

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Etat des lieux de la prise en charge du syndrome du choc toxique dans le
Nord pas de Calais, de 2015 à 2020**

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 1^{er} octobre 2021 à 18h00
au Pôle Formation
par **Camille COQBLIN**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric WIEL

Assesseur :

Monsieur le Docteur Romain DEWILDE

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Amélie VROMANT

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

RESUMÉ

Contexte : Le choc toxique, initialement décrit en 1978, est une pathologie aiguë, rare, avec une morbi-mortalité élevée. Il s'agit d'un état septique causé par une toxine sécrétée par une bactérie, pouvant rapidement évoluer vers la défaillance multi-viscérale et le décès. Les 2 principales bactéries en cause sont le *Staphylococcus aureus* et le *Streptococcus pyogenes*.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique, menée au sein du service de Réanimation du CH de Dunkerque, et du service de Médecine intensive Réanimation du CHRU de Lille. Nous avons inclus les patients hospitalisés entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2020, dont le diagnostic retenu était un syndrome du choc toxique, d'origine staphylococcique ou streptococcique.

Résultats : Nous avons constitué une cohorte de 11 patients (l'origine du choc toxique était staphylococcique pour 4 patients et streptococcique pour 7 patients). L'âge médian est de 59 ans dans le groupe staphylocoque et de 36,5 ans dans le groupe streptocoque. Le délai moyen de consultation était supérieur à 4 jours, avec un taux de mortalité de 100% pour le groupe staphylocoque, et 28,6% pour le groupe streptocoque. La prise en charge de la défaillance multi-viscérale rejoint celle du choc septique. Cependant, l'antibiothérapie anti-toxinique utilisée est variable, avec 50% des patients recevant de la CLINDAMYCINE et 50% du LINEZOLIDE. Le diagnostic est posé de façon probabiliste dans la majorité des cas, devant une absence totale de confirmation bactériologique par identification des souches.

Conclusion : Le choc toxique est une pathologie rare mais grave, nécessitant une prise en charge rapide et harmonisée. De nouvelles études sont nécessaires concernant l'utilisation de l'antibiothérapie anti-toxinique, ainsi que les immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse.

SOMMAIRE

LISTE DES ABBREVIATIONS UTILISEES	8
I. INTRODUCTION	6
1. Historique.....	6
2. Épidémiologie	7
3. Physiopathologie.....	8
4. Diagnostic	11
5. Présentation clinique.....	14
6. Étiologies.....	15
7. Diagnostics différentiels	16
8. Traitement	27
9. Justificatif de l'étude	20
II. MATERIEL ET METHODE	22
1. Modalités de l'étude.....	22
2. Population étudiée.....	22
3. Recueil des données	23
4. Analyse statistique.....	24
5. Éthique.....	24
III. RESULTATS.....	25
1. Recherche des dossiers.....	25
2. Description de la population.....	26
IV. DISCUSSION.....	34
V. CONCLUSION	39
VI. ANNEXES	40
VII. BIBLIOGRAPHIE	41

LISTE DES ABBREVIATIONS UTILISEES

ALAT : Alanine aminotransférase

ASAT : Aspartame aminotransférase

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CIVD : Coagulation Intra-vasculaire Disséminée

CMH II : Complexe Majeur d'histocompatibilité de type II

CPAg : Cellule Présentatrice d'Antigène

CPK : Créatine phosphokinase

DIU : Dispositif intra-utérin

EER : Epuration extra-rénale

EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles

GAS : Group A Streptococcus

IOT : Intubation oro-trachéale

IV : intra-veineux

MmHg : Millimètres de Mercure

OHB : Oxygénothérapie hyperbare

SaO₂ : Saturation Artérielle en Oxygène

SARM : *Staphylocoque aureus* résistant à la Méricilline

TSS : Toxic shock syndrome

TSST-1 : Toxic shock syndrome toxin 1

I. INTRODUCTION

1. Historique

Le syndrome du choc toxique (Toxic Shock Syndrome, TSS) a été décrit pour la première fois comme une nouvelle entité nosologique en 1978 par Todd et coll., sur une série de 7 enfants de 8 à 17 ans aux États-Unis (1). Le tableau clinique associait une hypotension artérielle, une hyperthermie, ainsi qu'un rash scarlatiniforme évoluant vers la desquamation après un intervalle libre de quelques jours à quelques semaines.

Cette entité était par la suite reprise au début des années 1980, devant une épidémie similaire aux États-Unis, touchant des femmes jeunes, de race blanche, sans antécédents médicaux, en période de menstruations. L'absence fréquente de bactériémie associée a permis d'évoquer l'origine toxinique. Le terme de TSS menstruel (2) était alors défini, avec une incrimination du *Staphylococcus aureus*, sans que la physiopathologie de cette entité soit exactement connue. Le rôle des tampons menstruels hyperabsorbant contenant du polycrylate de sodium (2) (tampon Rely, de Procter & Gamble) a été rapidement mis en cause, entraînant un changement de composition des protections périodiques disponibles sur le marché à la fin des années 1980, permettant une diminution de l'incidence.

Si de nos jours, le choc toxique lié au staphylocoque est en diminution, l'incidence de ce syndrome reste stable, avec la découverte d'une entité similaire causée par certaines souches de streptocoque du groupe A, dont la 1ère description a été recensée en 1987 par Cone et coll. (3). On découvre alors une pathologie touchant des personnes des deux sexes et de tous les âges, avec des étiologies variées.

Le syndrome du choc toxinique ou toxique est aujourd'hui défini comme une pathologie aiguë et pourvoyeuse d'une mortalité élevée, caractérisée par l'association d'une hyperthermie, une hypotension artérielle, un rash cutané diffus évoluant vers la desquamation, et une défaillance multi-

viscérale apparaissant dans les quelques jours qui suivent.

2. Épidémiologie

A. Choc toxique staphylococcique

Le choc toxique staphylococcique est une pathologie ne faisant pas l'objet d'une déclaration obligatoire : son incidence est donc mal connue. Il n'existe à notre connaissance aucune étude récente menée en Europe. Une cohorte française publiée en 2007, avait recensé 55 cas de choc toxique staphylococcique entre 2003 et 2006 (21 chocs menstruels et 34 chocs non menstruels) d'après les bases de données du Centre National de Référence (CNR) des Staphylococques (4).

Du fait de contraintes pratiques et d'une difficulté diagnostique, l'envoi des souches au CNR pour identification n'est malheureusement pas systématique.

Une revue de littérature réalisée en 2019 (5) retrouve une incidence du choc toxique staphylococcique de 0,03 à 0,05/100 000 habitants aux États-Unis, stable depuis la fin des années 1990. La mortalité est estimée à 8% (5 à 10% selon les séries, étiologies menstruelles et non menstruelles confondues) (5, 6). Depuis le changement de composition des tampons périodiques, l'incidence du TSS menstruel semble avoir diminué, alors que celle du TSS non menstruel semble stable.

Cette pathologie, lorsqu'elle est associée aux menstruations, touche principalement les femmes jeunes de 20 à 35 ans (7). Dans les autres cas, ce syndrome semble concerner indifféremment les deux sexes, dans toutes les catégories d'âge.

Si les facteurs de risques de développer cette pathologie sont encore mal connus, la colonisation vaginale par une souche de *S.aureus* productrice de toxine semble favoriser les formes associées aux menstruations. Ceci concerne 1 à 5% des femmes, avec un taux semblant stable depuis les années 1980 (8).

B. Choc toxique streptococcique

En 2012, l'incidence des infections invasives à streptocoque du groupe A (infection d'un site normalement stérile) dans les pays développés était estimée à 3-4/100 000 habitants, parmi lesquelles le choc toxique représentait 10% (9).

Les données les plus récentes disponibles en Europe proviennent de l'étude Strep-EURO (10), publiée en 2008 par Lamagni et coll., ayant étudié de manière prospective les infections invasives à streptocoques entre 2003 et 2004.

Cette étude retrouvait une prévalence calculée des infections invasives à *Streptococcus* de 2,79/100 000 habitants en Europe, dont 13% était des chocs toxiques.

Il s'agit donc également d'une pathologie rare, fortement associée à la fasciite nécrosante et à la cellulite, dont elle en grève le pronostic.

Il existe une nette variabilité de mortalité entre les pays européens (10), faisant suspecter une prévalence variable de différents sérotypes de streptocoques du groupe A en fonction des zones géographiques.

De plus, cette pathologie semble toucher tous les âges sans distinction de sexe, de manière similaire au choc toxique staphylococcique non associé aux menstruations (7).

La mortalité est de 30 à 80% selon les séries. En raison de la mortalité élevée associée à la fasciite nécrosante, elle est plus élevée dans ce groupe de patients (6, 11).

Dans une étude menée aux États-Unis, publiée en 2017 (12), la survenue d'une défaillance respiratoire semble être le meilleur élément prédictif de mortalité lors d'un choc toxique, qu'il soit d'origine staphylococcique ou streptococcique.

3. Physiopathologie

La physiopathologie commençant désormais à être mieux connue, trois pré-requis semblent

nécessaires à l'apparition d'un syndrome de choc toxique :

- une infection ou une colonisation à *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pyogenes*
- la production d'une toxine par cette bactérie, agissant comme un superantigène
- une porte d'entrée permettant à la toxine d'atteindre la circulation systémique

L'appellation « exotoxine superantigénique » (13) désigne un groupe d'exotoxines pouvant être secrétées par des souches de *Staphylococcus aureus* ou de *Streptococcus pyogenes*.

Ces toxines possèdent un certain nombre de propriétés physiopathologiques similaires, mais également des caractéristiques propres.

Ce groupe d'exotoxine comporte :

- TSST-1, toxine retrouvée dans les tableaux staphylococciques associés aux menstruations. Il s'agit de la seule toxine pouvant traverser la barrière muqueuse.
- les entérotoxines staphylococciques, quant à elles possèdent un pouvoir émétisant très important, constaté lors des chocs toxiques staphylococciques non menstruels
- les exotoxines pyrogéniques streptococciques, qui possèdent une capacité d'induire des nécroses myocardiques.

Ces toxines agissent toutes comme des superantigènes. Ce terme a été instauré en 1989 pour définir leur capacité à induire une stimulation massive de la prolifération lymphocytaire T, en outrepassant les propriétés autorégulatrices du système immunitaire.

En effet, lors de la présence d'un antigène « conventionnel », ce peptide est présenté au complexe majeur d'histocompatibilité de type II (CMHII) via une cellule présentatrice d'antigène (CPAg) (14).

