

Chocs toxiques dans les infections à cocci à Gram positif

Toxic shock syndrome in Gram-positive cocci infections

T. Ferry · C. Guillaume · T. Perpoint · F. Laurent

Reçu le 23 décembre 2011 ; accepté le 27 janvier 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé Bien que les cocci à Gram positifs soient impliqués dans la moitié des causes de sepsis documentés, les chocs toxiques liés à ces bactéries sont rares. Par définition, le choc toxique, qu'il soit d'origine staphylococcique (CTstaph) ou streptococcique (CTstrep), implique la production, seule ou en association avec d'autres facteurs de virulence, d'exotoxines superantigéniques, qui induisent une production excessive de cytokines pro-inflammatoires. Le CTstaph est soit menstruel (colonisation d'un tampon absorbant ou d'un stérilet, production de TSST-1 (*toxic shock syndrome toxin-1*), hémocultures négatives, mortalité faible), soit non menstruel (le plus souvent postopératoire, colonisation ou infection locale, production de TSST-1 ou d'entérotoxine, hémocultures positives dans 50 % des cas, mortalité dans 20–25 % des cas). Le CTstrep est le plus souvent associé à un tableau de fasciites nécrosantes (hémocultures positives dans 60 % des cas, mortalité allant jusqu'à 80 % lorsqu'il existe une myosite associée). La prise en charge des défaillances d'organe est similaire à celle du choc septique. L'éradication mécanique de la source de production de toxine est indispen-

sable (retrait du tampon ou du stérilet dans les CTstaph menstruels, reprise chirurgicale même en l'absence de signes inflammatoires locaux dans les CTstaph non menstruels postopératoires et chirurgie agressive dans les CTstrep avec fasciite nécrosante). L'antibiothérapie doit être bactéricide (β -lactamine à fortes doses), et il est proposé d'ajouter des thérapeutiques antitoxiniques comme la clindamycine (la grande majorité des souches de *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes* responsables de choc toxique en France est sensible à la clindamycine) ou les immunoglobulines polyvalentes, notamment en cas de choc réfractaire.

Mots clés Choc toxique · Exotoxine superantigénique · Fasciite nécrosante · Clindamycine

Abstract Although Gram-positive cocci are implicated in half of the documented causes of sepsis, toxic shock syndrome (TSS) due to these organisms is rare. By definition, TSS, whether related to staphylococcus (staph-TSS) or streptococcus (strep-TSS), is characterized by the production of superantigen exotoxins, alone or in association with other virulence factors, inducing an excessive production of pro-inflammatory cytokines. Staph-TSS may be menstrual (colonisation of an absorbent tampon or intrauterine device [IUD]: production of TSS toxin-1 (TSST-1), negative blood culture, low mortality) or non-menstrual (usually post-surgical colonisation or local infection: production of TSST-1 or enterotoxin, positive blood culture in 50% of the cases, 20–25% mortality rate). Strep-TSS is usually associated with necrotising fasciitis (60% positive blood culture, mortality up to 80% in the case with associated myositis). Organ failure is managed like septic shock. Mechanical eradication of the toxin source is mandatory (removal of tampon or IUD in menstrual staph-TSS, surgical revision even without signs of local inflammation in post-surgical non-menstrual staph-TSS, and aggressive surgery in strep-TSS with necrotising fasciitis). Antibiotic treatment should be bactericidal (high-dose β -lactam). In addition, it is recommended to add an antimicrobial with antitoxinic activity such as clindamycin (a large majority of *Staphylococcus aureus* and

T. Ferry (✉) · T. Perpoint
Service de maladies infectieuses et tropicales,
hôpital de la Croix-Rousse, groupement hospitalier Nord,
hospices civils de Lyon, 93, grande rue de la Croix-Rousse,
F-69004 Lyon, France
e-mail : tristan.ferry@univ-lyon1.fr

T. Ferry · F. Laurent
Université Claude-Bernard-Lyon-I, France

Inserm U851,
équipe de pathogénie bactérienne et immunité innée, Lyon, France

Centre national de référence des staphylocoques, Lyon, France

C. Guillaume
Service de réanimation chirurgicale, pavillon G,
hôpital Édouard-Herriot, groupement hospitalier Édouard-Herriot,
hospices civils de Lyon, France

F. Laurent
Laboratoire de bactériologie, centre de biologie Nord,
hôpital de la Croix-Rousse, hospices civils de Lyon, France

Streptococcus pyogenes strains implicated in TSS in France are susceptible to clindamycin) or polyvalent immunoglobulins, especially in case of shock with refractory hypotension.

Keywords Toxic shock syndrome · Superantigenic toxin · Necrotizing fasciitis · Clindamycin

Introduction

Les cocci à Gram positifs sont responsables de la moitié des cas de sepsis documentés en France et aux États-Unis [1]. Au cours du sepsis, de multiples facteurs de virulence bactériens sont mis en jeu, et la réponse pro-inflammatoire excessive de l'hôte est impliquée dans la survenue de défaillances multi-viscérales [2].

Rarement, certains cocci à Gram positif, notamment *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*, sont capables d'induire des chocs toxiques, dénommés choc toxique staphylococcique (CTstaph) ou streptococcique (CTstrep) [3]. Ces chocs sont considérés comme étant liés, exclusivement ou en partie, à la production d'exotoxine superantigénique [3,4]. Ces toxines sont fondamentalement différentes de la leucocidine de Pantou-Valentine (PVL) et le CTstaph est par définition, une entité clinique différente des pathologies liées à la production de PVL (pneumonies nécrosantes, infections disséminées, exceptionnelles fasciites nécrosantes monobactériennes à *S. aureus* producteur de PVL) [3–5].

