

Syndrome de choc toxique

Claudia Schrag, Gian-Reto Kleger

Medizinische Intensivstation, Kantonsspital St. Gallen

Quintessence

- Bien qu'il soit relativement rare, le syndrome de choc toxique (SCT) consiste en une défaillance multiviscérale d'évolution souvent foudroyante et il est associé à une morbidité et à une mortalité élevées.
- Des exotoxines bactériennes jouent un rôle central dans la pathogenèse du SCT staphylococcique et du SCT streptococcique. Ces exotoxines agissent comme des superantigènes, qui provoquent rapidement une activation massive du système immunitaire.
- Dans la pratique clinique quotidienne, la pose précoce du diagnostic/diagnostic de suspicion et l'initiation immédiate d'un traitement (antibiotiques, si nécessaire chirurgie, traitement intensif de la défaillance multiviscérale) sont essentielles.
- Actuellement, il n'existe encore aucun traitement causal capable de neutraliser l'activité superantigénique.

Epidémiologie

Syndrome de choc toxique staphylococcique

Le syndrome de choc toxique (SCT) staphylococcique a été décrit pour la première fois en 1978 dans une série de cas pédiatriques [1]. Il a néanmoins gagné en importance en raison de la survenue fréquente de cas associés aux menstruations chez de jeunes femmes qui avaient utilisé des tampons super-absorbants [2]. Entre 1979 et 1996, les données des Centres pour Disease Control and Prevention – CDC ont non seulement montré une diminution de l'incidence de ces cas, mais également une réduction considérable de la mortalité associée (5,5–1,8%). Par contre, l'incidence du SCT non menstruel est restée constante, tout comme la mortalité qui y est associée (6–8,5%) [3].

Syndrome de choc toxique streptococcique

En 1987, un syndrome semblable a été décrit en rapport avec une infection à *Streptococcus pyogenes* (streptocoques du groupe A, SGA). Depuis lors, ce syndrome a de plus en plus été diagnostiqué en relation avec des infections à SGA. Des études conduites en Australie, au Danemark et aux Etats-Unis, ainsi que le programme Strep-EURO, ont révélé que l'incidence de ce SCT était de 5 à 14% chez les patients présentant une infection à SGA [4–7]. Il était particulièrement fréquent en cas d'infections profondes des parties molles et se rencontrait dans 50% des cas de fasciite nécrosante. Dans l'étude Strep-EURO, la mortalité à 7 jours associée au SCT streptococcique s'élevait à 44%.

Physiopathologie

Des exotoxines bactériennes jouent un rôle central dans la pathogenèse du SCT staphylococcique et du SCT streptococcique. Ces exotoxines agissent comme des superanti-

gènes, qui provoquent une activation massive des lymphocytes T et une production très élevée de cytokines. Ce faisant, le processus conventionnel d'activation des lymphocytes T est court-circuité (normalement, des fragments peptidiques antigéniques sont présentés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II [CMH-II] par des cellules présentatrices d'antigène via des sites de liaison spécifiques; il se produit alors une activation des lymphocytes T qui reconnaissent ce complexe CMH-II-peptide). Les superantigènes peuvent se lier directement, sans dégradation intracellulaire préalable, à la fois aux molécules du CMH-II des cellules présentatrices d'antigène et à des sites variables des récepteurs des lymphocytes T. Contrairement au processus d'activation classique, qui conduit à l'activation de <1% des lymphocytes T, les superantigènes peuvent induire l'activation de jusqu'à 20–30% des lymphocytes T. Les lymphocytes T activés (lymphotoxine α , IL-2 et interféron γ) et les macrophages activés (TNF- α , IL-1 β et IL-6) provoquent alors une libération massive de cytokines, médiée par le facteur NF- κ B.

Différentes exotoxines sont responsables du SCT. Plus de 90% des SCT menstruels liés à *S. aureus* et 40–60% des SCT non menstruels sont provoqués par la toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1); les autres cas sont le plus souvent causés par l'entérotoxine B staphylococcique (SEB). Dans les cas en rapport avec une infection à SGA, la protéine M1 joue un rôle majeur. Cette protéine, en plus de posséder de potentielles propriétés superantigéniques (ce qui est néanmoins en partie controversé), possède également des propriétés antiphagocytaires. Par ailleurs, les exotoxines A–C peuvent également jouer un rôle. Comme les exotoxines favorisent l'expression du récepteur Toll-like-(TLR)-2 et davantage encore du TLR-4, l'activation du système immunitaire est renforcée en cas de présence concomitante d'endotoxines de bactéries Gram-négatif.