Le complexe est alors reconnu par le récepteur de la surface des lymphocytes T (le T Cell Receptor – TCR), induisant une prolifération monoclonale de lymphocytes T spécifiques de l'antigène.

A l'inverse, l'activation lymphocytaire en présence d'un superantigène est massive et polyclonale, permise par une double spécificité à la fois pour les protéines du CMHII des CPAg, mais également

pour la chaîne β du domaine variable de TCR (15). Cette stimulation est non spécifique du peptide présenté, et ne nécessite qu'une très faible quantité d'antigène (quelques picogrammes de superantigène permettraient l'activation de plus de 40% des populations naïves de lymphocytes T, lorsque la présence d'un antigène conventionnel active environ 0,01% des lymphocytes T). En résulte une activation importante de la cascade de l'inflammation, avec une sécrétion de cytokines, prostaglandines et leucotriènes, pouvant atteindre rapidement des niveaux élevés, responsables des défaillances d'organes.

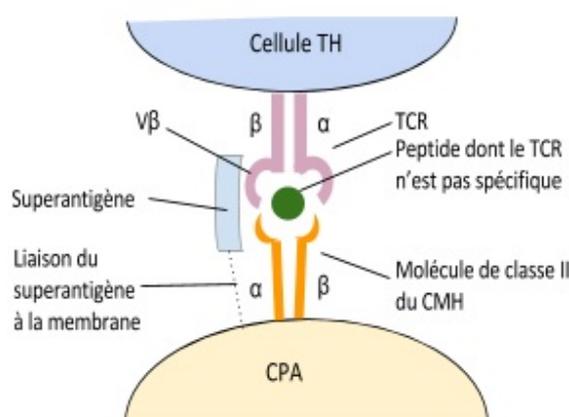


Figure 1 : Reconnaissance des superantigènes par les récepteurs des Lymphocytes T (TCR), selon Janis Kuby, Immunologie 7^è édition, Owen et al., Dunod, 2014, p366

A. Syndrome du choc toxique staphylococcique (6, 13)

La toxine TSST-1 (appelée également entérotoxine F staphylococcique ou exotoxine pyrogénique staphylococcique C), est la première toxine superantigénique mise en évidence comme agent causal de choc toxique. Elle est mise en cause dans 100% des formes menstruelles de choc toxique staphylococcique, et seulement 50% des formes non menstruelles, alors attribuables aux entérotoxines staphylococciques.

B. Syndrome du choc toxique streptococcique (11, 16)

Le *Streptococcus pyogenes* (un Cocci Gram positif), est responsable d'un panel de pathologies très

variées, de présentations et de pronostics très différents. Les plus fréquentes sont les infections ORL (angine, sinusite, otite), pulmonaires, et des tissus mous (érysipèle, cellulite, fasciite nécrosante). La gravité de ce pathogène est dominée par le choc toxique streptococcique et la fasciite nécrosante, qui, lorsqu'ils sont associés, grèvent le pronostic d'une mortalité élevée.

Il s'agit d'une bactérie commensale de la peau et de la sphère ORL, capable de coloniser les muqueuses en s'accrochant à l'épithélium via des protéines de surface agissant comme des adhésines (7).

On retrouve un portage communautaire du streptocoque A chez 5% des adultes et plus de 20% des enfants d'âge scolaire. Certaines études montrent même un taux de portage pharyngé de l'entourage de 20 à 25% lors d'une infection invasive.

La protéine M, présente à la surface de la bactérie, permet de définir différents sous-types de streptocoques du groupe A. Il semble que les types M1 et M3 soient plus fréquemment retrouvés dans les inoculums de chocs toxiques et de fasciites nécrosantes.

Les exotoxines superantigéniques secrétées par le streptocoque du groupe A comportent principalement :

- Streptococcal pyrogenic exotoxins A, B et C (SpeA, SpeB et SpeC)
- Streptococcal superantigen A (SSA).

4. Diagnostic

Les critères diagnostiques ont été établis par le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) dans les années 1980 pour le choc toxique staphylococcique et en 1993 pour le choc toxique streptococcique.

La confirmation diagnostique repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques, permettant de classer la suspicion en choc toxique probable ou confirmé.

Critères diagnostiques du choc toxique staphylococcique : (16)

1. Hyperthermie > 38°C
2. Eruption maculaire diffuse, scarlatiniforme
3. Desquamation cutanée 1 à 2 semaines après l'apparition des premiers symptômes, prédominant sur une topographie palmo-plantaire
4. Hypotension, définie par :
 - PAS < 90 mmHg
 - Baisse > 15 mmHg de la PAS ou syncope à l'orthostatisme
5. Atteinte multi-systémique avec au moins 3 manifestations :
 - Gastro-intestinale : vomissements, diarrhées
 - Musculo-squelettique : myalgies ou CPK > 2N
 - Muqueuse : hyperhémie vaginale, conjonctivale ou oro-pharyngée
 - Rénale : urémie > 2N ou créatininémie > 2N ou leucocyturie aseptique
 - Hépatique : bilirubinémie > 2N ou ASAT > 2N ou ALAT > 2N
 - Système nerveux central : désorientation, confusion ou trouble de la conscience sans signe de focalisation
6. Critères paracliniques négatifs (lorsqu'ils sont réalisés)
 - Hémocultures (sauf *S.aureus*), prélèvement de gorge, liquide céphalo-rachidien
 - Sérologies leptospirose, rougeole, rickettsiose
7. Critères additionnels pathognomoniques de Parsonnet
 - Isolement d'une souche de *S.aureus* à partir d'un prélèvement muqueux ou d'un site normalement stérile
 - Isolement d'une *S.aureus* producteur d'une toxine connue comme étant potentiellement responsable d'un choc toxique
 - Absence d'anticorps dirigés contre la toxine incriminée en début de maladie
 - Séroconversion pour la toxine incriminée durant la convalescence

Le diagnostic est considéré comme probable si les critères biologiques (hors critères additionnels) sont

remplis, associés à au moins 4 des critères cliniques. Il est confirmé lorsque les critères biologiques (hors critères additionnels) sont associés aux 5 critères cliniques, sauf si le patient est décédé avant l'apparition de la desquamation.

Les nouveaux critères de Parsonnet n'ont été ajoutés que récemment par le CDC, car au préalable nombreux patients chez qui le diagnostic était évoqué, mais qui ne répondaient pas à la totalité des critères cliniques, et n'avaient donc qu'un diagnostic possible ou probable (13).

Critères diagnostiques du choc toxique streptococcique : (16)

1. Isolement d'un streptocoque du groupe A dans un foyer habituellement stérile (sang, liquide céphalo-rachidien, liquide pleural)

2. Hypotension : PAS < 90 mmHg chez d'adulte

3. Au moins 2 des manifestations suivantes :

- Atteinte rénale : créatininémie > 2N

- Coagulopathie : thrombopénie < 100G/L ou signes de CIVD

- Atteinte hépatique : bilirubinémie > 2N ou ASAT > 2N ou ALAT > 2N

- Syndrome de détresse respiratoire aigu : infiltrats radiographiques associée à une hypoxie sans insuffisance cardiaque

- Éruption érythémateuse généralisée, parfois accompagnée d'une desquamation de topographie variable

- Nécrose des tissus mous : fasciite nécrosante, myosite, gangrène

Si les 3 critères sont réunis, le diagnostic de choc toxique streptococcique est confirmé.

Si le streptocoque du groupe A est isolé dans un foyer habituellement non stérile (gorge, vagin, expectorations), mais associé à une hypotension artérielle ainsi qu'au moins 2 des atteintes systémiques, on considère le diagnostic comme probable si aucune autre étiologie n'est retrouvée.

Les hémocultures n'ont que peu d'apport diagnostique. En effet, elles ne sont positives que dans 60-80% des chocs d'origine streptococcique, et seulement 3% des cas d'origine staphylococcique (9). On parlera alors volontiers d'un choc « mixte », à la fois septique et toxique, lors d'hémocultures positives dans le cadre d'un choc toxique staphylococcique au moins probable.

5. Présentation clinique

A. Choc toxique staphylococcique

Le tableau clinique associe volontiers des troubles digestifs bruyants, associés à une hyperthermie, une asthénie et des myalgies. Ce n'est le plus souvent que 48 à 72h après l'apparition des premiers symptômes qu'apparaît le rash cutané orientant vers l'origine toxique, ainsi que l'hypotension artérielle, signe précurseur de l'apparition des défaillances d'organes (17).

Le diagnostic de TSS est rapidement évoqué chez les patientes présentant cette association de symptômes dans un contexte de menstruations, devant la forte médiatisation de ce syndrome.

L'absence de spécificité des symptômes est souvent source de retard diagnostique lorsque le contexte clinique est peu évocateur.

En effet, l'érythrodermie est le signe le plus spécifique de l'atteinte toxique, mais n'apparaît qu'à un stade déjà avancé, ne précédant que de quelques heures la défaillance multi-viscérale. Il est plus souvent composé de macules confluentes lors d'une infection staphylococcique.

Ainsi à un stade précoce, en l'absence de contexte menstruel, il existe un risque important de sous-estimer la gravité, et donc de retarder la prise en charge initiale (retour à domicile, hospitalisation en service de médecine conventionnelle, retard à une prise en charge chirurgicale...).

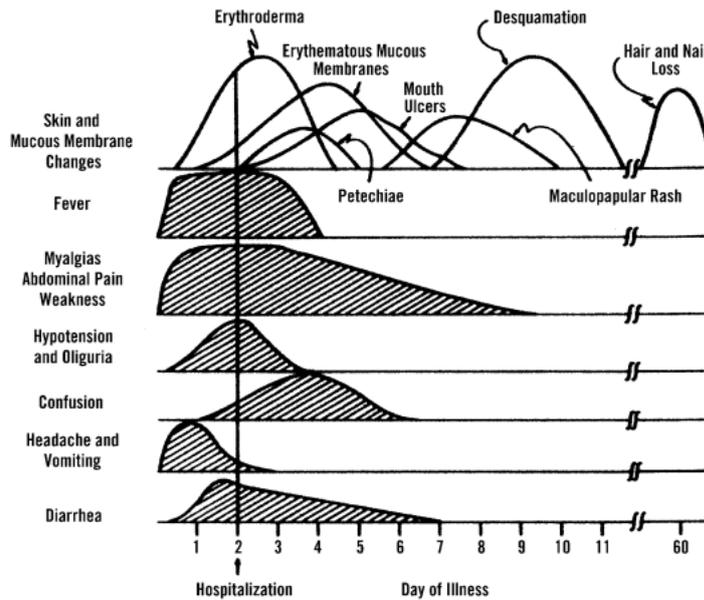


Figure 2 : *Manifestations cliniques principales du choc toxique - JAMA 1981 ; 246 : 741 - 8, Figure 1. Copyrighted 1981, American Medical Association*

B. Choc toxique streptococcique

Lors d'un tableau d'origine streptococcique, les signes cliniques sont initialement dominés par une atteinte neurologique, et une hypotension marquée apparaissant plus rapidement que lors d'une infection staphylococcique (apparition dans les 24h).