Nous allons développer dans cet article de revue, les diverses présentations cliniques des CTstaph et CTstrep, leurs aspects physiopathologiques, épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques.

Physiopathologie

Par définition, le choc toxique, qu'il soit d'origine staphylococcique ou streptococcique, implique la présence, seule ou en association avec d'autres facteurs de virulence, d'exotoxine superantigénique au niveau systémique chez l'hôte [3–5]. Ces toxines sont qualifiées de superantigéniques, car elles entraînent une activation massive, tant lymphocytaire que monocytaire, polyclonale, ayant pour conséquence une production excessive de cytokines pro-inflammatoires de type T helper-1 dont l'IFN- γ , le TNF- α , l'IL-1 β et l'IL-6 [3–6]. Comme au cours du choc septique, le facteur nucléaire κ B (NF κ B) semble avoir un rôle majeur dans la génération, et l'expansion de la réponse pro-inflammatoire excessive observée au cours du choc toxique, également associée à une activation de la coagulation et à la survenue de défaillances d'organes [2–4,7,8]. Contrairement à un antigène classique, les exotoxines superantigéniques ne sont ni

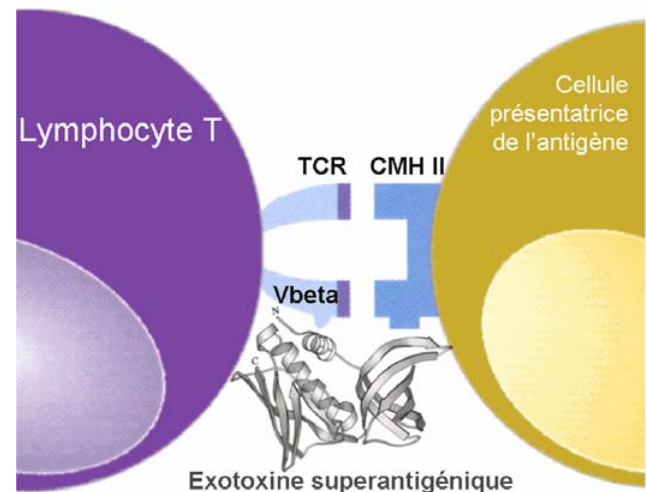


Fig. 1 Mécanisme d'action des exotoxines superantigéniques aboutissant à une activation et à une prolifération polyclonale V β dépendante des lymphocytes T

internalisées ni dégradées par la cellule présentatrice de l'antigène. Elles réalisent un pontage entre le site de présentation de l'antigène, via la partie constante du complexe majeur d'histocompatibilité de type II de la cellule présentatrice de l'antigène et la partie variable V β du récepteur T des lymphocytes T (Fig. 1). Alors qu'un antigène conventionnel active, de manière spécifique 0,01 % des lymphocytes T, quelques picogrammes d'un superantigène peuvent activer jusqu'à 50 % d'entre eux [4–6].

Exotoxines superantigéniques et CTstaph

Les principales exotoxines superantigéniques décrites chez *S. aureus* sont la *toxic-shock-syndrome-toxin-1* (TSST-1) et les entérotoxines, dont plus d'une vingtaine ont été décrites à ce jour (*staphylococcal enterotoxin* [SE] A, SEB, SEC, etc.) [4–6]. De nombreux travaux in vivo chez l'animal ont montré que les exotoxines superantigéniques de *S. aureus*, injectées en systémique, reproduisaient les symptômes du CTstaph [5,6]. Cliniquement, on distingue les CTstaph menstruels des CTstaph non menstruels. Les CTstaph menstruels surviennent en dehors de toute infection, au cours des menstruations lors de l'utilisation de tampons périodiques ou de stérilets. Ces derniers sont colonisés par une souche de *S. aureus* productrice de TSST-1, qui est la seule toxine superantigénique capable de traverser la muqueuse vaginale (seule TSST-1 peut en théorie entraîner des CTstaph menstruels). Au niveau systémique, TSST-1 est responsable à elle seule de l'intégralité des signes cliniques et biologiques du CTstaph menstruel, qui est une maladie « toxinique » pure. Les CTstaph non menstruels sont rencontrés à la suite d'infections staphylococciques suppuratives superficielles

ou profondes, le plus souvent postopératoires. D'autres types d'infection à *S. aureus* ont toutefois été décrits à l'origine d'un CTstaph non menstruel (pneumopathie, infection ostéoarticulaire, etc.) [4–6]. Ces derniers sont liés à TSST-1 dans 50 % des cas ou à une entérotoxine [9]. Lorsqu'un isolat de *S. aureus* responsable de CTstaph produit TSST-1 in vitro et in vivo chez l'animal, il a été montré qu'il existait une inhibition de la production des autres facteurs de virulence, notamment des facteurs de virulence impliqués dans l'invasion et la dissémination [10]. En conséquence, les CTstaph non menstruels postopératoires liés à TSST-1 doivent être suspectés devant un tableau de choc inexplicé, même si la cicatrice au niveau du site opératoire n'apparaît pas inflammatoire cliniquement, puisque la production de TSST-1 limite l'apparition des signes inflammatoires locaux et de la suppuration. Par ailleurs, les CTstaph non menstruels, à la différence des CTstaph menstruels, sont associés à une bactériémie à *S. aureus* dans 50 % des cas, ce qui implique que de nombreux autres facteurs de virulence de *S. aureus* participent à la réponse pro-inflammatoire de l'hôte [4,9]. En conséquence, un tableau de CTstaph associé à des hémocultures positives rentre dans un cadre nosologique que nous pourrions appeler « choc mixte », impliquant comme facteur de virulence les exotoxines superantigéniques, mais également tous les facteurs de virulence de *S. aureus* impliqués dans le sepsis (acide lipotéichoïque, α -hémolysine, etc.) [4].

