjonctivale
- Rénales : hyperurémie, hypercréatinémie, leucocyturie sans infection urinaire
- Hépatiques : augmentation des transaminases
- Hématologiques : thrombopénie (< 100 000 plaquettes/mm³)
- Neurologiques : en dehors des épisodes de fièvre ou d'hypotension de type désorientation ou altération de la conscience.

La mortalité est de l'ordre de 10 %. Cette pathologie a initialement été décrite en pédiatrie comme une complication d'infection suppurative staphylococcique. La porte d'entrée la plus fréquente des chocs toxiques est une colonisation vaginale à *S. aureus* en période menstruelle chez les femmes utilisant des tampons vaginaux hyper-absorbants. Cette étiologie est devenue plus rare depuis la modification de la composition des tampons vaginaux. Les chocs toxiques staphylococciques surviennent actuellement le plus souvent au décours d'une infection suppurative et plus rarement d'une colonisation des voies aériennes supérieures. La recherche de la souche toxigène est donc orientée par le contexte clinique du patient (foyer suppuratif, vagin, rhino-pharynx).

La scarlatine staphylococcique est caractérisée par une fièvre et un érythème scarlatiniforme typique en 48 heures suivi d'une fine desquamation, sans choc ni défaillance multi-viscérale. Elle est également liée à une toxine superantigénique.

Les syndromes staphylococciques cutanés bulleux sont provoqués par les exfoliatines A ou B; on les distingue de la nécrolyse épidermique d'origine toxique ou allergique. En effet, le décollement cutané provoqué par les exfoliatines crée un plan de clivage intra-épidermique tandis que le plan de clivage d'origine toxique et allergique se fait entre le derme et l'épiderme au niveau de la couche basale.

- Le syndrome d'exfoliation généralisée : le syndrome de la peau ébouillantée chez les jeunes enfants (Staphylococcal Scalded Skin Syndrome, SSSS) est provoqué par la diffusion d'exfoliatines à partir d'un foyer de colonisation ou d'infection à *S. aureus* (foyer initial ORL, conjonctival ou cutané). Ce syndrome est appelé syndrome de Ritter chez les nouveaux-nés. Il se rencontre dans la grande majorité des cas chez le jeune enfant mais peut aussi se rencontrer chez l'adulte immunodéprimé et les patients atteints d'insuffisance rénale. Les symptômes débutent par un rash scarlatiniforme douloureux (surtout visage, plis et régions péri-orificielles) qui est suivi en quelques heures d'un décollement spontané ou provoqué (signe de Nikolski). Le contenu des bulles est clair et stérile en l'absence de surinfection.
- La recherche de la souche toxigène doit être faite au niveau du rhino-pharynx ou d'un site d'infection en cas de signes cliniques évocateurs d'une infection suppurative. L'évolution bénigne sous traitement antibiotique ne doit pas faire oublier le risque d'évolution mortelle estimé à environ 4% en cas de retard de traitement antibiotique.
- L'impétigo bulleux : par opposition au SSSS, l'impétigo bulleux est induit par des souches de *S. aureus* producteurs d'exfoliatines A et B au sein même des lésions cutanées. Il est constitué d'un nombre variable de bulles prédominant aux

extrémités, à contenu trouble et contenant le staphylocoque et la toxine (exfoliatine). Les bulles évoluent vers l'ouverture et la formation d'ulcérations puis de croûtes. La recherche de la souche toxigène doit être faite au niveau des lésions bulleuses.

La pneumonie nécrosante est associée à des souches de *S. aureus* productrices d'une cytotoxine, la leucocidine de Panton Valentine. Elle touche principalement les enfants et les jeunes adultes, sans antécédent particulier. Dans la moitié des cas, la pneumonie est précédée d'un syndrome grippal. Les autres particularités sont la survenue d'une pneumonie sévère rapidement progressive avec détresse respiratoire, atteinte pleurale, leucopénie et hémoptysie. Malgré l'antibiothérapie adaptée, la mortalité est très élevée (environ 60%).

Les intoxications alimentaires surviennent après l'ingestion d'entérotoxines thermostables préformées dans les aliments contaminés par *S. aureus* producteur d'entérotoxine. Elle se traduit cliniquement par une incubation courte (1 à 6 heures après ingestion), puis des nausées, des vomissements, des crampes abdominales, des diarrhées et l'absence de fièvre. L'évolution est le plus souvent spontanément favorable sans traitement. La recherche de souche toxigène et des entérotoxines doit être réalisée dans l'aliment ou dans les vomissements des patients.

5. Diagnostic bactériologique

1) Le prélèvement

- Pour prélever le pus, on utilisera un écouvillon de type e-swab ou une seringue.
- On prélèvera des hémocultures en présence de fièvre.
- Il faut faire un prélèvement vaginal lors d'un choc staphylococcique.
- On peut aussi faire des prélèvements articulaires et osseux (ponction).
- En cas de TIAC, il faut rechercher la toxine dans le vomi des patients et dans les aliments à risque si possible. La coproculture n'est pas indiquée car la présence de *S. aureus* dans les selles n'a pas de signification clinique.

2) Au laboratoire

- Pus : on fait un examen direct, une coloration de Gram. On fait un ensemencement. Compter 24h pour une culture positive, puis 24h de plus pour l'antibiogramme.
- Les hémocultures : pas d'examen direct, on fait une incubation dans l'automate d'hémoculture. Lorsque le flacon est reconnu positif par l'automate, on fait un examen direct. A partir de la culture, on aura l'antibiogramme 24h après.