En cas de survenue dans un contexte d'infection des tissus mous, on retrouve fréquemment une hyperalgie majeure, discordante avec la présentation clinique, devant faire évoquer un mécanisme toxique s'il est associé à un diagnostic d'infection des tissus mous.

Le rash est quant à lui, plutôt scarlatiniforme, en "coup de soleil" lors de la présence d'un streptocoque du groupe A.

6. Étiologies

Que ce soit pour l'une ou l'autre des bactéries incriminées, les étiologies pouvant se compliquer d'un état de choc toxinique sont nombreuses et hétérogènes (17, 7). Elles sont dominées par les infections des tissus mous, actuellement étiologie la plus fréquente.

Tableau 1 : Principales étiologies du syndrome du choc toxique streptococcique et staphylococcique	
Étiologies du choc toxique streptococcique	Étiologies du choc toxique staphylococcique
<ul style="list-style-type: none"> - Fasciite nécrosante, myosite, cellulite - Pneumopathie - Péritonite - Sinusite, épiglottite, pharyngite (rare) - Méningite - Arthrite septique 	<ul style="list-style-type: none"> - Infections des tissus mous - Grippe, varicelle - Contraception mécanique et port de protections périodiques intra-vaginales (tampons, diaphragme, DIU, éponge, cup) - Morsure d'animal ou d'insecte, lymphadénite - Brûlure - Bursite - Empyème - Endométrite, IVG, post-partum - Chirurgie d'augmentation mammaire - Packing naso-pharyngé

7. Diagnostic différentiels (17)

Les diagnostics différentiels du syndrome du choc toxique sont nombreux, souvent à l'origine d'une errance diagnostique longue et d'une évocation retardée.

Cette liste (**Tableau 2**) est dominée par des étiologies virales et bactériennes, à l'origine de tableau clinique peu spécifique. Mais les signes peuvent parfois mimer des diagnostics plus rares, ainsi que des maladies inflammatoires.

Tableau 2 : Principaux diagnostics différentiels du syndrome du choc toxique
<ul style="list-style-type: none"> - Pharyngite, sinusite, gastro-entérite, pyélonéphrite aiguë, méningococcémie, ostéomyélite - Méningite, thrombophlébite cérébrale - Légionnellose, maladie de Lyme, fièvre typhoïde, leptospirose, fièvre pourprée des montagnes rocheuses - Syndrome d'épidermolyse staphylococcique, maladie de Kawasaki - Lupus érythémateux disséminé, syndrome urémique et hémolytique, syndrome de Reye

8. Traitement

Lorsqu'un choc toxique est suspecté, il est nécessaire d'avoir rapidement recours au traitement symptomatique (mesures de réanimation). Une bi-antibiothérapie probabiliste rapide, à la fois bactéricide et anti-toxinique, est également recommandée, de manière concomitante à une éradication

du foyer supposé de la contamination.

A. Mesures de réanimation

Les mesures de prise en charge du choc septique ont été définies par la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) (18), avec pour but une diminution de la mortalité liée au sepsis et au choc septique. Il convient également d'appliquer ces mesures devant une suspicion de choc toxique.

- Une expansion volémique est nécessaire dans les 3 premières heures, d'au moins 30mL/kg de cristalloïdes. Il convient de réévaluer rapidement et régulièrement l'hémodynamique du patient.

- Il semble licite de fixer un objectif de pression artérielle moyenne à 65mmHg, en cas de nécessité d'introduction de vasopresseurs après restauration d'une volémie satisfaisante.

- Une antibiothérapie probabiliste doit être introduite dans l'heure suivant le diagnostic de sepsis ou de choc septique, à large spectre, utilisant une ou plusieurs molécules et permettant de cibler l'ensemble des pathogènes possiblement incriminés

- Il est impératif de rapidement contrôler la porte d'entrée infectieuse, en ayant si besoin recours à une prise en charge chirurgicale. Il est également nécessaire d'exclure rapidement les dispositifs intravasculaires et corps-étrangers.

- Si l'association d'un remplissage vasculaire efficace et de vasopresseurs est efficace pour atteindre une stabilité hémodynamique, il ne semble pas nécessaire d'introduire d'opothérapie substitutive. Dans le cas contraire, une posologie de 200mg/j d'HYDROCORTISONE par voie IV est recommandée.

B. Antibiothérapie

L'antibiothérapie est initialement probabiliste, puis son spectre est ensuite adapté aux résultats bactériologiques sur les données de l'antibiogramme. Elle doit être débutée le plus rapidement possible, idéalement dans l'heure suivant le diagnostic (18). Lorsqu'un mécanisme toxinique est suspecté, elle doit associer une molécule anti-toxinique, et un antibiotique bactéricide habituel.

Les principales molécules ayant un effet anti-toxinique sont décrites ci-dessous :

- La RIFAMPICINE, premier anti-toxinique utilisé, mais présentant une forte toxicité hépatique rendant son utilisation en soins critiques délicate.
- La CLINDAMYCINE est un antibiotique semi-synthétique dérivé de la LINCOMYCINE, appartenant à la famille des lincosamides. Il s'agit d'une molécule ayant principalement une action bactériostatique à l'encontre des bactéries aérobies Gram + et un grand nombre d'anaérobies.

Elle cible le ribosome bactérien en clivant sa sous-unité 50S, permettant une inhibition de la synthèse protéique bactérienne et donc la production d'exotoxines (19, 20, 21).

Plusieurs études (19) ont montré que l'utilisation de cette molécule permettait une suppression de la production toxinique lors de la mise en contact avec une souche d'un inoculum de choc toxique, mais sans avoir d'impact sur la croissance bactérienne. Elle ne peut donc être utilisée en monothérapie, et doit toujours s'associer à une molécule à visée bactéricide. Elle semble également être à l'origine d'une inhibition rapide de la production d'exotoxine, avec plusieurs études ayant démontré une diminution rapide de la production d'exotoxine in vitro à H1, notamment lors d'une atteinte à streptocoque du groupe A (20, 22).

De plus, la CLINDAMYCINE a une bonne diffusion tissulaire, permettant d'être facilement utilisée dans le cadre des infections des tissus mous, et son spectre d'action rend intéressante son utilisation en cas d'atteinte poly-microbienne.

- Le LINEZOLIDE a également un mécanisme proche de la CLINDAMYCINE, avec une structure moléculaire assez similaire (20). Cet antibiotique a également sa place dans la prise en charge du choc toxinique, puisque qu'il est actif contre le SARM. Il est donc à utiliser largement en cas de facteurs de risque de Staphylocoque résistant à la Méricilline, avec suspicion de mécanisme endo-toxinique. De plus, il possède une capacité bactériostatique intéressante lors de la prise en charge initiale d'une infection invasive.

Le Streptocoque pyogène étant naturellement sensible aux pénicillines, une antibiothérapie par B-lactamines est recommandée, lorsqu'un tableau de choc toxique streptococcique est suspecté. Celle-ci doit être associée à la CLINDAMYCINE, afin de bénéficier d'une action bactériostatique et bactéricide rapide.

Lorsque la porte d'entrée infectieuse est inconnue, est qu'il est impossible de savoir initialement s'il semble plus probable d'être face à une origine streptococcique ou staphylococcique, l'utilisation de l'OXACILLINE en bithérapie avec la CLINDAMYCINE est recommandée (9, 5).

En cas de facteur de risque d'infection à staphylocoque résistant à la Méricilline (chirurgie extensive récente, antibiothérapie récente, hospitalisation récente dans une unité de soins critiques, et contact avec une personne porteuse d'un SARM), il conviendra d'introduire initialement une antibiothérapie comportant de la VANCOMYCINE ou DAPTOMYCINE, en association avec du LINEZOLIDE.

C. Traitement local

Il est nécessaire de retirer dès le début de la prise en charge tous les corps étrangers : tampons périodiques, dispositif intra-utérin, mèche nasale ...

Il convient par la suite d'avoir recours à une désinfection des sites suspects :

- un débridement chirurgical fréquent des tissus dévitalisés et/ou infectés
- une irrigation quotidienne des tissus lors de la suite de la prise en charge
- une réévaluation pluri-hebdomadaire de l'indication d'une éventuelle reprise chirurgicale par la

suite

Le recours à l'oxygénothérapie hyperbare est également recommandé (**Annexe n° 1**), en cas d'atteinte des tissus mous de type cellulite ou fasciite nécrosante, pour ses capacités bactéricides, ainsi que ses effets favorisant la cicatrisation (23, 24).

D. Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV)

L'immunité humorale semble jouer un rôle important dans la physiopathologie du choc toxique. En effet, plusieurs études ont montré une augmentation des anticorps anti-TSST-1 (méthode ELISA) dans les semaines suivant un épisode de choc à Staphylocoque. De plus, les patients présentant une hypogammaglobulinémie, ainsi que les patients immunodéprimés semblent être plus à risque de développer un choc toxique, ou une récurrence de cette pathologie (6).

Plusieurs études *in vitro* ont mis en évidence une efficacité des IgIV dans le TSS, permettant une immunisation passive.

In vivo, l'efficacité clinique des IgIV en association avec une antibiothérapie bien conduite dans le choc toxique streptococcique, a été montrée dans 2 études : une étude de cohorte observationnelle (25), et une étude multicentrique, contrôlée randomisée (26). La première avait recensé 21 patients, et retrouvait un taux de survie à 30 jours de 67% dans le groupe IgIV contre 34% dans le groupe témoin. La deuxième avait également recensé 21 patients, et retrouvait une mortalité à 28 jours de 10% dans le groupe IgIV contre 36% dans le groupe témoin. Cette deuxième étude était par ailleurs la seule étude randomisée réalisée en Europe, mais fut arrêtée prématurément par manque de sujets inclus.

L'utilisation des IgIV dans le choc toxique staphylococcique est moins documentée, et semble être utilisée de manière plus sporadique. De plus, il existe de fortes tensions d'approvisionnement concernant les IgIV pour les suppléments de déficit immunitaires, ne permettant pas de réaliser d'études randomisées.

Devant un rationnel fort, mais un manque important de preuve, il n'existe pas de recommandation concernant la place des IgIV dans la prise en charge du choc toxique.