Exotoxines superantigéniques et CTstrep

La très grande majorité des CTstrep sont dues à *S. pyogenes*. Toutefois, certains cas ont été décrits au cours d'infection à *S. dysgalactiae subsp. equisimilis* et à *S. suis* [3,7]. Les principales exotoxines superantigéniques décrites chez *S. pyogenes* sont les *streptococcal-pyrogenic-exotoxins* A (SpeA), B, et C et le *streptococcal-superantigen-A* (SSA) [3,11–13]. En plus d'avoir une activité superantigénique similaire à ce que l'on peut observer avec les exotoxines superantigéniques staphylococciques, SpeB a également une activité cystéine-protéase, qui joue un rôle majeur dans l'invasion tissulaire, notamment dans l'invasion et la dissémination au sein de la peau et des tissus mous [3,7,8,14]. SpeB est une protéase qui lyse de très nombreuses protéines de la matrice extracellulaire ainsi que le peptide antimicrobien LL-37 qui participe au mécanisme de défense inné du tissu cutané et sous-cutané [14]. SpeB participe à la dissémination fulgurante de *S. pyogenes* au sein de la peau et des tissus mous en association avec d'autres facteurs de virulence comme la protéine soluble M1 qui, comme les exotoxines superantigéniques, participe à l'activation excessive locale et systémique des lymphocytes T, des cellules présentatrices de l'antigène et des polynucléaires neutrophiles [3,7,8,14].

Définitions et présentations cliniques

CTstaph

Les premiers symptômes observés au cours du CTstaph sont très souvent des symptômes digestifs, à type de nausées, vomissements, associés à de la fièvre et des myalgies. La présentation initiale peut se limiter à un syndrome pseudo-grippal. Dans les 24–48 heures qui suivent, les patients peuvent présenter un rash, souvent fugace, une hyperhémie muqueuse, notamment conjonctivale, et une hypotension artérielle systolique avec défaillance d'organe. Les signes cliniques sont non spécifiques, et le diagnostic différentiel est essentiellement le choc septique. Le rash et l'hyperhémie muqueuse sont des éléments d'orientation, surtout s'il existe une érythrodermie associée à une langue « framboisée » avec hypertrophie papillaire [3,6,7,15]. L'interrogatoire est capital pour évoquer un CTstaph menstruel (menstruations avec utilisation de tampon ou port de stérilet) ou un CTstaph non menstruel (chirurgie récente). Au cours du CTstaph menstruel, il n'y a pas de symptômes génitaux, en dehors d'une hyperhémie vaginale visible au colposcope. Au cours du CTstaph non menstruel, un foyer infectieux profond peut être évident (pneumopathie, infection de la peau et des tissus mous) ou passé complètement inaperçu (colonisation du site opératoire, sans aucune inflammation locale ; patient brûlé). Par la suite, à partir du cinquième jour, jusqu'à plusieurs semaines après le début des symptômes, dans un cas sur trois, une desquamation peut apparaître, surtout en distalité, au niveau palmoplantaire (Fig. 2). Des critères diagnostiques, publiés par le CDC dans les années 1980 (Tableau 1), sont utiles au diagnostic, mais ne permettent qu'un diagnostic rétrospectif, puisqu'ils incluent la desquamation qui est souvent tardive [3,6,7,15].

CTstrep

Le CTstrep peut prendre différents aspects cliniques mais le plus classique est la fasciite nécrosante du fait du tropisme particulier du *S. pyogenes* et de ses toxines pour la peau et les tissus mous. La fasciite nécrosante est une dermohypodermite bactérienne avec nécrose de l'aponévrose superficielle (fascia). Le terme de myosite est employé lorsqu'une nécrose musculaire est associée. Les fasciites nécrosantes peuvent être exclusivement liées à *S. pyogenes* ou être plurimicrobiennes. Certains facteurs de risque sont décrits, comme le diabète, l'alcoolisme, l'insuffisance veineuse ou artérielle ou l'immunosuppression, mais la fasciite nécrosante peut survenir chez un sujet sans comorbidité, notamment lors de la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Au cours de la fasciite nécrosante à *S. pyogenes*, la porte d'entrée peut être



Fig. 2 Desquamation caractéristique survenant dans les suites d'un choc toxique staphylococcique ou streptococcique (déjà publié dans Thomas D, Perpoint T, Dauwalder O, et al [2008] In vivo and in vitro detection of a superantigenic toxin Vbeta signature in two forms of streptococcal toxic shock syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 28:671-6)