Caractères bactériologiques de *S. aureus* :

- Ce sont des cocci à Gram positif en amas (grappe de raisin)
- Les staphylocoques se développent rapidement à 37°C sur les milieux usuels.
- Ils sont catalase positifs
- Ils sont coagulase positifs (quand on met le staphylocoque doré dans du sérum de lapin, le sérum coagule après incubation)
- Ils sont bien identifiés par la MALDI-ToF (spectrométrie de masse).

6. Sensibilité aux antibiotiques et traitement

Les staphylocoques peuvent être sensibles à divers antibiotiques mais se caractérisent par une aptitude remarquable à acquérir de multiples caractères de résistance. Le choix de l'antibiothérapie sera guidé par l'antibiogramme et le contexte clinique.

- Bêta-lactamines (BL) : 80% souches produisent une pénicillinase -> utilisation Amoxicilline + Ac. clavulanique possible
 - Oxacilline (pénicilline M), céfazoline (en remplacement car rupture de fabrication oxacilline).
 - Résistance par production d'une protéine liant la pénicilline PLP2A supplémentaire, non restaurée par les inhibiteurs de pénicillinase = les staphylocoques résistants à la méticilline = SARM = bactérie multi-résistante = BMR
- Aminosides : gentamicine (association synergique avec les BL)
- Macrolides et apparentés : clindamycine, pristinamycine, linézolide
- Fluoroquinolones : ofloxacin, levofloxacin
- Glycopeptides : toujours actifs jusqu'aux années 1990s, émergence de souches de sensibilité diminuée
- Molécules à forte pénétration tissulaire à ne pas utiliser en monothérapie : fosfomycine, acide fusidique, rifampicine, fluoroquinolones
- Antibiotiques à activité anti-toxique : clindamycine, linézolide, rifampicine

7. Prophylaxie-vaccinations

La prophylaxie repose sur l'application des mesures d'antisepsie et d'hygiène individuelle (traitement des lésions pouvant représenter une porte d'entrée à des infections plus graves) et collective (lutte contre les infections dans les hôpitaux, surveillance des cuisines).

Le portage manuel est la base de la transmission directe inter-humaine des souches, notamment en milieu hospitalier. Les staphylocoques dont les SARM peuvent coloniser les patients et les membres du personnel soignant ayant un contact direct avec les patients.

Les SARM, du fait de leur multirésistance aux antibiotiques, se sont répandus en milieu hospitalier et sont fréquemment responsables d'infections nosocomiales. Le personnel soignant contribue largement à leur dissémination lorsque les mesures d'hygiène et d'isolement ne sont pas respectées. L'isolement des patients porteurs de SARM, associé au respect permanent des mesures d'hygiène (lavage des mains) contribuent à la diminution de l'incidence de ces souches. Parallèlement à une utilisation raisonnée des antibiotiques, ces mesures sont efficaces, à l'image de certains pays européens (pays nordiques) dans lesquels la prévalence des SARM est très basse (< 1%).

La décolonisation à *S. aureus* est préconisée en plus de l'antibioprophylaxie chez les patients devant bénéficier d'une chirurgie cardiaque.

Enfin, des vaccins anti-staphylococciques sont en cours de développement.

8. Points clefs à retenir

Staphylococcus aureus :

- Cocci à Gram positif
- Commensal du nez
- Infections suppuratives :
 - o Cutanées : furoncle, abcès.
 - o Profondes : ostéomyélite, endocardite infectieuse
- Infections toxiques :
 - o Toxi-infection alimentaire
 - o Choc toxique staphylococcique
- TTT de la bactérie ET de la toxine
- Antibiotiques habituellement actifs :
 - o Oxacilline ++ (bétalactamine)
 - o Gentamicine (aminoside)
 - o Vancomycine (glycopeptide)

LES INFECTIONS A STAPHYLOCOCCUS NON-AUREUS

La majorité des staphylocoques à coagulase négative (SCN) sont des bactéries opportunistes responsables d'infections nosocomiales. Trois facteurs favorisent ces infections : l'immunodépression, la présence de cathéters veineux ou de matériaux prothétiques, la multirésistance aux antibiotiques. *S. epidermidis* est l'espèce la plus fréquemment isolée en milieu hospitalier.

S. epidermidis peut provoquer des infections chez les sujets porteurs de matériel implanté (cathéter intra-vasculaires, prothèses ostéo-articulaires, boîtiers de stimulation cardiaque, valves de dérivation du liquide céphalo-rachidien). *S. epidermidis* est aussi responsable de septicémies notamment dans les services d'oncologie et de néonatalogie, de péritonites chez les patients en dialyse péritonéale, d'endocardites chez les sujets porteurs de prothèse valvulaire, d'infections sur valve de dérivation du liquide céphalo-rachidien. Plus rarement, cette espèce est responsable d'infections sur prothèse orthopédique, de cystites et de pyélonéphrites.

S. haemolyticus est la seconde espèce responsable d'infections humaines, en particulier de suppurations, d'infections urinaires et de bactériémies.

Au sein des SCN, deux espèces sont responsables d'infections communautaires : *S. saprophyticus* provoque des cystites chez les femmes jeunes et *S. lugdunensis* est responsable d'infections cutanées et d'endocardites infectieuses.

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

La multirésistance aux antibiotiques, dont la méticilline et les aminoglycosides, est fréquente chez *S. epidermidis* et *S. haemolyticus*, fréquemment isolés en milieu hospitalier.

Les antibiotiques de choix sont les glycopeptides, la rifampicine, les synergistines et l'acide fusidique. Les oxazolidinones sont habituellement actifs.