9. Justificatif de l'étude

Si la physiopathologie du choc toxique commence à être progressivement connue, il n'existe pas à

l'heure actuelle de recommandations concernant sa prise en charge. De plus, devant sa faible incidence, en dehors du contexte classique dans un contexte de menstruations associé au port de tampons périodiques, cette entité est souvent oubliée et sous-diagnostiquée. Le risque est donc celui d'une mauvaise orientation des patients, retardant ainsi la prise en charge (chirurgie, antibiothérapie adaptée...) et grevant ainsi le pronostic vital et fonctionnel.

Ce travail a pour objectif d'étudier l'hétérogénéité des prises en charge du TSS, et de mettre en lumière la fréquence de l'errance diagnostique, lorsque le contexte n'est pas lié aux menstruations.

II. MATERIEL ET METHODES

1. Modalités de l'étude

L'étude menée est une Évaluation des Pratiques Professionnelles (EPP). L'analyse des données est réalisée de manière rétrospective. Il s'agit d'une étude observationnelle et multicentrique. Les données proviennent des Services de Médecine Intensive et Réanimation du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille et du Service de Médecine Intensive et de Réanimation du Centre Hospitalier de Dunkerque.

La période d'inclusion était de 5 ans (du 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2020), et les données ont été recueillies de manière rétrospective après la fin de la période donnée.

2. Population étudiée

La population ciblée par l'étude regroupait les patients hospitalisés dans l'un des 2 services de Réanimation entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2020, ayant reçu le diagnostic (de certitude ou fortement suspecté) de syndrome de Choc Toxique Streptococcique ou Staphylococcique.

Les services concernés ont été choisis devant l'importance de leur activité et de leur plateau technique, ainsi que la présence du Centre d'Oxygénothérapie Hyperbare au CHRU de Lille, ce qui en fait la référence pour le traitement des cellulites graves.

A. Critères d'inclusion

Les patients inclus étaient :

- des patients âgés de 15 ans et 3 mois ou plus
- hospitalisés dans le service de Réanimation de l'un des 2 centres hospitaliers inclus dans l'étude entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2020
- recevant un diagnostic de Choc Toxique Streptococcique ou Staphylococcique certain ou fortement probable (selon les critères diagnostiques du CDC), quelle qu'en soit l'étiologie.

B. Critères d'exclusion

Étaient exclus secondairement :

- les patients (ou personne de confiance) ayant exprimé son opposition au recueil de ses données dans le cadre d'études réalisées dans le centre
- les patients ne répondant pas aux critères diagnostics du choc toxique streptococcique ou staphylococcique selon les critères du CDC

C. Modalités d'inclusion

Après contact des responsables du codage des dossiers médicaux des différents Services, les dossiers répondant au code "Choc Toxinique" (A48.3 selon la CIM-10) ont été identifiés. Après lecture et analyse de ces dossiers, seuls ceux répondant aux critères d'inclusion ont été pris en compte pour la réalisation de cette étude.

Devant le faible nombre de dossiers recueillis avec cette première recherche, nous avons étendu le recueil aux dossiers ayant pour diagnostic final A40.0 "Septicémie à Streptocoques du groupe A" et A41.0 "Septicémies à Staphylocoques dorés", et ayant reçu une antibiothérapie anti-toxinique au cours de la prise en charge (CLINDAMYCINE ou LINEZOLIDE).

3. Recueil de données

Les données ont été extraites à partir du dossier informatisé du patient (DPI), sur le logiciel ICCA (Philipps) au CHRU de Lille et Hopital Manager (Softway Medical) au CH de Dunkerque. Après lecture et analyse des différents dossiers collectés, différentes données administratives, cliniques et biologiques ont été recueillies de façon anonymisée (via un numéro d'inclusion) grâce au logiciel Word (Microsoft).

Les données consignées étaient les suivantes :

- données socio-démographiques : âge, sexe, mode de vie.
- données anamnestiques : antécédents médicaux-chirurgicaux et traitements habituels, le

contexte de menstruations et de port de protections périodiques, le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la première consultation, la nature de ces symptômes, ainsi que le mode d'arrivée à l'hôpital.

- données clinico-biologiques : signes de gravité cliniques et biologiques lors de la prise en charge, les thérapeutiques utilisés lors de cette phase initiale, et le lieu d'hospitalisation au décours de ce premier contact.

- données thérapeutiques : antibiothérapie administrée, utilisation d'une molécule anti-toxinique, mesures de réanimation associées, opothérapie substitutive, nécessité d'un débridement chirurgical secondaire, oxygénothérapie hyperbare.

- données bactériologiques : positivités des hémocultures, recherche de toxines sur prélèvement, étiologie du choc toxinique

- données de morbi-mortalité : mortalité, délai après les premiers symptômes, et présence de séquelles

4. Analyses statistiques

L'étude présente des statistiques épidémiologiques faites à l'aide du logiciel EXCEL (Microsoft) et du logiciel R (GNU project).

5. Éthique

La présente thèse a fait l'objet d'un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP), ainsi que d'une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) du Centre Hospitalier de Dunkerque et du Centre Hospitalier Universitaire de Lille.

L'anonymat des patients a été préservé via un numéro d'inclusion pour chaque patient. Aucune donnée personnelle n'a été divulguée à un tiers.

III. RESULTATS

1. Recherche des dossiers

Nous avons effectué une première recherche selon le critère diagnostique A48.3 « syndrome du choc toxique », permettant d'identifier 3 dossiers au CHRU et 1 au CH de Dunkerque. Seul 2 de ces dossiers correspondaient en effet à un syndrome du choc toxique, les 2 autres étant des erreurs de codage (une défaillance multi-viscérale sur intoxication à la METFORMINE et un choc septique à point de départ pulmonaire post accident de la voie publique avec hémorragique cérébrale).

De ce fait et devant la nécessité d'identifier des dossiers dont le diagnostic est souvent posé de manière tardive et/ou rétrospective, nous avons mené une deuxième recherche en ciblant les dossiers répondant au codage A40.0 « Septicémie à streptocoques du groupe A » ou 41.0 « Septicémie à staphylocoques dorés », et R57.2 « choc septique », et ayant reçu une antibiothérapie par CLINDAMYCINE ou LINEZOLIDE au CHRU de Lille. 66 dossiers ont ainsi été identifiés.

Dans le cas du CH de Dunkerque, les prescriptions médicamenteuses n'étant informatisées que depuis fin 2020 en réanimation, nous avons mené une recherche sur les dossiers répondant aux codes diagnostiques A41.0 ou A40.0 et R57.2, sans discrimination sur la thérapeutique prescrite. Cette recherche nous a permis d'identifier 52 dossiers.

Ces 118 dossiers ont ensuite été étudiés selon les courriers de sortie, car il s'agissait des seules données disponibles pour les dossiers antérieurs à 2020 au Centre Hospitalier de Dunkerque. Les critères diagnostiques du choc toxique ont été appliqué à chaque cas présentant un contexte évocateur.

Après l'étude de ces 118 dossiers :

- 7 correspondaient aux critères d'inclusion au CHRU
- 4 correspondaient aux critères d'inclusion au CH de Dunkerque

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le **Tableau 3**.

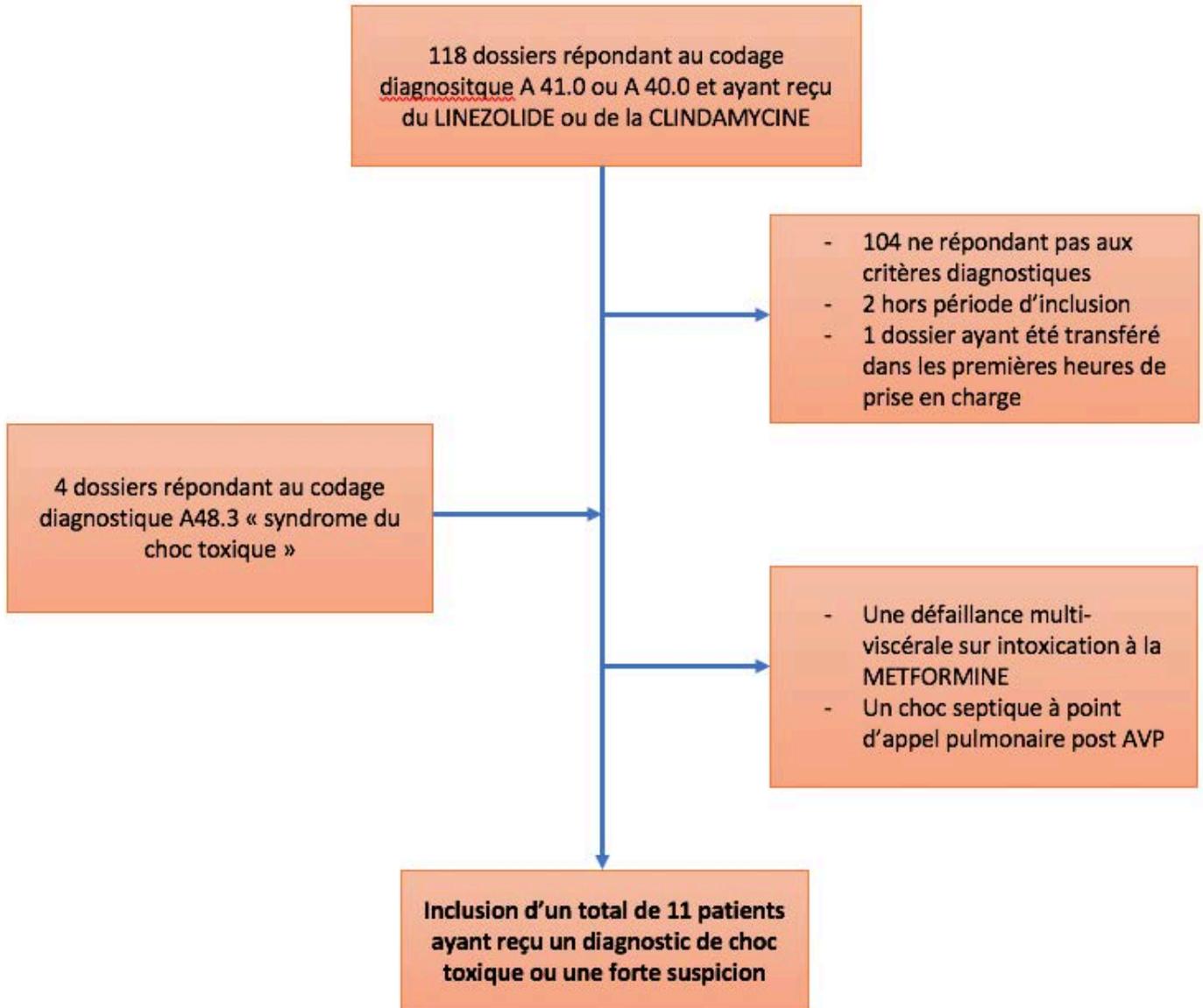


Figure 3 : Flow chart

2. Description de la population

	Choc toxique staphylococcique	Choc toxique streptococcique
Nombre (%)	4/11	7/11
Sexe Ratio	1 : 1 (2H 2F)	0,75 : 1 (4F 3H)
Age moyen (années)	57,8	40,3
Age médian (années)	59	36,5
Antécédents		
- Obésité	0	2
- Cardiovasculaires	2	3
- Diabète	1	1
- Hépto-gastro-entérologiques	2	1
- Psychiatrique	1	0
Traitements		
- Anti-hypertenseurs	1	3
- Anti-diabétiques	0	1
- Anticoagulants ou anti-aggrégants	1	1
- Anti-dépresseurs	1	0
Habitus		
- Tabagisme actif	3	2
- Éthylisme chronique	3	1
- Toxicomanie intraveineuse	0	1

Tableau 3 : Caractéristiques des patients

Sur les 11 dossiers recueillis, 4 sont des chocs toxiques staphylococciques, et 7 sont d'origine streptococcique.