évidente ou passer inaperçue. Comme pour le CTstaph, il existe des critères diagnostiques pour le CTstrep, basés sur des données bactériologiques (l'isolement d'un streptocoque du groupe A soit dans un site normalement stérile, soit dans un site non stérile) et cliniques (hypotension artérielle et deux signes d'atteinte clinique) (Tableau 2) [3,6,7,16]. Un traumatisme, avec ou sans effraction cutanée, est souvent retrouvé à l'interrogatoire. La fasciite nécrosante monobactérienne à *S. pyogenes* touche souvent les membres, une atteinte plurimicrobienne s'observe lors des atteintes cervicofaciales ou périnéales. Un CTstrep peut compliquer une varicelle chez l'enfant et peut survenir chez des jeunes femmes en post-partum. Le diagnostic est évoqué sur l'association de signes locaux et de signes généraux. Les signes cutanés peuvent être macroscopiquement limités initialement à un œdème érythémateux. La douleur est souvent disproportionnée par rapport à l'aspect clinique, majorée par la palpation, avec une hypoesthésie précoce. L'expansion est rapide, voire explosive avec une extension tant en surface qu'en profondeur, toujours plus importante en profondeur, avec des éléments purpuriques confluents, phlyctènes et plages de nécrose (Figs. 3 et 4). À la différence des gangrènes gazeuses et des fasciites nécrosantes impliquant des germes anaérobies, il n'est pas retrouvé de crépitation ni d'odeur nauséabonde. La transition avec la peau saine n'est pas toujours bien délimitée. En peropératoire, il existe des logettes de pus avec un aspect en mille-feuilles aboutissant à un décollement sous-cutané au toucher (Finger test positif). Des signes d'imprégnation toxinique, comme un syndrome pseudo-

Tableau 1 Critères diagnostiques du choc toxique staphylococcique

<p>1. Fièvre > 38,8°</p> <p>2. Éruption maculaire diffuse</p> <p>3. Desquamation cutanée 1 à 2 semaines après le début des symptômes, particulièrement au niveau des mains et de la plante des pieds</p> <p>4. Hypotension définie par :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pression systolique ≤ 90 mmHg ; – Baisse ≥ 15 mmHg de la pression diastolique à l'orthostatisme ; – Syncope à l'orthostatisme. <p>Atteinte multisystémique (+ si 3/7)</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>Gastro-intestinale</i> : diarrhées, vomissements ; – <i>Musculaire</i> : myalgie ou CPK > 2 N ; – <i>Muqueuse</i> : hyperhémie vaginale, conjonctivale ou oropharyngée ; – <i>Rénale</i> : urémie > 2 N ou créatininémie > 2 N ou pyurie aseptique ; – <i>Hépatique</i> : ASAT > 2 N ou ALAT > 2 N ou bilirubine > 2 N ; – <i>Hématologique</i> : plaquettes < 100 G/l ; – <i>Système nerveux central</i> : désorientation ou trouble de conscience sans focalisation. <p>6. Critères paracliniques négatifs, si réalisés</p> <ul style="list-style-type: none"> – Hémocultures (sauf pour <i>S. aureus</i>), prélèvement de gorge, culture du liquide céphalorachidien. – Sérologie leptospirose, rougeole, <i>Rickettsia rickettsii</i>. <p>Critères additionnels pathognomoniques de Parsonnet :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Isolement d'une souche de <i>Staphylococcus aureus</i> à partir d'un prélèvement muqueux ou d'un site habituellement stérile. – Production par un isolat incriminé de <i>Staphylococcus aureus</i> d'une toxine connue pour être potentiellement responsable de TSS. – Absence d'anticorps dirigés contre la toxine concernée au début de la maladie. – Séroconversion pour la toxine concernée pendant la convalescence.

ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; CPK : créatinine phosphokinase ; TSS : *toxic shock syndrome*.

grippal initial et/ou une hyperhémie muqueuse (notamment une langue framboisée), et/ou une éruption sont présents dans 25 % des cas. Le plus souvent, il s'agit d'un tableau de choc d'évolution foudroyante avec des défaillances multiviscérales (notamment un syndrome de détresse respiratoire aigu dans 55 % des cas) [3,6,7,16].

Tableau 2 Critères diagnostiques du choc toxique streptococcique

<p>– Isolement du streptocoque de groupe A dans un foyer normalement stérile (sang, liquide céphalorachidien, liquide pleural) et</p> <p>– Hypotension : ≤ 90 mmHg chez l'adulte Et au moins deux des troubles suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Atteinte rénale</i> (créatinine > 2 N). 2. <i>Coagulopathie</i> (thrombopénie < 100 G/L ou signes de CIVD). 3. <i>Atteinte hépatique</i> (transaminases ou bilirubine > 2 N). 4. <i>Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte</i> (infiltrats pulmonaires et hypoxémie sans insuffisance cardiaque ou œdème généralisé). 5. <i>Éruption érythémateuse généralisée</i> (parfois accompagnée d'une desquamation). 6. <i>Nécrose des tissus mous</i> (sous forme de fasciite nécrosante, de myosite ou de gangrène). <p>* Si le streptocoque de groupe A est isolé dans un site non stérile (gorge, expectorations, vagin), mais que le patient souffre d'hypotension et de deux des six critères précédents, on considère qu'il s'agit d'un cas probable lorsqu'aucune autre étiologie de la maladie n'est décelée.</p>



Fig. 3 Aspect de fasciite nécrosante extensive de la jambe et du pied gauche après traumatisme non pénétrant au niveau du coup de pied, chez un patient présentant un choc toxique streptococcique

Épidémiologie

CTstaph

L'épidémiologie du CTstaph est mal connue en France. Il n'y a pas de déclaration obligatoire. Chaque clinicien et microbio-