Etant donné que tous les patients présentant une infection staphylococcique ou streptococcique avec production de toxines ne développent pas un SCT, l'interaction entre le système immunitaire et l'agent pathogène joue certainement un rôle essentiel. La présence ou l'absence d'anticorps dirigés contre les superantigènes constitue un facteur déterminant. Les SCT récidivants sont possibles car notamment la TSST-1 s'oppose à l'activation des lymphocytes B. Des facteurs génétiques ainsi que les œstrogènes ont une influence sur l'ampleur de la réaction immunitaire déclenchée par les superantigènes. Les femmes développent une réaction immunitaire nettement plus marquée.

Manifestations cliniques

Le SCT se manifeste généralement par une réaction inflammatoire systémique (SIRS) aiguë d'évolution rapide, avec hypotension sévère et défaillance multiviscérale évolutive.



Claudia Schrag

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Tableau 1. Syndrome de choc toxique staphylococcique: critères cliniques de diagnostic.

- 1 Fièvre >38,9 °C
- 2 Eruption cutanée: érythrodermie maculeuse diffuse
- 3 Desquamation: 1–2 semaines après le début de la maladie (particulièrement au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds)
- 4 Hypotension: pression artérielle systolique <90 mm Hg chez l'adulte
- 5 Atteinte multisystémique (3 ou plus)
 - Gastro-intestinale: vomissements ou diarrhée au début de la maladie
 - Musculaire: myalgies sévères ou élévation de la CK
 - Muqueuse: hyperémie vaginale, oro-pharyngée et conjonctive
 - Rénale: concentrations d'urée ou de créatinine deux fois supérieures à la normale
 - Hépatique: concentrations de bilirubine totale deux fois supérieures à la normale
 - Hématologique: thrombocytes <100 g/l
 - SNC: désorientation, altérations de la conscience sans déficit neurologique focal
- 6 Résultats négatifs pour les tests suivants (si pratiqués):
 - sang, pharynx
 - Cultures du liquide céphalo-rachidien (les hémocultures peuvent être positives pour *S. aureus*)
 - Fièvre pourprée des montagnes Rocheuses, leptospirose, rougeole

SCT probable si cinq des six critères sont remplis

SCT certain si l'ensemble des six critères sont remplis

Les SCT staphylococciques touchent le plus souvent des personnes en bonne santé, qui développent de façon aiguë des symptômes pseudo-grippaux, tels que fièvre et myalgies, et des symptômes gastro-intestinaux, tels que nausées, vomissements et diarrhées aqueuses. Les manifestations cliniques des SCT menstruels et non menstruels sont identiques. Chez jusqu'à 95% des patientes, le SCT menstruel se manifeste déjà au cours des menstruations [8]. Il n'est pas rare que les SCT non menstruels soient liés à une infection nosocomiale. Dans les SCT postopératoires, les symptômes se manifestent typiquement au cours des 2 jours suivant l'opération.

L'hypotension provoque une hypoperfusion tissulaire et une défaillance organique. Tout comme dans le choc septique, elle est provoquée par une diminution de la résistance vasculaire systémique ainsi que par une diminution du volume intravasculaire par fuite capillaire. Différentes formes de manifestations cutanées peuvent s'observer. Le SCT se manifeste souvent dans un premier temps par une érythrodermie diffuse, qui touche aussi bien la peau que les muqueuses. Cette rougeur, qui est souvent discrète et fugace, n'épargne ni la paume des mains ni la plante des pieds et dans les SCT postopératoires, elle est légèrement plus prononcée au niveau des plaies chirurgicales. Rarement, des ulcérations superficielles des muqueuses, des pétéchies et des vésicules peuvent également apparaître dans les cas plus sévères.

Parmi les manifestations cutanées tardives figurent l'exanthème maculo-papuleux survenant 1 à 2 semaines après le début du SCT, ainsi que la desquamation caractéristique de la paume des mains et de la plante des pieds après environ 3 semaines. Plus rarement, les patients peuvent également perdre leurs ongles et leurs cheveux.