Le sex ratio est de 0,75 : 1 pour le choc streptococcique, contre 1 : 1 pour le choc staphylococcique.

L'âge moyen et médian est plus élevé dans le groupe staphylocoque : âge moyen de 57,8 ans et médian de 59 ans, versus âge moyen de 40,3 ans et médian de 36,5 ans dans le groupe streptocoque.

L'âge moyen des patients inclus dans cette cohorte est de 42,9 ans, et l'âge médian de 45 ans.

Les sujets étaient plus jeunes dans le groupe streptocoque, mais avaient plus de comorbidités. Les plus fréquentes étant les comorbidités cardiovasculaires (3 patients sur 7), mais également l'obésité (2 patients sur 7).

Dans les suites de ces antécédents, les traitements les plus représentés sont les anti-hypertenseurs.

	Choc toxique staphylococcique	Choc toxique streptococcique
Nombre (%)	4/11	7/11
Délai moyen entre les premiers symptômes et la première consultation	7 jours	4 jours
<i>Non connu</i>	1	3
Symptômes initiaux		
- Dyspnée	1	0
- Troubles digestifs	1	1
- Signes neurologiques	0	1
- Hyperthermie	0	3
- Syndrome pseudo-grippal	1	1
- Douleur	0	1
- Éruption cutanée	1	1
- Infection des tissus mous	0	4
Critères de gravité initiaux		
- Hypotension artérielle (PAS <90mmHg)	3	4
- Signes d'hypo-perfusion périphérique	3	1
- Acidose lactique	3	3
- Nécrose des tissus mous	0	4
- Troubles de la conscience (GSC <15)	3	0
- CIVD	4	3
- Insuffisance rénale	3	3
- Syndrome infectieux biologique	3	3
Orientation initiale		
- Retour à domicile	0	0
- Hospitalisation en service de médecine	0	1
- Hospitalisation en réanimation	4	6
Diagnostic de syndrome du choc toxique		
- Probable	4	7
- Confirmé	0	0
Confirmation bactériologique par identification de la souche bactérienne	0	0

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients à la prise en charge initiale

On retrouve ici une fréquence importante d'éthylotabagisme chronique, principalement chez les patients ayant présenté un choc toxique staphylococcique. Enfin, on retrouve un cas de toxicomanie intraveineuse.

Pour les patients des deux groupes, on retrouve un important retard de prise en charge. En effet, le délai moyen de première consultation est de 7 jours dans le groupe staphylocoque, contre 4 jours dans le groupe streptocoque (**Tableau 5**).

Les signes cliniques initiaux rapportés ici sont variés (**Figure 4**). L'hyperthermie, pourtant critère nécessaire du diagnostic de syndrome du choc toxique, n'est présentée initialement que par 4 patients du groupe streptocoque. De même que l'éruption cutanée, signe très évocateur de l'atteinte toxinique, et également critère nécessaire au diagnostic, n'était retrouvée que chez un patient de chaque groupe.

Lors de la prise en charge initiale, on peut voir que la totalité des patients présentait des signes de gravité, avec une importante fréquence dans ces dossiers de la présence d'une hypotension artérielle, de signes d'hypo-perfusion périphérique, d'une acidose lactique et de stigmates de CIVD. Les différentes valeurs biologiques n'étaient malheureusement pas disponibles dans tous les dossiers, ne permettant pas de comparaison.

A l'exception d'un patient hospitalisé initialement en service de médecine conventionnelle, la totalité des patients ont été transféré directement en service de réanimation après contact médical.

Enfin, on remarque qu'aucun prélèvement bactériologique n'a été bénéficié d'une identification de la souche avec confirmation du caractère producteur de toxine.

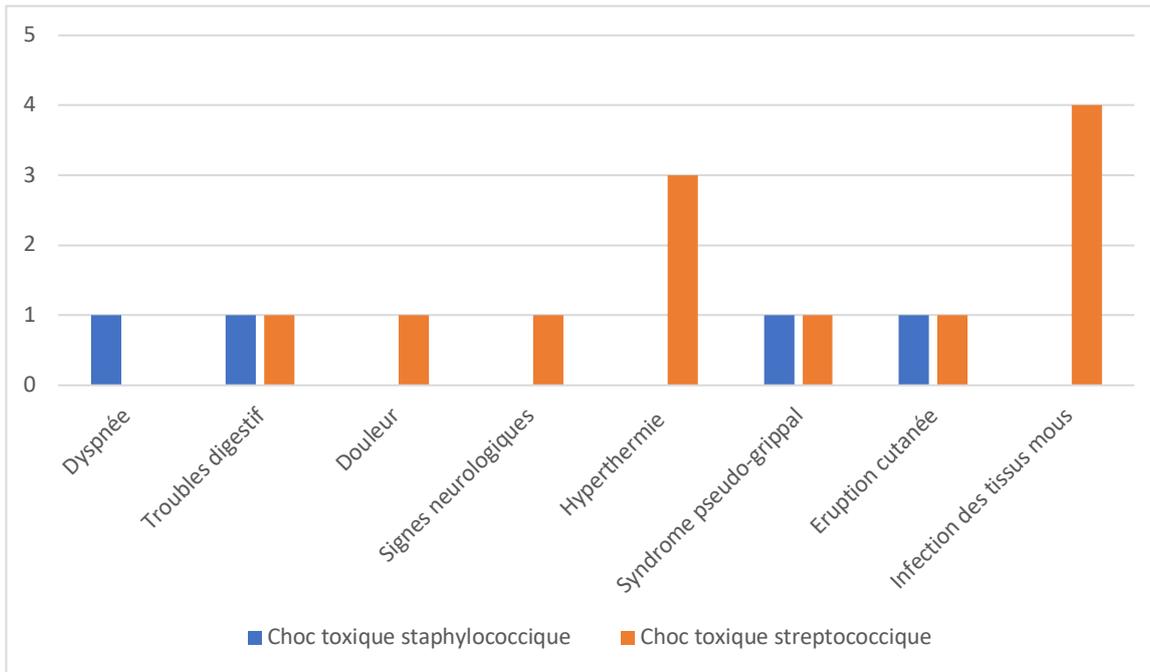


Figure 4 : Signes cliniques initiaux présentés par les patients selon le type de choc toxique

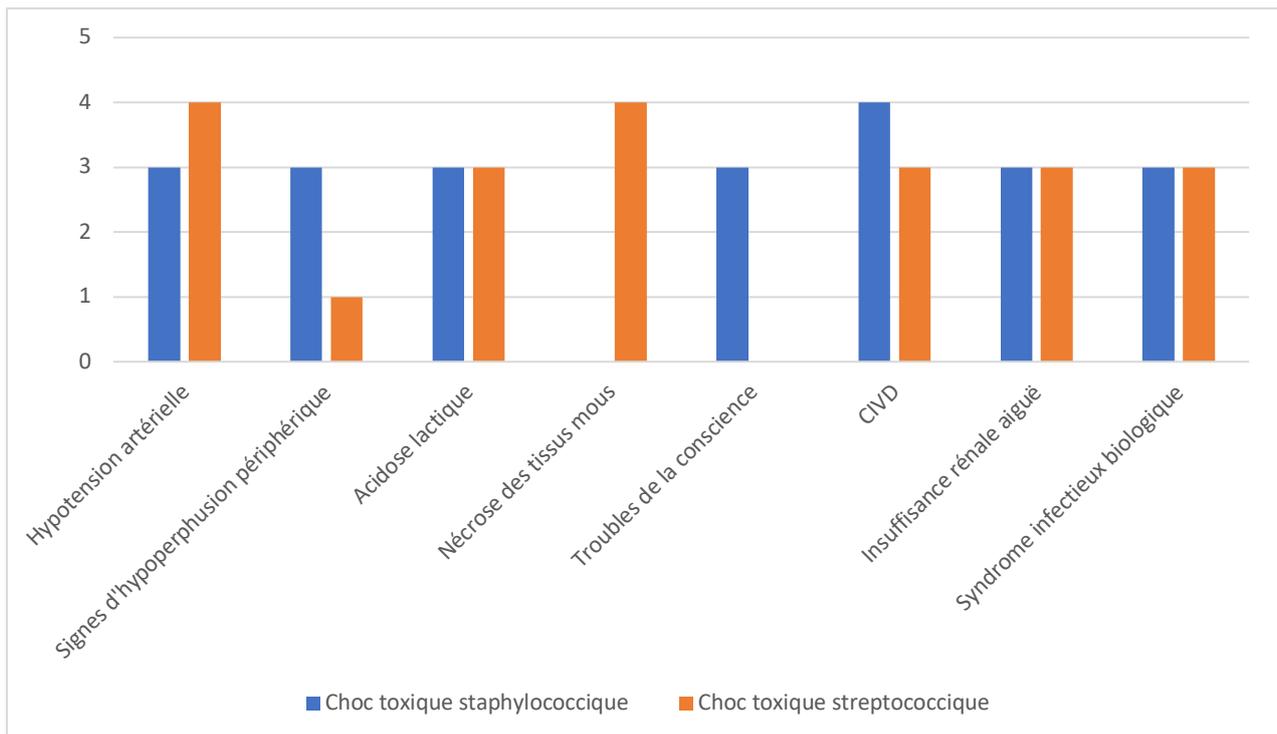


Figure 5 : Critères de gravité à la prise en charge initiale selon le type de choc toxique

	Choc toxique staphylococcique	Choc toxique streptococcique
Nombre (%)	4/11	7/11
Mortalité (%)	4 (100%)	2 (28,6%)
Délai moyen entre l'entrée en réanimation et la mortalité	5 jours { 2 ; 11 }	11 jours { 10 ; 12 }
Antibiothérapie anti-toxinique		
- CLINDAMYCINE	2	4
- LINEZOLIDE	2	3
Mesures de réanimation associées		
- Ventilation mécanique	4	6
- Amines vasopressives	4	7
- Épuration extra-rénale	4	2
- Opothérapie substitutive	4	2
Immunoglobulines intraveineuses	0	0
Oxygénothérapie hyperbare	0	6
Séquelles		
- Insuffisance rénale chronique	0	0
- Asthénie chronique	0	1
- Amputation(s)	0	2
- Douleurs	0	1
Étiologie du syndrome du choc toxique		
- Infection des tissus mous		
- Grippe	2	5
- Inconnue	0	1
	2	1

Tableau 5 : Caractéristiques de prise en charge

La mortalité est plus élevée dans ce recueil chez les patients ayant reçu un diagnostic de choc toxique staphylococcique, avec 100% de mortalité, contre seulement 28,6% lors d'une infection streptococcique. Le délai de mortalité semble par contre plus élevé chez les patients présentant une infection streptococcique. A noter que les causes exactes du décès n'étaient pas présentes dans tous les dossiers.