Fig. 4 Aspect de fasciite nécrosante extensive des seins chez une patiente allaitante présentant un choc toxique streptococcique

logiste est libre de déclarer un cas de CTstaph au Centre national de référence (CNR) des staphylocoques basé à Lyon (http://nte-serveur.univ-lyon1.fr/hcl2004/CNR_staphylocoques/), en précisant le contexte clinique et en envoyant la souche pour expertise. Trente à 35 CTstaph sont déclarés tous les ans au CNR. En 2010, 39 cas de CTstaph ont été rapportés, dont 15 cas de CTstaph menstruels. La grande majorité des souches de CTstaph menstruels sont clonales (*clonal complex* [CC] 30) et possèdent les gènes codant TSST-1, l'entérotoxine A (non impliquée) et un allèle de type *agr3*. Aucune des souches responsables de CTstaph menstruels n'était résistante à la méticilline en 2010 (données CNR). Concernant les CTstaph non menstruels, la moitié est liée à TSST-1 (c'est-à-dire les souches possédaient le gène codant pour TSST-1), et l'autre moitié était considérée comme liée à la production d'entérotoxine [9]. Ces souches sont le plus souvent sensibles à la méticilline avec uniquement quatre souches résistantes à la méticilline en 2010. La résistance à la méticilline est rarement observée au sein des isolats de *S. aureus* responsables de CTstaph, y compris au cours des CTstaph non menstruels post-opératoires [9]. De plus, ces souches résistantes à la méticilline sont des clones différents du clone SARM majoritaire en France (« clone Lyon », résistant à l'érythromycine et à la clindamycine) et sont généralement sensibles à l'érythromycine et à la clindamycine (données CNR). La mortalité est exceptionnelle au cours du CTstaph menstruel (c'est une maladie « toxique pure », les hémocultures sont négatives), alors qu'elle survient chez 20–25 % des patients présentant un CTstaph non menstruel (les hémocultures sont positives dans 50 % des cas) [9].

CTstrep

Des données récentes sont disponibles en France et en Europe. L'incidence en Europe du CTstrep était de

0,36/100 000 habitants/an en 2004. Elle semble plus importante en Nouvelle-Calédonie (1,25/100 000 habitants/an en 2007) [11]. En 2007, 664 cas d'infections invasives à streptocoques ont été colligés en France, et un CTstrep était présent chez 131 patients (20 %) [12]. La majorité présentait une fasciite nécrosante. Le CTstrep survenait plus fréquemment dans la tranche d'âge 50–69 ans. La survenue d'une fasciite nécrosante au cours d'une infection invasive à *S. pyogenes* est un facteur de risque indépendant de mortalité. Cette dernière est élevée au cours du CTstrep, de l'ordre de 45 %, et atteint 80 % lorsqu'une myosite est associée. La mortalité est par contre faible (< 1 %) lorsqu'il s'agit de CTstrep survenant chez la femme jeune au cours du post-partum [12,13]. Le typage de ces souches a révélé que la majorité des isolats responsables de CTstrep était de type *emm1*. Toutes ces souches possédaient le gène codant SpeB et 74 % d'entre elles possédaient le gène codant SpeA. Il est important de noter que dans plus de 99 % des cas, les isolats de *S. pyogenes* du type *emm1* sont sensibles à l'érythromycine et à la clindamycine. Au cours des CTstrep, les hémocultures sont positives à *S. pyogenes* dans 60 % des cas [7,12,13].

Diagnostic

Le diagnostic de choc toxique reste basé sur les critères décrits dans les Tableaux 1 et 2 [3,6,7,15,16]. Cependant, ces critères tiennent compte d'éléments cliniques et biologiques précoces mais aussi tardifs. Le diagnostic de certitude est donc le plus souvent rétrospectif. Dans tous les cas, il est précieux de tout mettre en œuvre pour mettre en évidence *S. aureus* ou *S. pyogenes* en culture (hémocultures, prélèvements locaux, prélèvements peropératoires). L'envoi des isolats aux CNR des staphylocoques ou des streptocoques peut être utile afin de déterminer le profil toxinique de l'isolat, surtout dans le cadre des CTstaph lorsque TSST-1 est en cause [9]. Il n'existe pas à ce jour de technique utilisable en routine pour détecter directement dans le sang circulant les exotoxines superantigéniques (production de l'ordre du picomolaire). Enfin, il est possible de mettre en évidence, à partir d'un prélèvement sanguin frais par cytométrie de flux, après extraction des PBMC (*peripheral blood mononuclear cells*, contenant monocytes, macrophages et lymphocytes) et marquage par une combinaison d'anticorps monoclonaux, une expansion V β caractéristique d'une exotoxine superantigénique. L'analyse dure \approx 4 heures et le délai moyen de rendu est de 24 à 48 heures. Avec cette technique, il est donc possible de faire précocement le diagnostic de choc toxique, facilitant ainsi la prescription des thérapeutiques antitoxiniques. Toutefois, l'expansion V β est inconstante in vivo, surtout lorsque le patient présente un sepsis associé (hémocultures positives) [17–19].

Traitement

Le traitement des CTstaph et des CTstrep ont des points communs et des spécificités. Il est essentiel de mettre en place un traitement symptomatique le plus précocement possible, il est fondamental d'éradiquer mécaniquement la source de production de toxine, il faut recourir à une antibiothérapie bactéricide et il est possible qu'une intervention médicamenteuse à visée antitoxinique (antibiotique ou immunoglobulines intraveineuses [IgIV] polyvalentes) puisse avoir un rôle bénéfique.