Au cours de l'évolution de la maladie, la défaillance multiviscérale peut affecter tous les organes. Les myalgies souvent sévères peuvent s'accompagner de fortes élévations de la créatine-kinase (CK). Les défaillances rénales aiguës – le plus souvent, à la fois d'origine pré-rénale et rénale – et les anomalies métaboliques associées sont fréquentes. L'encéphalopathie, qui est souvent déjà prononcée dès le début de la maladie et s'accompagne d'une désorientation et d'états confusionnels, est généralement plus sévère dans le SCT

non menstruel. Des crises épileptiques surviennent parfois et un œdème cérébral peut se développer.

Les SCT streptococciques, quant à eux, donnent rarement lieu à des symptômes prodromiques pseudo-grippaux. Les symptômes sont dominés par des douleurs, qui concernent tout particulièrement les tissus mous des extrémités [9]. Par la suite apparaissent des signes infectieux locaux tels que tuméfaction et érythème, avec une évolution vers une fasciite nécrosante, une myosite ou une cellulite. L'évolution de l'affection et la défaillance multiviscérale sont typiquement plus sévères qu'en cas de SCT staphylococcique. Une dysfonction rénale s'observe dès les premiers jours chez pratiquement tous les patients et bon nombre d'entre eux doivent suivre un traitement de substitution rénale. Jusqu'à 55% des malades développent un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [9].

Diagnostic

Pour le SCT staphylococcique, le diagnostic est posé en se basant sur les critères CDC, voir tab. 1 [10].

Alors que *S. aureus* peut être isolé des muqueuses ou des plaies chez la grande majorité des patients (et si nécessaire, la production toxinique peut être testée), ce germe n'est que rarement mis en évidence dans les hémocultures (env. 5% des cas) [11]. Les autres anomalies de laboratoire reflètent en premier lieu l'état de choc ainsi que la défaillance multiviscérale.

Pour le SCT streptococcique, il existe également des recommandations diagnostiques, qui ont été élaborées par le *Working Group on Severe Streptococcal Infections*, voir tab. 2 [12]. Contrairement au SCT staphylococcique, le diagnostic du SCT streptococcique devrait reposer sur l'isolement de l'agent pathogène à partir d'un site normalement stérile. Les SGA peuvent être mis en évidence dans les hémocultures dans jusqu'à 60% des cas [13].

Traitement

Dans la mesure où le SCT est une affection d'évolution foudroyante associée à une morbidité et à une mortalité élevées, le diagnostic précoce et l'initiation immédiate de mesures thérapeutiques sont d'une importance déterminante. A cet effet, une prise en charge multidisciplinaire (médecine intensive, infectiologie et chirurgie) doit être assurée en continu et le patient doit rapidement être transféré dans une clinique adéquate.

La majorité des mesures thérapeutiques sont purement des mesures de soutien et elles correspondent aux mesures de base qui sont appliquées en cas de choc septique. Elles incluent une substitution volémique suffisante, l'administration de vasopresseurs, l'initiation de mesures de soutien pour préserver le fonctionnement des organes (ventilation mécanique, traitement de substitution rénale, nutrition, etc.).

La recherche immédiate et minutieuse d'un foyer infectieux est indispensable. La présence d'une fasciite nécrosante ou d'une myosite constitue une urgence chirurgicale, imposant un débridement immédiat. Parmi les sources infectieuses potentielles, il convient également de considérer les plaies chirurgicales, même en l'absence de signes infectieux locaux classiques. Par ailleurs, les femmes doivent faire l'objet d'un examen vaginal et en présence d'un corps étranger, celui-ci doit être retiré.

Tableau 2. Syndrome de choc toxique streptococcique: critères cliniques de diagnostic.