Le taux de séquelles, non évaluable chez les patients du groupe staphylococcique, est élevé dans le groupe streptococcique, avec 2 cas d'amputation sur nécrose des extrémités. On ne retrouve par contre pas de cas d'insuffisance rénale chronique post-choc. De plus les critères ayant permis le diagnostic de l'asthénie chronique ne sont pas rapportés dans les dossiers.

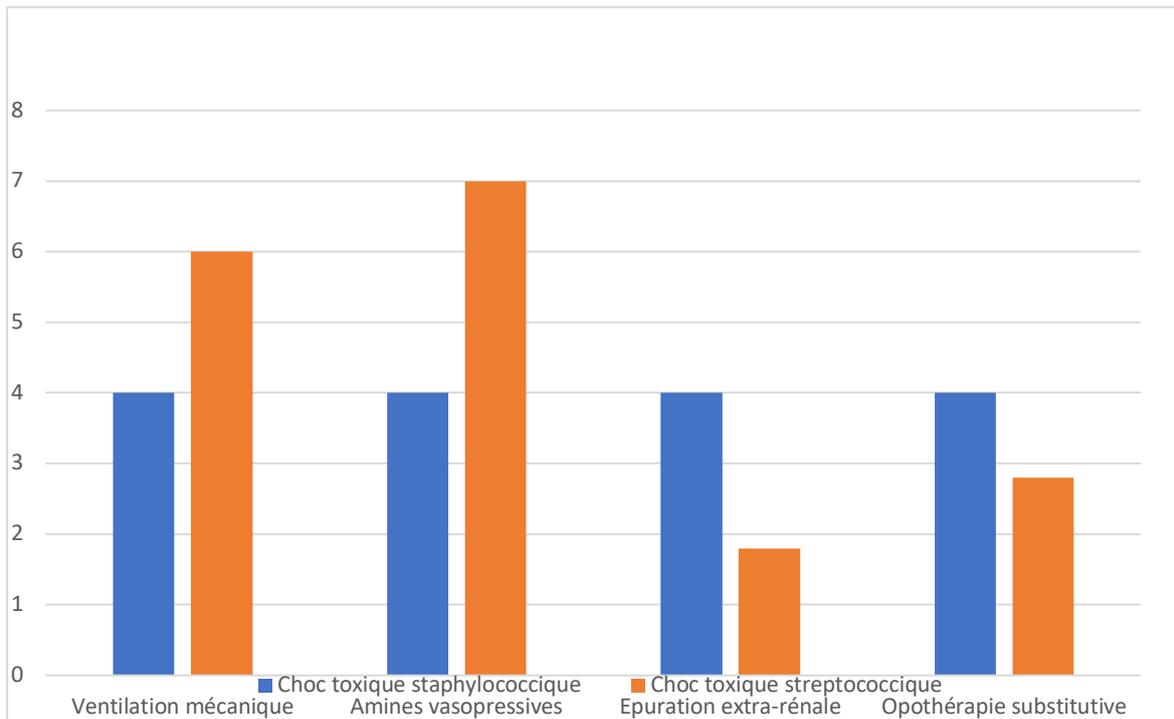


Figure 6 : Mesures de réanimation associées selon le type de choc toxique

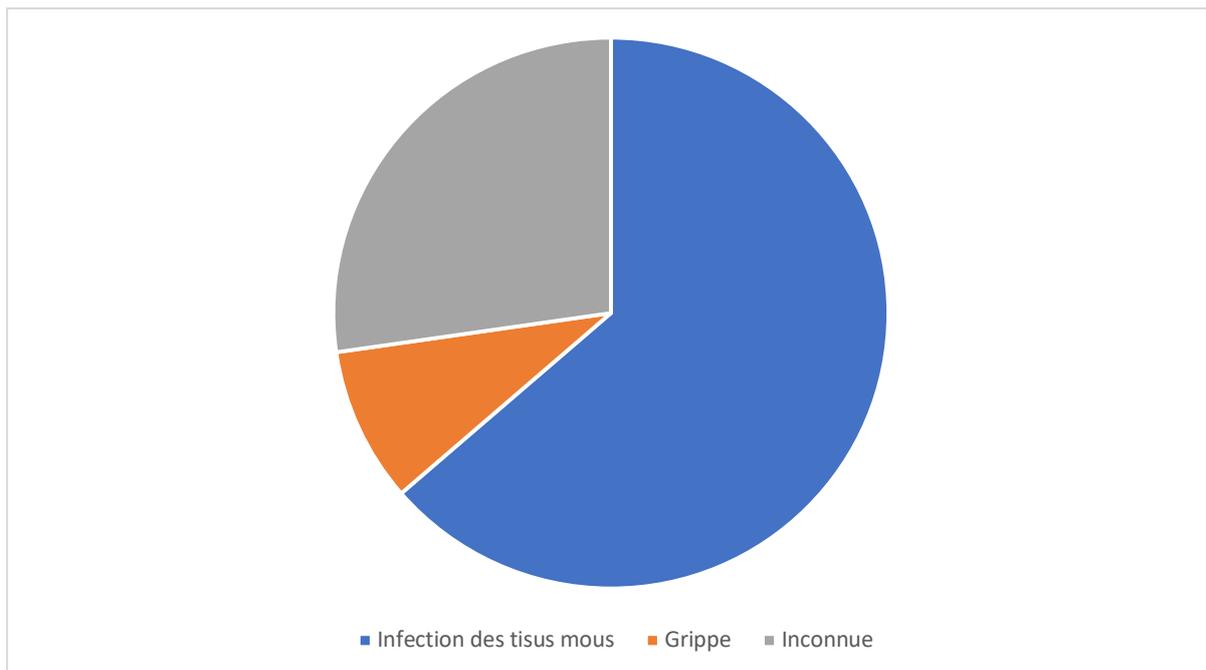


Figure 7 : Etiologies du choc toxique dans cette cohorte

Concernant le traitement, on peut observer que 100% des patients ont reçu une antibiothérapie anti-toxinique. En effet, 5 ont reçu de la CLINDAMYCINE, et 6 du LINEZOLIDE, sans que pour autant ce choix soit justifié à la lecture des dossiers, ni que soit identifié de facteur de risque d'infection à

SARM. Si cette antibiothérapie était systématiquement introduite dans les premières 24 heures de la prise en charge, le délai d'administration exact n'était quant à lui pas connu.

On peut voir également que 100% des patients ont nécessité l'administration d'amines vasopressives (NORADRENALINE), témoignant d'une défaillance hémodynamique. De même, une défaillance respiratoire était présente chez 10 patients sur 11, nécessitant une ventilation mécanique. Enfin, 6 patients nécessitaient la mise en place d'une épuration extra-rénale, 3^e défaillance la plus fréquente dans les atteintes du TSS (**Figure 6**).

Aucun de ces patients n'a reçu d'immunoglobulines intraveineuses.

L'oxygénothérapie hyperbare était quant à elle largement utilisée ici chez les patients présentant des infections des tissus mous (6/7 patients).

Enfin, étiologie désormais la plus fréquente actuellement du TSS, l'infection des tissus mous est également la première cause retrouvée dans cette étude, rapportée chez 7 patients (2 d'origine staphylococcique et 5 d'origine streptococcique) (**Figure 7**). On retrouve un cas de TSS dans un contexte de grippe B documenté, et dans 3 cas, aucune étiologie n'est retrouvée. Il n'est rapporté ici aucun cas de TSS staphylococcique associé aux menstruations, ni d'origine gynécologique.

IV. DISCUSSION

Il s'agit ici d'une petite cohorte, menée sur deux centres hospitaliers dont un CHU. Nous avons choisi d'inclure au CHRU de Lille car il s'agit de centre de référence du traitement des cellulites dans le Nord pas de Calais, car centre de médecine hyperbare. Si le nombre d'inclusion est faible malgré des services de réanimation possédant une activité importante, ceci est cohérent avec les différentes données de la littérature. Par exemple l'étude menée en France par Descloux et coll. (4), et publiée en 2008 afin d'étudier les différences des caractéristiques entre TSS staphylococcique menstruel et non menstruel, avait nécessité un recueil prospectif sur 3 ans en utilisant les données du Centre National de Référence des Staphylocoques (Lyon), et n'avait recueilli que 55 patients.

Une première hypothèse expliquant la faible taille de cet échantillon est un potentiel sous-diagnostic de la pathologie.

Il est tout d'abord possible que certains dossiers soient *in fine* étiquetés comme des chocs septiques car pris en charge de manière très précoce avec un faible inoculum bactérien, et qu'une antibiothérapie bactéricide introduite de manière rapide à forte dose masque les critères spécifiques d'une atteinte toxinique.

Une autre théorie évoquée par Nigel Curtis (27) était l'idée qu'en population pédiatrique, l'incidence de ce syndrome était sous-estimée devant des critères diagnostics très spécifiques. Par exemple, l'hypotension est un critère majeur et indispensable du diagnostic positif, mais celle-ci peut être masquée par un remplissage vasculaire initial dans les formes moins sévères de cette pathologie, prises en charge précocement. Les critères diagnostics étant identiques en population adulte et pédiatrique, on peut supposer qu'effectivement, une proportion variable n'est pas diagnostiquée devant des critères diagnostics restreints.