Traitement symptomatique

Il est identique à celui qu'on peut proposer aux patients présentant un choc septique [2,7,8,15]. Il se base sur le remplissage vasculaire et la prise en charge des défaillances d'organes. L'ensemble du traitement doit être débuté immédiatement devant tout patient en réanimation présentant une hypotension ou une augmentation de la lactatémie en suivant les recommandations du Surviving Sepsis Campaign [20]. L'ECMO en cas d'ARDS sévère et de choc pourrait être une thérapeutique alternative. Outre l'effet bénéfique sur l'oxygénation, le support hémodynamique concomitant pourrait diminuer les doses de vasopresseurs et peut être l'incidence des amputations distales [21]. L'hydrocortisone peut être utilisée comme au cours du sepsis (choc septique réfractaire aux amines vasopressives) [22].

Éradication mécanique de la source de production de toxine

C'est sans aucun doute l'attitude thérapeutique la plus importante au cours des CTstaph et CTstrep [3,6,7,15,16]. Au cours du CTstaph menstruel, il faut évoquer le diagnostic et déposer en urgence le tampon absorbant ou le stérilet [7,15]. Au cours de ce geste, un prélèvement vaginal et/ou du col peut être réalisé pour mettre en évidence la présence de *S. aureus* en culture. Au cours des CTstaph non menstruels, notamment postopératoires, il semble capital de reprendre chirurgicalement ces patients, même en l'absence de purulence et de signes inflammatoires locaux [7,15]. Le débridement éradique la source de l'infection et permet d'isoler la souche de *S. aureus* responsable. Au cours du CTstrep, la chirurgie est indispensable et doit être la plus précoce et la plus raisonnablement agressive [3,7,8,16]. C'est un des aspects majeurs du traitement. Elle doit être répétitive (cinq interventions en moyenne dans notre expérience) de façon journalière et si possible par le même opérateur senior habitué à ce type de situation clinique. La prise en charge de ces lésions cutanées consiste en un débridement de la plaie, excision lavage des zones nécrosées et la plaie est laissée ouverte avec un drainage par des lames (dans le cas présenté à la Figure 4, une mastectomie totale bilatérale ainsi

que des drainages multiples au niveau de la paroi abdominale ont été nécessaires) [3,7,16,23,24]. Les systèmes de pansements occlusifs aspiratifs de type *vacuum assisted closure* (VAC) pourraient être utiles pour accélérer la phase de cicatrisation.

Antibiothérapie bactéricide

Du fait que les chocs toxiques sont souvent en fait des chocs « mixtes », septiques et toxiques (notamment lorsque les hémocultures sont positives), il paraît indispensable d'utiliser une antibiothérapie bactéricide le plus précocement possible. Cette antibiothérapie est basée principalement sur les bêta-lactamines en association avec un aminoside (gentamicine). Il est proposé l'oxacilline ou la cloxacilline s'il s'agit d'un *S. aureus* sensible à la méticilline (100 à 200 mg/kg selon la présentation clinique) ou basée sur la pénicilline G (24M UI/j) ou l'amoxicilline (100 à 200 mg/kg selon la présentation clinique) s'il s'agit d'un CTstrep. Les glycopeptides, ou éventuellement le linézolide, sont utilisables en cas d'allergie aux bêta-lactamines. Au cours des CTstrep, l'antibiothérapie probabiliste est souvent plus large puisqu'elle doit tenir compte du caractère possiblement polymicrobien de l'infection, notamment avec participation des bactéries anaérobies, surtout lorsqu'il s'agit d'un CTstrep avec fasciite nécrosante cervicofaciale ou périnéale [23]. Dans cette situation, une antibiothérapie probabiliste par pipéracilline-tazobactam 4 g en intraveineux direct puis 12 à 16 g/j en continu au pousse-seringue électrique (à adapter en fonction du degré de l'atteinte rénale), parfois associée au métronidazole 500 mg/8 h pourrait être proposée (notamment dans les atteintes périnéales, où des bactéries du genre *Bacteroides spp.*, de sensibilité inconstante aux associations pénicilline-inhibiteur de bêta-lactamase, peuvent être impliquées).

Thérapeutiques antitoxiniques

Trois types d'approches « antitoxiniques » existent : inhiber la production de toxine, inhiber l'activité superantigénique de la toxine une fois que celle-ci est produite et favoriser la clairance de la toxine.

Les antibiotiques ayant pour cible le ribosome bactérien inhibent la synthèse protéique et bloquent ainsi la production d'exotoxine in vitro. Des concentrations subinhibitrices de clindamycine et de linézolide inhibent la production d'alpha-toxine, des exotoxines superantigéniques et de la PVL [25–27]. L'action des synergistines ou de molécules plus récentes (tigécycline, daptomycine) n'est pas connue. Bien qu'il n'y ait pas de données cliniques formelles pour un effet bénéfique, la clindamycine (à la dose de 1 800 à 2 700 mg/j en trois à quatre injections) est conseillée à visée antitoxinique dans le CTstaph et le CTstrep [3,7,15,16,23]. De plus, la clindamycine a une bonne diffusion tissulaire et agit égale-

ment sur certains germes anaérobies (intérêt dans les CTstrep plurimicrobiens). La place du linézolide reste à déterminer, d'autant plus qu'actuellement en France, la très grande majorité des isolats responsables de CTstaph ou de CTstrep restent sensibles à l'érythromycine et à la clindamycine. La durée de l'antibiothérapie à visée « antitoxinique » par la clindamycine reste inconnue.