- 1 Isolement de streptocoques du groupe A à partir de:
 - a) Liquides normalement stériles (sang, liquide céphalo-rachidien, liquide péritonéal, biopsie tissulaire)
 - b) Sites non stériles: pharynx, expectorations, vagin
- 2 Signes cliniques:
 - a) Hypotension: pression artérielle systolique <90 mm Hg chez l'adulte
 - b) Au moins deux des anomalies suivantes:
 - Insuffisance rénale (créatinine >177 µmol/l)
 - Coagulopathie: thrombocytes <100 g/l ou coagulation intravasculaire disséminée
 - Atteinte hépatique: concentrations d'ASAT, d'ALAT ou de bilirubine totale deux fois supérieures à la normale
 - SDRA
 - Eruption cutanée maculo-érythémateuse généralisée
 - Nécrose des parties molles (y compris fasciite nécrosante, myosite ou gangrène)

SCT probable si les critères 1b et 2 (a et b) sont remplis et s'il n'y a pas d'autres causes potentielles

SCT certain si les critères 1a et 2 (a et b) sont remplis

Quant à l'antibiothérapie, il n'existe pas de données provenant d'études contrôlées. Les recommandations disponibles reposent sur des études chez l'animal, sur des études *in vitro*, sur des principes théoriques ainsi que sur des séries de cas. L'objectif de l'antibiothérapie est de réduire le nombre de bactéries et la production d'exotoxines. Tant que le germe responsable n'est pas connu, l'antibiothérapie devrait cibler à la fois *S. aureus* (en fonction de la résistance locale, également *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline – SARM) et les SGA. En plus d'une bêta-lactamine, il convient également d'administrer un antibiotique de la famille des lincosamides (clindamycine), particulièrement en cas d'infections à SGA [14]. Bien que les SGA soient généralement sensibles aux bêta-lactamines, l'action bactéricide de ces substances s'avère plus faible en cas de concentrations bactériennes élevées. Il est estimé que l'efficacité amoindrie des bêta-lactamines est due à une expression faible ou absente de différentes protéines liant la pénicilline au cours de la phase stationnaire de croissance des SGA. Par ailleurs, pour *S. aureus*, des concentrations sub-inhibitrices de bêta-lactamine pourraient être à l'origine d'une production toxique accrue via une induction de la production d'ARNm. Par contre, les lincosamides inhibent la traduction des gènes de la toxine [15].

La clindamycine est un antibiotique bactériostatique, qui ne dépend donc pas de la phase de croissance bactérienne, et elle inhibe la synthèse de toxine (aussi bien pour *S. aureus* que pour les SGA). Elle facilite également la pha-

gocytose des SGA via une inhibition de la protéine M anti-phagocytaire. En cas de SCT induit par le SARM, le traitement par linézolide semble supérieur au traitement par vancomycine car, en plus de son action bactériostatique sur les staphylocoques, le linézolide entraîne également une réduction de la synthèse de toxine par les bactéries. Aucune étude clinique n'est disponible quant à la durée optimale de l'antibiothérapie.

Parmi les options thérapeutiques supplémentaires en cas de SCT figurent l'administration d'immunoglobulines intraveineuses et l'oxygénothérapie hyperbare.

Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV) peuvent influencer l'évolution du SCT par différents mécanismes, tels que la neutralisation de la toxine bactérienne, l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T et le blocage d'autres facteurs potentiels comme le TNF- α et l'IL-6. Différentes descriptions de cas suggèrent une meilleure survie en cas de SCT lié à une infection à SGA. Une étude multicentrique, randomisée, contrôlée contre placebo a montré une tendance à une mortalité plus basse [16]. Cette étude a été interrompue prématurément en raison d'un recrutement trop lent des patients. Une autre étude a montré que les IgIV n'inhibaient pas aussi efficacement les superantigènes staphylococciques que les superantigènes streptococciques, les premiers pouvant dès lors nécessiter une dose plus élevée d'IgIV [17].

En raison de l'état actuel des connaissances, il est impossible d'émettre des recommandations fermes concernant l'utilisation des IgIV. Compte tenu du risque élevé de morbidité et de mortalité associé au SCT et du faible taux de complications associé aux IgIV, l'administration d'IgIV semble néanmoins justifiée. Le recours à l'oxygénothérapie hyperbare a pour l'instant uniquement été décrit de manière isolée (particulièrement en cas de fasciite nécrosante) et il n'y a pas encore de résultats d'études à ce sujet.

Correspondance:

Dr Gian-Reto Kleger
Medizinische Intensivstation
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacher Strasse 95
CH-9007 St. Gallen
gian-reto.kleger@kssg.ch

Référence recommandée

– Lappin E, Ferguson AJ. Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:281–90.

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références dans la version en ligne de cet article sous www.medicalforum.ch.