De plus, il est également probable que cette étude n'ait permis de recueillir qu'un faible nombre de

dossiers du fait de son caractère rétrospectif, et basé sur le codage en CIM-10. Si le codage diagnostic est un outil de valorisation des pratiques professionnelles, il est ici mis en défaut. En effet, lors de l'inclusion initiale, 2 des 4 dossiers comportant le codage spécifique « syndrome de choc toxique » en étaient finalement très éloignés. De même lors de la suite du recueil des dossiers, plusieurs dossiers étaient codés en tant que « choc septique » mais étaient des sepsis. Après informations, les codages diagnostics des 2 services concernés sont réalisés par des professionnels de santé extérieurs au service, et comporte donc des erreurs de relecture. Il paraît donc important d'essayer à l'avenir d'harmoniser le codage, afin d'obtenir un meilleur reflet des pratiques professionnels des services.

De même, un codage précis permet aux futures études d'obtenir des données fiables, mais aussi valorisation des actes réalisés pendant le séjour, et donc de rapporter de l'argent au service. Ainsi un séjour codé en « Choc septique » rapporte plus qu'un séjour codé en « Sepsis ». Le codage médical avait été étudié dans plusieurs études, permettant d'en souligner son importance (28).

Il existe donc ici un biais d'inclusion, inhérent au fait de se baser sur le codage.

Cette cohorte présente donc pour principale faiblesse son petit effectif, mais également son caractère rétrospectif. En effet, les données étaient recueillies uniquement sur les courriers de sortie, car le service de réanimation du CH de Dunkerque n'était pas informatisé jusqu'en début 2020. De ce fait, on retrouve un manque important de précision dans les données, notamment biologique et clinique. Il aurait été intéressant de pouvoir comparer, même sur ce petit échantillon, les critères initiaux au moment de la prise en charge, afin d'en évaluer leur gravité respective.

De plus, ces dossiers ont un commun un fréquent manque de confirmation diagnostique, principalement lors d'une étiologie staphylococcique (*cf.* Critères diagnostics). Car si ces cas remplissent les critères de l'hypotension artérielle, hyperthermie, éruption cutanée et de défaillance d'organes dans des contextes évocateurs, ceci ne suffit pas à confirmer le syndrome. La desquamation est un prérequis nécessaire sauf en cas de décès, et étant d'apparition tardive, il peut survenir après

transfert du patient dans une autre unité de soins. Ce critère étant impératif, il sous-entend qu'en cas de décès, le diagnostic ne peut être posé de manière certaine si la desquamation n'a pas été constatée. Enfin, si les hémocultures sont un test effectué en routine, de même que les prélèvements muqueux, les souches de *S.aureus* sécrétrices de toxines ne sont pas identifiées car ceci nécessite un envoi au CNR des Staphylocoques à Lyon. Les critères de Parsonnet, ajoutés récemment avec pour but une confirmation des cas plus aisée, ne sont pas non plus remplis puisque les recherches de séroconversions et identifications de toxines ne sont pas réalisées en routine. Il paraît donc intéressant de réévaluer l'incidence de cette pathologie à l'avenir, après sensibilisation des professionnels de santé à l'intérêt de cette confirmation bactériologique.

Les étiologies du choc toxique dans cette étude sont largement dominées par les infections des tissus mous, ce qui concorde avec les données de la littérature, sans que l'incidence du TSS chez les patients atteints de cellulite soit parfaitement connue. On retrouve également 3 dossiers pour lesquels l'étiologie est inconnue. En effet il semble possible que la cascade inflammatoire soit telle que les signes spécifiques d'une atteinte étiologique soit masqués.

Un des deux centres d'inclusion étant le centre de référence de médecine hyperbare, il semble donc cohérent d'obtenir plus d'infections des tissus mous dans cette cohorte.

Cette série de cas ne rapporte aucun dossier TSS staphylococcique lié aux menstruations, effectivement devenu très rare depuis le contrôle de la composition des protections hygiéniques disponibles sur le marché, et la prévention faite autour de cette pathologie (8).

Il conviendra de garder à l'esprit que l'utilisation des cups menstruelles peut également être mise en cause (premier cas publié en 2015, 29). Si peu de cas sont pour l'instant rapportés dans la littérature, il serait intéressant d'étudier la prévention faite autour de leur utilisation en médecine de ville et en gynécologie.

Il est souvent décrit dans les différentes études une grande variabilité des signes clinique initiaux,

fréquemment à l'origine d'une errance diagnostique longue. Les données présentées ici vont dans ce sens puisqu'à l'exception des patients présentant une infection des tissus mous, les signes sont très variés et peu spécifiques. De plus, on remarque que l'éruption cutanée, signe très spécifique d'une atteinte toxinique lorsqu'elle est diffuse, n'est présente dans cette cohorte que chez 2 patients à la phase initiale. Ce critère dermatologique est pourtant nécessaire au diagnostic positif du TSS, tant staphylococcique que streptococcique.

Lors de la prise en charge initiale, les patients de cette cohorte présentaient tous au moins un critère de gravité clinique ou biologique (*cf. Résultats*) ayant justifié des soins lourds par la suite. En effet, on peut supposer que si ces patients avaient consulté plus tôt, les signes auraient été moins marqués, avec des signes biologiques moins graves, qui auraient pu conduire à une mauvaise orientation, notamment un retour au domicile.

Lorsque l'on compare les présentations cliniques et biologiques initiales des deux formes de chocs, il ne semble pas exister de franche différence à l'exception des tableaux d'infections des tissus mous. De même, les critères de gravité biologiques ne diffèrent pas.

Les études montraient une fréquence plus élevée de signes digestifs en cas d'atteinte staphylococcique, et d'atteinte neurologique en cas d'atteinte streptococcique (16, 17), ce qui n'est pas respecté ici. En effet seuls 2 patients présentant une forme staphylococcique présentaient des signes neurologiques, et les signes digestifs étaient représentés de manière équivalente. Se pose donc la question de savoir si les signes cliniques ne pourraient pas être liés au mécanisme toxinique, plus qu'à la bactérie en cause.

Lorsque l'on s'attarde sur la prise en charge thérapeutique de cette pathologie, on retrouve un manque de recommandations, principalement concernant l'antibiothérapie. Les patients ayant reçu du LINEZOLIDE ne présentait aucun facteur de risque de SARM à la prise en charge initiale, et aurait donc dû recevoir de la CLINDAMYCINE, selon le rationnel des différentes études. Il n'existe en effet pas à ce jour d'étude ayant comparé l'efficacité du LINEZOLIDE et de la CLINDAMYCINE en population humaine, de manière randomisée.

De plus, les mesures de réanimations secondaires sont basées sur les recommandations de prise en charge du choc septique, les deux états étant proches. En effet, la défaillance multi-viscérale étant causée par l'hypotension artérielle majeure dans les deux cas, le traitement ne semble pas différer.

Mais si la prise en charge du choc septique est très bien codifiée depuis plusieurs années désormais, celle du choc toxique est très dépendante du centre de prise en charge. Or le mécanisme initial à l'origine de la cascade inflammatoire à l'origine de l'hypotension artérielle étant différent entre les deux états, des recommandations semblent nécessaires, afin de déterminer les mesures communes au traitement du choc septique, et celles qui en diffèrent.

On remarque ici une mortalité nettement supérieure dans les TSS d'origine staphylococciques, ce qui va à l'encontre des données de la littérature. Mais ces patients présentent un délai entre les premiers symptômes et le premier contact médical plus longs. L'étude menée par Descloux et coll. (4) en 2008, montrait un taux de mortalité significativement plus élevé dans les formes de TSS non menstruel (22% contre 0% en cas de forme menstruelle). On peut donc supposer que si nous avions inclus des chocs d'origine menstruelle, la mortalité aurait été plus faible dans ce groupe.

Les séquelles ne concernent que peu de patients devant une mortalité élevée dans cette cohorte, mais il est surprenant de ne pas retrouver d'insuffisance rénale chronique.

Enfin, le syndrome du choc toxique reste une pathologie difficile à étudier dans le cadre d'études observationnelles, devant sa faible incidence et ses critères diagnostics restreints. De plus s'il est possible de se baser sur les données du Centre National de Référence des Staphylocoques pour obtenir des données fiables à l'échelle nationale, il ne semble pas exister à ce jour de base de données concernant les infections invasives à Streptocoques. De même, les études interventionnelles sont également limitées par l'incidence, mais aussi par la forte morbi-mortalité de cette pathologie, rendant éthiquement compliqué une étude randomisée.

V. CONCLUSION

Le syndrome du choc toxique est une pathologie devenue encore plus rare depuis la médiatisation de son origine menstruelle, et les différentes campagnes de prévention qui l'ont entouré, mais qui conserve une morbi-mortalité importante, principalement lorsqu'il est causé par une infection invasive à Streptocoque du groupe A. Il paraît donc primordial de l'évoquer devant un tableau clinique de choc septique d'étiologie inconnue associé à une défaillance multi-viscérale, afin de ne pas grever son pronostic.

De plus, bon nombre d'étiologies sont moins connues des professionnels de santé, et notamment des professionnels de l'urgence (grippe, infections ORL, ...), et peuvent être à l'origine d'un sous-diagnostic et d'une mauvaise orientation initiale.

Cette cohorte, bien que de petit effectif, a permis de mettre en avant les difficultés de confirmation diagnostique devant des critères de diagnostic positifs très restreints, de même qu'une hétérogénéité de prise en charge, principalement concernant le choix de l'antibiothérapie anti-toxinique. Il paraît donc nécessaire afin d'harmoniser les pratiques de proposer des recommandations concernant la prise en charge du choc toxique, staphylococcique comme streptococcique. En effet si la prise en charge de la défaillance multi-viscérale est très codifiée par les algorithmes de prise en charge du choc septique, il en convient d'en traiter l'origine de manière adéquate et précoce. Il serait également probablement bénéfique de sensibiliser les différents professionnels de santé, acteurs de cette prise en charge, sur l'intérêt d'une confirmation bactériologique, par identification des souches bactériennes.

De plus, ce travail montre la nécessité de travaux chez l'homme étudiant un éventuel bénéfice de l'utilisation des immunoglobulines polyvalentes dans la prise en charge de cette pathologie, ce qui pourrait en améliorer considérablement le pronostic.

Il pourrait enfin être intéressant de comparer les caractéristiques cliniques et biologiques des premières 24h des patients présentant un choc septique et un choc toxique, afin de voir si ces caractéristiques diffèrent, et de permettre une adaptation thérapeutique plus rapide.