Les IgIV polyvalentes ont la particularité de pouvoir neutraliser l'effet des exotoxines superantigéniques et de la PVL in vitro [28]. Dans un modèle animal in vivo de CTstrep, les IgIV bloquent l'activité des exotoxines superantigéniques et diminuent la réponse inflammatoire systémique [29]. In vitro, les IgIV inhibent avec une plus grande efficacité les exotoxines superantigéniques produites par *S. pyogenes* par rapport à celles produites par *S. aureus* ; et ainsi une dose importante d'IgIV pourrait être nécessaire pour obtenir une efficacité clinique au cours du CTstaph [30]. Des IgIV spécifiques dirigées contre les exotoxines superantigéniques ne sont pas disponibles. Associées à l'antibiothérapie, l'utilisation des IgIV polyvalentes permet tout au plus une réduction des scores de défaillance d'organe, mais il n'a pas été démontré qu'elles pouvaient significativement réduire la mortalité [31–34]. Par analogie avec le CTstrep, bien qu'il n'existe aucune preuve clinique d'efficacité, les IgIV polyvalentes sont proposées dans le CTstaph [3,15]. En pratique, les IgIV peuvent être considérées dans les CTstaph et CTstrep, surtout chez les patients présentant un choc réfractaire i.e. sans réponse clinique six heures après le début d'une prise en charge « agressive » et adaptée en réanimation [3]. Les posologies d'IgIV utilisées dans l'étude de Darenberg et al. étaient de 1 g/kg à j1 puis 0,5 g/kg à j2 et j3 [32].

En facilitant la clairance des toxines, les techniques d'hémofiltration pourraient avoir un intérêt dans la clairance des exotoxines superantigéniques circulantes. En effet, la faible mortalité observée au cours de l'étude de Stegmayr et al. sur le choc septique à *S. pyogenes* a été en partie attribuée à l'utilisation large des échanges plasmatiques [35]. L'utilisation des échanges plasmatiques a été associée à une réduction rapide de la concentration plasmatique des exotoxines superantigéniques au cours d'un cas de CTstaph [36]. Fukuyama et al. ont développé un système extracorporel en polystyrène capable d'absorber plus de 70 % des exotoxines superantigéniques produites par *S. aureus* et *S. pyogenes*. L'utilisation de ce système sur un modèle animal chez le lapin d'infection intra-abdominale à *S. aureus* producteur de TSST-1 a permis de réduire significativement la concentration sérique de TSST-1 ainsi que le délai de survenue de l'état de choc [37].

Autres mesures

Au cours du CTstrep, il est proposé d'isoler le patient (isolement contact d'au moins 72 heures) afin d'éviter la

dissémination d'une souche de *S. pyogenes* à potentiel épidémique. Il faut par ailleurs vérifier le statut vaccinal antitétanique du patient. Enfin, l'oxygénothérapie hyperbare (OHB) pourrait avoir un intérêt dans CTstrep avec fasciites nécrosantes. L'OHB augmente la pression partielle en O₂. Cela a un effet létal sur la bactérie en diminuant la production de certaines toxines et facilite la bactéricidie des polynucléaires en restaurant le *burst* oxydatif. L'OHB aurait également un rôle dans l'amélioration de la cicatrisation [38]. Si les études expérimentales sont probantes, il n'existe pas beaucoup d'études cliniques prouvant sa supériorité de façon indiscutable [39,40]. De plus, la mise en place logistique de l'OHB est lourde si on applique le protocole de Hill (trois séances à 2 ou 3 ATA le premier jour et deux séances quotidiennes pendant cinq à sept jours).