CME www.smf-cme.ch

1. Une patiente de 64 ans est hospitalisée en raison d'une détérioration aiguë de l'état général. Depuis près de 24 heures, elle souffre de fièvre atteignant 38,8 °C et de fortes douleurs musculaires au niveau de la partie inférieure de la jambe gauche. L'examen clinique révèle une somnolence, une désorientation, une hypotension avec une pression artérielle de 85/40 mm Hg ainsi qu'un érythème étendu, une tuméfaction et une douleur dans la partie inférieure de la jambe gauche. Laquelle des stratégies thérapeutiques suivantes est *mauvaise*?

- A Antibiothérapie après prélèvement pour cultures microbiologiques.
- B Optimisation de la circulation par substitution volémique et si nécessaire, administration d'agents vasoactifs.
- C Intervention chirurgicale visant à détecter une infection des parties molles non indiquée dans un premier temps en raison du mauvais état général et du risque chirurgical accru.

- D Transfert dans un hôpital central avec une unité de soins intensifs.
- E Les immunoglobulines sont une option thérapeutique possible.

2. Syndrome de choc toxique: laquelle des affirmations suivantes est *fausse*?

- A Il n'existe encore actuellement aucun traitement spécifique pour supprimer l'activité superantigénique.
- B L'insuffisance rénale, les atteintes hépatiques et les troubles de la coagulation sont fréquents.
- C La mise en évidence de l'agent pathogène par hémocultures n'est que rarement possible en cas de SCT staphylococcique.
- D Chez les patients ne présentant pas de comorbidités, il est possible d'opter pour une stratégie d'attente.
- E La maladie peut se compliquer d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Toxisches Schock Syndrom (Toxic Shock Syndrome, TSS) / Syndrome de choc toxique

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

- 1 Todd J, Fishaut M, Kapral F, Welch T. Toxic-shock syndrome associated with phage-group-I Staphylococci. *Lancet* 1978; 2:1116.
- 2 Davis JP, Chesney PJ, Wand PJ, LaVenture M. Toxic-shock syndrome. Epidemiologic features, recurrence, risk factors, and prevention. *N Engl J Med* 1980; 303:1429.
- 3 Hajjeh RA, Reingold A, Weil A, Shutt K, Schuchat A, Perkins BA. Toxic shock syndrome in the United States: surveillance update, 1979-1996. *Emerg Infect Dis* 1999; 5:807.
- 4 O'Grady KA, Kelpie L, Andrews RM, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal disease in Victoria, Australia. *Med J Aust* 2007; 186: 565–69.
- 5 Luca-Harari B, Ekelund K, van der Linden M, Staum-Kaltoft M, Hammerum AM, Jasir A. Clinical and epidemiological aspects of invasive *Streptococcus pyogenes* infections in Denmark during 2003 and 2004. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 79–86.
- 6 O'Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States 2000–2004. *Clin Infect Dis* 2007;45: 853–62.
- 7 Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, et al. Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2359–67.
- 8 Davis JP, Osterholm MT, Helms CM, et al. Tri-state toxic-shock syndrome study. II. Clinical and laboratory findings. *J Infect Dis* 1982; 145: 441–48.
- 9 Stevens DL, Tanner MH, Winship J, et al. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med* 1989; 321:1.
- 10 Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46(RR-10):39.
- 11 Murray RJ. Recognition and management of *Staphylococcus aureus* toxin-mediated disease. *Intern Med J* 2005; 35 (suppl 2): S106–19.
- 12 Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. The Working Group on Severe Streptococcal Infections. *JAMA* 1993; 269:390.
- 13 Stevens DL. Streptococcal toxic shock syndrome. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 133–36.
- 14 Annane D, Clair B, Salomon J. Managing toxic shock syndrome with antibiotics. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1701–10.
- 15 Stevens DL, Yongsheng M, Salmi D, McIndoo E, Wallace R, Bryant AE. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in Methicillin-sensitive and Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Inf Dis* 2007; 195:202-11

16 Darenberg J, Ihendyane N, Sjolín J, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 333–40.

17 Darenberg J, Soderquist B, Normark BH, Norrby-Teglund A. Differences in potency of intravenous polyspecific immunoglobulin G against streptococcal and staphylococcal superantigens: implications for therapy of toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 836–42.