VI. ANNEXES

Annexe n° 1 : Indications acceptées d'oxygénothérapie hyperbare – D'après la 10^e Conférence de consensus sur la médecine hyperbare, par Mathieu D, Marroni A, et Kot J, Avril 2016

CONDITION	Accepté			Niveau d'agrément
	Niveau de preuve			
	A	B	C	
Type I				
Intoxication au CO		X		Agrément fort
Fracture ouverte avec délabrement		X		Agrément fort
Prévention de l'ostéoradionécrose après extraction dentaire		X		Agrément fort
Ostéoradionécrose (mandible)		X		Agrément fort
Radionécrose des tissus mous (cystite, proctite)		X		Agrément fort
Surdité brusque		X		Agrément fort
Accident de décompression			X	Agrément fort
Embolie gazeuse			X	Agrément fort
Infections bactériennes à anaérobies ou mixtes			X	Agrément fort
Type II				Agrément fort
Lésions de pied diabétique		X		Agrément fort
Nécrose de tête fémorale		X		Agrément fort
Greffe de peau et/ou lambeaux compromis			X	Agrément fort
Occlusion de l'artère centrale de la rétine			X	Agrément fort
Syndrome d'écrasement sans fracture			X	Agrément
Ostéoradionécrose (os autres que mandibule)			X	Agrément
Lésions radio-induites des tissus mous (autres que cystite et proctite)			X	Agrément
Chirurgie et implants en tissus irradiés (traitement préventif)			X	Agrément
Ulcères ichémiques			X	Agrément
Ostéomyélite chronique réfractaire			X	Agrément
Brûlures du 2 ^{ème} degré > 20 %			X	Agrément
Pneumatose intestinale			X	Agrément
Neuroblastome de stade IV			X	Agrément
Type III				Agrément
Cérebro-lésés (traumatisme crânien aiguë et chronique, AVC chronique, encéphalopathie post-anoxique) chez des patients hautement sélectionnés			X	Agrément
Lésions radio-induites du larynx			X	Agrément
Lésions radio-induites du SNC			X	Agrément
Syndrome d'ischémie-reperfusion après revascularisation			X	Agrément
Réimplantation de membre			X	Agrément
Plaies chroniques sélectionnées secondaires à un processus systémique			X	Agrément
Drépanocytose			X	Agrément
Cystite interstitielle			X	Agrément

Selon niveaux de preuves A = Au moins deux études concordantes, de grande échelle, en double aveugle, randomisées et contrôlées, avec peu ou pas de biais méthodologiques ; B = Etudes randomisées en double aveugle, mais avec quelques défauts méthodologiques, ou études de petits échantillons ou une seule étude ECR ; C = Opinion consensuelle d'experts.

VII. BIBLIOGRAPHIE

- 1) Todd J, Fishaut M, Kapral F, et al. Toxic-shock syndrome associated with phage-group-I staphylococci. *Lancet* 2:116-118, Nov 25, 1978
- 2) Vostrat S L. Rely and toxic shock syndrome : a technological health crisis. *Yale Journal of Biology and Medicine* 84 (2011), pp.44-459
- 3) Perez C M, Kubak B M, Cryer H G et al. Adunctive treatment of streptococcal toxic shock syndrome using intravenous immunoglobulin : Case report and Review. *The American Journal of Medicine* Vol 102 January 1997
- 4) Descloux E, Perpoint T, Ferry T, et al. One in five mortality in non-menstrual toxic shock syndrome versus no mortality in menstrual cases in a balanced French series of 55 cases. *EJMID* (2008) 27:37-3
- 5) Berger S, Kunerl A, Wasmuth S et al., Menstrual toxic shock syndrome : case report and systemic review of literature, *The Lancet*, Vol 19, Septembre 2019
- 6) Darenberg J, Söderquist B, Henriues Nomark B et al., Differences in potency of intravenous polyspecific immunoglobulin G against streptococcal and staphylococcal super antigens : implications for therapy of toxic shock syndrome, *Clinical Infectious Disease*, March 2004
- 7) Stevens DL, The Toxic Shock Syndromes. *Infectious Disease Emergencies*, Vol 10, Issue 4, 1 December 1990, Pages 727-746
- 8) Nonfoux L, Chiaruzzi M, Badiou C et al., Impact of currently marketed tampons and menstrual cups on *Staphylococcus aureus* growth and toxic shock syndrome toxin 1 production *in vitro*, *American Society for Microbiology*, Juin 2018, Volume 84
- 9) Steer A C, Lamagni T, Curtis N et al. Invasive Group A Streptococcal disease : epidemiology, pathogenesis and management. *Springer International Publishing*, 2012
- 10) Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B et al. Epidemiology of Severe Stretococcus pyogenes Disease in Europe. *Journal of Clinical Microbiology*, July 2008 ; Vol.46, No.7, p. 2359-2367

- 11) Johansson L, Thulin P, Low DE, Norrby-Teglund A (2010) Get-ting under the skin: the immunopathogenesis of *Streptococcus pyogenes* deep tissue infections. *Clinical Infectious Disease* 1:58–65
- 12) Strom MA, Hsu DY, Silverberg JI. Prevalence, comorbidities and mortality of toxic shock syndrome in children and adults in the USA. *Microbiol Immonul* 2017 ; 61:463-473
- 13) Dinges MM, Orwin PMn Schlievert PM, Exotoxins of *Staphylococcus aureus*, *Clinical Microbiology Reviews*, Jan. 2000, Vol.13, No 1., pm. 16-34
- 14) Colombani J, HLA : le complexe majeur de présentation et d'histo-compatibilité humain : fonctions immunitaires et applications médicale. Éditions John Libbey Eurotext, 1996, p.
- 15) Janeway CA, Travers P, Immunologie, 2è edition française. Edition De Boeck Université, 2003, p.178
- 16) Ferry T, Guillaume C, Perpoint T, Laurent F, Chocs toxiques dans les infections à Cocci à Gram positifs, *Médecine Intensive Réanimation*, Vol. 21 No. 3, Mai 2012.
- 17) Herzer C M. Toxic shock syndrome : broadening the differential diagnosis. *JABFP* March-April 2001 Vol 14 No 2
- 18) Rhodes A, Evans LE, Dellinger RP et al., Surviving Sepsis Campain Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock : 2016, *Intensive Care Medicine*, 43, 304-377, 2017
- 19) Schlievert PM, Kelly JA, Clindamycin-induced suppression of toxic-shock syndrome-associated exotoxin production, *The Journal of Infectious Diseases*, Vol. 149, No 3, Marche 1984
- 20) Coyle EA, Cha A et Rybak MJ, Influences of Linezolid, Penicillin and Clindamycin, Alone and in Combination, on Streptococcal Pyrogenic Exotoxin a release, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, May 2003, p 1752-1755
- 21) Russel N E, Pachorek R E, Clindamycin in the treatment of Streptococcal and Staphylococcal Toxic Shock Syndromes. *Ann Pharmacother* 2000 ; 34:936-9

- 22) Mascini EM, Jansze M, Schouf LM et al., Penicillin and clindamycin differentially inhibit the production of pyrogenic exotoxins A and B by group A streptococci, *International Journal of Microbial Agents*, Vol 18, 2001, 395-398
- 23) Annane D, Raphaël JC, Indications de l'oxygénothérapie hyperbare dans les services d'urgence, *Réanimation*, 2002, 509-15
- 24) Bessereau J, Coulange M, Brun PM, Indications de l'oxygénothérapie hyperbare en urgence, *Société Française de Médecine d'Urgence*, 2012
- 25) Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome – a comparative observational study. *Clinical Infectious Disease*, 1999, 28 : 800-07
- 26) Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J et al., Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome : a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Infectious Disease*, 2003, 37 ; 333-40
- 27) Curtis N, Toxic shock syndrome : under-recognised and under-treated ? *Arch Dis Children, BMJ*, 2014
- 28) Briand F, Pedailles S, Qualité du codage, tenue du dossier patient et qualité des soins en chirurgie, *Journal de gestion et d'économie médicale*, 2013/6 (Vol.31), p380-387
- 29) Mitchell MA, Bisch S, Arntfield S, Hosseini-Moghaddam SM, A confirmed case of toxic shock syndrome associated with the use of a menstrual cup, *The Journal of Infectious Disease*, Vol 26 No 4, 2015

AUTEUR : Nom : COQBLIN

Prénom : Camille

Date de soutenance : Vendredi 1^{er} Octobre 2021

Titre de la thèse : État des lieux de la prise en charge du syndrome du choc toxique, dans le Nord Pas de Calais, de 2015 à 2020

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Médecine d'Urgence

Mots-clés : Syndrome du choc toxique, staphylocoque, streptocoque du groupe A

Résumé :

Contexte : Le choc toxique, initialement décrit en 1978, est une pathologie aiguë, rare, avec une morbi-mortalité élevée. Il s'agit d'un état septique causé par une toxine sécrétée par une bactérie, pouvant rapidement évoluer vers la défaillance multi-viscérale et le décès. Les 2 principales bactéries en cause sont le *Staphylococcus aureus* et le *Streptococcus pyogenes*.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique, menée au sein du service de Réanimation du CH de Dunkerque, et du service de Médecine intensive Réanimation du CHRU de Lille. Nous avons inclus les patients hospitalisés entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2020, dont le diagnostic retenu était un syndrome du choc toxique, d'origine staphylococcique ou streptococcique.

Résultats : Nous avons constitué une cohorte de 11 patients (l'origine du choc toxique était staphylococcique pour 4 patients et streptococcique pour 7 patients). L'âge médian est de 59 ans dans le groupe staphylocoque et de 36,5 ans dans le groupe streptocoque. Le délai moyen de consultation était supérieur à 4 jours, avec un taux de mortalité de 100% pour le groupe staphylocoque, et 28,6% pour le groupe streptocoque. La prise en charge de la défaillance multi-viscérale rejoint celle du choc septique. Cependant, l'antibiothérapie anti-toxinique utilisée est variable, avec 50% des patients recevant de la CLINDAMYCINE et 50% du LINEZOLIDE. Le diagnostic est posé de façon probabiliste dans la majorité des cas, devant une absence totale de confirmation bactériologique par identification des souches.

Conclusion : Le choc toxique est une pathologie rare mais grave, nécessitant une prise en charge rapide et harmonisée. De nouvelles études sont nécessaires concernant l'utilisation de l'antibiothérapie anti-toxinique, ainsi que les immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Éric WIEL

Assesseurs : Monsieur le Docteur Romain DEWILDE

Directeur de thèse : Madame le Docteur Amélie VROMANT