Conclusion

Bien que les cocci à Gram positifs soient impliqués dans la moitié des causes de sepsis documentés, les chocs toxiques liés à ces bactéries sont rares. Lorsque le diagnostic est évoqué, une des mesures les plus importantes reste l'éradication mécanique de la source de production de toxine (retrait du tampon ou du stérilet dans les CTstaph menstruels, reprise chirurgicale même en l'absence de signes inflammatoires locaux dans les CTstaph non menstruels postopératoires, et chirurgie agressive dans les CTstrep avec fasciite nécrosante). Avec les mesures classiques de prise en charge du sepsis, il est recommandé d'utiliser les thérapeutiques antitoxiniques (clindamycine, IgIV si choc réfractaire), même si ces dernières n'ont pas à ce jour formellement prouvé leur efficacité.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, et al (2011) Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med* 39:1886–95
- Anname D, Bellissant E, Cavaillon JM (2005) Septic shock. *Lancet* 365:63–78
- Lappin E, Ferguson AJ (2009) Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis* 9:281–90
- Ferry T, Perpoint T, Vandenesch F, Etienne J (2005) Virulence determinants in *Staphylococcus aureus* and their involvement in clinical syndromes. *Curr Infect Dis Rep* 7:420–8
- Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM (2000) Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev* 13:16–34
- McCormick JK, Yarwood JM, Schlievert PM (2001) Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. *Annu Rev Microbiol* 55:77–104
- Stevens DL (1996) The toxic shock syndromes. *Infect Dis Clin North Am* 10:727–46
- Stegmayr B, Bjorck S, Holm S, et al (1992) Septic shock induced by group A streptococcal infection: clinical and therapeutic aspects. *Scand J Infect Dis* 24:589–97
- Descoux E, Perpoint T, Ferry T, et al (2008) One in five mortality in non-menstrual toxic shock syndrome versus no mortality in menstrual cases in a balanced French series of 55 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 27:37–43
- Vojtov N, Ross HF, Novick RP (2002) Global repression of exotoxin synthesis by staphylococcal superantigens. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:10102–7
- Cole JN, Barnett TC, Nizet V, Walker MJ (2011) Molecular insight into invasive group A streptococcal disease. *Nat Rev Microbiol* 16:724–36
- Lepoutre A, Doloy A, Bidet P, et al (2011) Epidemiology of Invasive *Streptococcus pyogenes* Infections in France in 2007. *J Clin Microbiol* 49:4094–100
- Plainvert C, Doloy A, Loubinoux J, et al (2011) Invasive group A streptococcal infections in adults, France (2006–2010). *Clin Microbiol Infect* (in press)
- Johansson L, Thulin P, Low DE, Norrby-Teglund A (2010) Getting under the skin: the immunopathogenesis of *Streptococcus pyogenes* deep tissue infections. *Clin Infect Dis* 1:58–65
- Murray RJ (2005) Recognition and management of *Staphylococcus aureus* toxin-mediated disease. *Intern Med J* 35(Suppl 2): S106–S19
- The Working Group on Severe Streptococcal Infections (1993) Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome: rationale and consensus definition. *JAMA* 269:390–1
- Ferry T, Thomas D, Bouchut JC, et al (2008) Early diagnosis of staphylococcal toxic shock syndrome by detection of the TSST-1 Vbeta signature in peripheral blood of a 12-year-old boy. *Pediatr Infect Dis J* 27:274–7
- Ferry T, Thomas D, Perpoint T, et al (2008) Analysis of superantigenic toxin Vbeta T-cell signatures during cases of staphylococcal toxic shock syndrome and septic shock. *Clin Microb Infect* 14:546–54
- Thomas D, Perpoint T, Dauwalder O, et al (2008) In vivo and in vitro detection of a superantigenic toxin Vbeta signature in two forms of streptococcal toxic shock syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28:671–6
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al (2004) Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32:858–73
- Firstenberg MS, Abel E, Blais D, et al (2010) The use of extracorporeal membrane oxygenation in severe necrotizing soft tissue infections complicated by septic shock. *Am Surg* 76:1287–9
- Sprung CL, Annane D, Keh D, et al (2008) Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 358:111–24
- Edlich RF, Cross CL, Dahlstrom JJ, Long WB (2010) Modern concepts of the diagnosis and treatment of necrotizing fasciitis. *J Emerg Med* 39:261–5
- Andreasen TJ, Green SD, Childers BJ (2001) Massive infectious soft-tissue injury: diagnosis and management of necrotizing fasciitis and purpura fulminans. *Plast Reconstr Surg* 107:1025–34
- Stevens DL, Wallace RJ, Hamilton SM, Bryant AE (2006) Successful treatment of staphylococcal toxic shock syndrome with linezolid: a case report and in vitro evaluation of the production of toxic shock syndrome toxin type 1 in the presence of antibiotics. *Clin Infect Dis* 42:729–30
- Stevens DL, Ma Y, Salmi DB, et al (2007) Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 195:202–11

27. Dumitrescu O, Boisset S, Badiou C, et al (2007) Effect of antibiotics on *Staphylococcus aureus* producing Panton-Valentine leukocidin. *Antimicrob Agents Chemother* 51:1515–9
28. Gauduchon V, Cozon G, Vandenesch F, et al (2004) Neutralization of *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin by intravenous immunoglobulin in vitro. *J Infect Dis* 189:346–53
29. Sriskandan S, Ferguson M, Elliot V, et al (2006) Human intravenous immunoglobulin for experimental streptococcal toxic shock: bacterial clearance and modulation of inflammation. *J Antimicrob Chemother* 58:117–24
30. Darenberg J, Soderquist B, Normark BH, Norrby-Teglund A (2004) Differences in potency of intravenous polyspecific immunoglobulin G against streptococcal and staphylococcal superantigens: implications for therapy of toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis* 38:836–42
31. Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, et al (1999) Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome: a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. *Clin Infect Dis* 28:800–7
32. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, et al (2003) Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 37:333–40
33. Perez CM, Kubak BM, Cryer HG, et al (1997) Adjunctive treatment of streptococcal toxic shock syndrome using intravenous immunoglobulin: case report and review. *Am J Med* 102:111–3
34. Cawley MJ, Briggs M, Haith IR, et al (1999) Intravenous immunoglobulin as adjunctive treatment for streptococcal toxic shock syndrome associated with necrotizing fasciitis: case report and review. *Pharmacother* 19:1094–8
35. Stegmayr B, Bjorck S, Holm S, et al (1992) Septic shock induced by group A streptococcal infection: clinical and therapeutic aspects. *Scand J Infect Dis* 24:589–97
36. Kohro S, Imaizumi H, Yamakage M, et al (2004) Reductions in levels of bacterial superantigens/cannabinoids by plasma exchange in a patient with severe toxic shock syndrome. *Anaesth Intensive Care* 32:588–91
37. Fukuyama M, Miwa K, Shibayama N, et al (2005) Mixed bacterial infection model of sepsis in rabbits and its application to evaluate superantigen-adsorbing device. *Blood Purif* 23:119–27
38. Babior BM (1978) Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes (first of two parts). *N Engl J Med* 298:659–68
39. Riserman JA, Zamboni WA, Curtis A, et al (1990) Hyperbaric oxygen therapy for necrotizing fasciitis reduces mortality and the need for débridements. *Surgery* 108:847–50
40. Sugihara A, Watanabe H, Oohashi M, et al (2004) The effect of hyperbaric oxygen on the bout of treatment for soft tissue infections. *J Infect* 48:330–3